

图 3 1 月后胸部 CT

讨论 巨细胞病毒是一种临床常见病病原体，免疫力正常人感染常无症状，而免疫力低下患者，可累及肺、视网膜、胃肠道、中枢神经系统等多种器官，出现致命性的后果。近年来免疫抑制剂广泛应用于自身免疫疾病、肿瘤、器官移植等疾病，以及艾滋病患者的增多，导致巨细胞病毒所致的机会性感染明显增加，巨细胞病毒肺炎 (cytomegalovirus pneumonia) 已成为上述患者的重要死因之一。

CMV 肺炎通常急性起病，快速进展，以发热、干咳或少痰、呼吸困难等临床症状常见，影像学表现为肺间质受累为主的炎症，单纯从症状、影像学难以和其他病毒或卡氏肺孢子虫肺炎相区别，诊断需依据实验室检查。虽肺组织活检找到巨细胞病毒包涵体或培养出病毒为临床诊断最可靠标准，但临床实施困难，不利于早期诊断。

目前常用检测方法包括 CMV 抗体、CMV-DNA、CMV-PP65 抗原及 CMV-mRNA 检测。对于免疫力低下人群，可

能缺乏抗体反应或抗体延迟出现，故血清学抗体对早期诊断价值有限。CMV-DNA 已被广泛应用于 CMV 感染早期诊断，检测标本可为血液和肺泡灌洗液。CMV-pp65 抗原及 CMV-mRNA 较 CMV-DNA 有更高的特异性，不仅能早期诊断 CMV 感染，而且通过抗病毒治疗过程中定量监测更能反映病情控制情况。

CMV 肺炎治疗中，支持治疗是最基本的。低氧血症时吸氧，必要时机械通气辅助呼吸，积极纠正心肺功能衰竭；同时保证营养支持、补液、退热对症等。怀疑 CMV 感染时提倡尽早抗病毒治疗，公认的抗病毒药物为更昔洛韦 10 mg/(kg·d)，分 2 次静点，疗程 3~4 周，待 CMV-DNA 转阴后停药。若免疫力低下状况不能解除，可考虑长期口服更昔洛韦预防 CMV 肺炎复发。免疫球蛋白的作用不明确。另外 CMV 重症肺炎是否应用糖皮质激素存在争议，文献中未查到相关研究报道。

急诊医师应提高对 CMV 肺炎的认识，若遇免疫功能低下肺炎患者，经一般抗感染治疗无效，外周血白细胞总数低、CD4/CD8 下降、血气分析示严重低氧的患者，应高度警惕 CMV 肺炎，即使在等待病原学结果期间，也可提早应用抗病毒治疗。

(收稿日期: 2016-01-07)

(本文编辑: 郑辛甜)

以中枢神经系统感染为主要表现的线粒体脑肌病一例

刘兵荣 马继民 肖瑾 丁新生

243000 安徽省马鞍山, 马鞍山市中心医院神经内科 (刘兵荣、马继民、肖瑾); 210029 南京, 南京医科大学第一附属医院神经内科 (丁新生)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.08.031

Central nervous system infection as the main manifestation of mitochondrial myopathy: a case report Liu Bingrong, Ma Jimin, Xiao Jin, Ding Xinsheng

Department of Neurology, Maanshan Central Hospital, Maanshan 243000, China (Liu BR, Ma JM, Xiao J); Department of Neurology, First Affiliated Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China (Ding XS)

患者杨某，男性，49 岁，其母亲有糖尿病病史。于 2011 年 8 月 15 日无明显诱因下出现头痛，以前额为明显，无恶心、呕吐，无双侧眼球一过性黑朦，无二便失禁。当时症状可耐受，未引起注意，同年 8 月 17 日家人发现患者反应迟钝、行为异常，言语不能伴有意识模糊，8 月 18 日晨急诊来本院就诊，体温 37.6℃，入院途中呕吐一次，非喷射性。急诊行头颅 CT 检查：左侧额叶稍低密度影。门诊拟“中枢神经系统感染待排”收入院进一步检查、治疗。入院后急诊头颅 MRI 检查：左侧额叶及皮层下可见片状长 T1、T2 信号影，轻度脑萎缩，伴脑室扩大，考虑缺血性病变。行脑电图检查：广泛、弥漫性异常改变，可见棘慢波

综合、尖慢波综合。心电图为 ST-T 改变。18 日上午 10 点左右突发意识丧失，面色发绀，牙关紧闭，口吐白沫，口中异常尖叫声，双眼上翻，四肢呈强直性抽搐，头后仰，小便失禁，给予静脉推注地西泮后，症状持续 2 min 左右抽搐停止，约 10 min 后神志恢复，对发生事件无记忆。查体：颈软，未见其他阳性神经系统定位体征。给予甘露醇脱水降低颅内压治疗，给予供氧，维持水电解质平衡治疗，考虑中枢神经系统感染引起继发性癫痫发作可能，给予更昔洛韦静脉点滴抗病毒。脑脊液：正常。因患者反复抽搐伴发热，家人要求去外院进一步治疗。外院住院期间诊断糖尿病，经治疗后症状稳定，出院。2012 年春节再次抽搐，

表现为发热，抽搐，智力明显下降，听觉减退，反应迟钝，消瘦，活动后乏力。相关检查提示线粒体脑病。诱发定位检查：听觉诱发定位（ARB）左侧 80 db 声强刺激仅引出 V 波，100 db 刺激引出各波各峰间期正常；视觉诱发电位：双侧 p1 波潜伏期延长；正中神经体感诱发电位（SEP/MD）：双侧 N3 波潜伏期延长，余双侧各波潜伏期正常。考虑左侧听神经功能异常，双侧视觉传导通路功能障碍；双侧正中神经至皮层感觉传导功能障碍。行股四头肌活检：肌膜下或肌纤维内可见不规则红色颗粒状改变称破碎红纤维（RRF）。基因检查（标本：晨尿 200 mL，DNA 双向测序分析），检查位点：①线粒体 DNA3243；②线粒体 DNA8344；检查方法 DNA 双向测序分析，该检查中心以 NCBI 公开发表的基因序列标准序列，将测序结果与其结果对比得出判断，线粒体 DNA 序列号为 NC > 012920。③结果经序列分析，本例测序所得线粒体 DNA 第 3243 位碱基序列与标准序列比较存在 mrDNA3243 > G 基因突变，送检样本检测到线粒体 DNA 第 3243 位碱基线粒体脑肌病相关的基因突变，第 8344 位碱基未检测到与线粒体脑肌病相关的基因突变（见图 1、2）。

影像学检测（头颅 MRI 及股四头肌磷谱）：右侧股四头肌 Pi/PCr0.125（premotion 1）、0.147（premotion 2）、0.136（aftermotion）。①侧颞枕叶、左侧颞叶外缘及两侧海马肿胀，伴轻度细胞毒性水肿；②两侧额顶叶、侧脑室旁脱髓鞘改变（Fazakas I 级）；③脑脊液、两侧底节区均可见乳酸峰显示，左侧海马 NAA 轻度降低（神经元功能及数量下降）（图 3、4）。

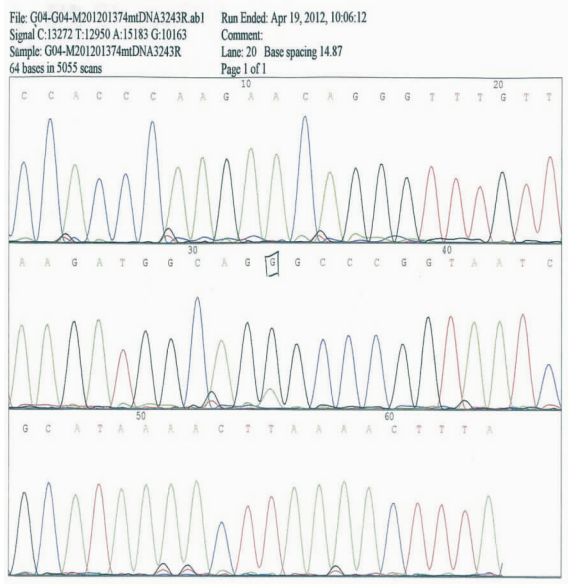


图 1 第 3243 位碱基线粒体脑肌病相关的基因突变

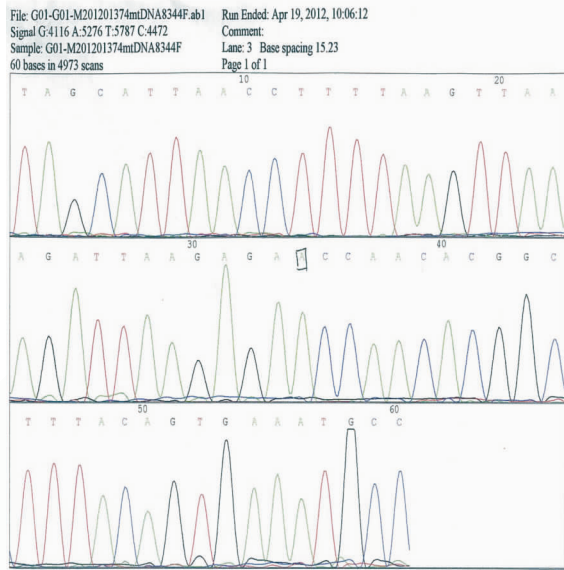


图 2 第 8344 位碱基未检测到与线粒体脑肌病相关的基因突变

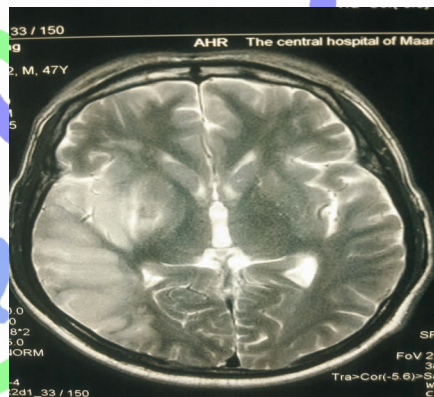


图 3 影像学检测 1

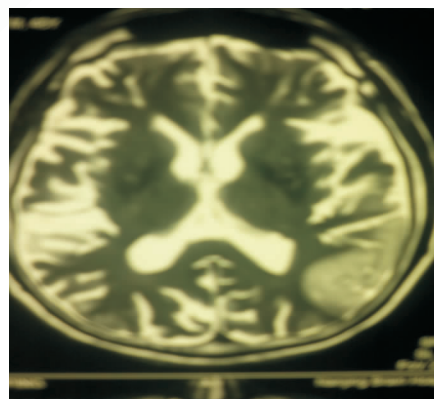


图 4 影像学检测 2

线粒体疾病主要是因为基因突变导致呼吸链功能障碍而引起的一组临床症状，与遗传有关。MELAS 综合征是 mtDNA 严密相关的母系遗传方式决定突变垂直传代的类型，即母亲将她的 mtDNA 传给所有的儿女，但只有女性能将其

mtDNA 传递给下一代。母系遗传基因缺陷表达与否取决于“复制分离”和“阈值效应”两方面,这一特征已在 LHON、MERRF、MELAS、NARP 和糖尿病并发耳聋等得到证实。该患者家族中为发现有类似疾病,其母亲有糖尿病病史,MELAS 患者最常见的内分泌紊乱表现为糖尿病,有研究表明 3243A > G 位点突变引起的糖尿病大约占胰岛素依赖的 2 型糖尿病的 2%,因此,临床上有母系遗传糖尿病、神经性耳聋的病史,应考虑是否为线粒体疾病。MELAS 基因突变引起的糖尿病在临床上平均发病年龄为 38 岁,未发病的患者亲属随着年龄的增长,会出现不同程度的糖耐量异常。引起糖尿病的原因可能是肌肉组织糖代谢紊乱以及肝脏糖异生障碍导致乳酸中毒所致。一方面,线粒体功能失调导致异常增高的乳酸进入肝脏,刺激糖异生;另一方面,由于能量依赖的钠钾泵功能下降,ATP 产生减少,胰岛 B 细胞分泌胰岛素减少。该患者母亲有糖尿病病史,患者发病后听觉诱发电位提示左侧 80db 声强刺激仅引出 V 波,100db 刺激引出各波各峰间期正常;考虑左侧听神经功能异常。与文献报道一致。

线粒体病主要由线粒体 DNA (mtDNA) 的突变造成,包括点突变、缺失、重复及丢失等。确定一个 mtDNA 突变是否为致病突变,有以下几个标准:(1) 在种系发生中属高度保守位点或此位点在 mtDNA 结构上具有明显的重要性;(2) 以异质性状态存在,这是导致线粒体病的 mtDNA 突变的一个普遍特点;(3) 在大量的正常人群中未能发现;(4) 在有类似表现型却又不属于同一家系的患者中发现相同的突变;(5) 突变发生的严重程度与临床及生化表型的严重程度呈正相关;(6) 使用无 mtDNA 细胞系的细胞融合实验证实,该突变足以引起呼吸链缺损,这已成为判断一个 mtDNA 突变是否与细胞功能障碍相关的标准方法;(7) 呈母系遗传。与线粒体疾病相关的核 DNA 损害包括:编码线粒体蛋白质的基因突变;蛋白质进入线粒体的障碍;基因组间的通讯障碍。

目前国外资料报道大约每 8 000 人中就有 1 人存在着影响线粒体功能的基因突变,仅 MELAS 而言至今已经发现至少有 15 种不同的线粒体基因变异,其中 80% 的患者都是因为 A3243G tRNA [Leu (UUR)] 变异引起的,3271T > C 点突变次之。

脑影像学检查对 MELAS 的临床诊断具有重要辅助作用。本例患者的 MRI 及 MRS 检查:①左侧颞枕叶、左侧颞叶外缘及两侧海马肿胀,伴轻度细胞毒性水肿;②两侧额顶叶、侧脑室旁脱髓鞘改变 (Fezakas I 级);③两侧底节区均可见乳酸峰显示,左侧海马 NAA 轻度降低 (神经元功能及数量下降)。MELAS 综合征脑 MRI 的特点为患者两半球后部多发卒中样异常信号,病变不按血管解剖分布,累及皮层和皮层下白质,可见皮层的层状异常信号。有人认为这种皮层和皮层下多发性层状异常信号是 MELAS 的特征性

改变,具有重要诊断意义。肌肉活检病理学检查是诊断 MELAS 的重要手段。到 1984 年 Pavlakis 等首先报道本病。人们对 MELAS 的肌肉病理学改变认识越来越深入,肌纤维中发现 RRF 是诊断 MELAS 的重要依据。肌肉活检:在肌膜下或肌纤维内可见不规则红色颗粒状改变 (RRF),系异常线粒体堆积的一种表现。本例患者行股四头肌活检发现在肌膜下或肌纤维内可见 RRF 的存在,是诊断的有力证据。

近年随着遗传学和分子生物学的飞速发展,对 MELAS 发病机制的探索取得了显著进展。首先 Anderson 等于 1987 年完成了 mtDNA 的全部序列分析,Holt 于 1988 年发现线粒体肌病的肌肉组织中 mtDNA 大片段缺失,同年 Wallace 报道了第一例 LHON 患者的 mtDNA 点突变,研究证实此综合征具有与 MELAS 一样的 tRNA Leu (UUR) 的 3243 核苷酸位点的点突变。

本例患者的首发临床表现的特点:MELAS 综合征是一种线粒体遗传病,临床表现是全身性的,但是由于各酶体系缺失受累程度不同而临床表现各有侧重,因此,有些患者的表现类似于中枢神经系统感染。本组患者之所以以脑炎症状首先表现可能有以下几种原因:(1) 具有与中枢神经系统感染相似的临床表现(发热、胃肠道症状,局灶性神经功能缺损、癫痫、脑脊液改变),该患者表现为呕吐、发热、抽搐等症状。(2) 不具备 MELAS 综合征的常见表现(智力障碍、早年发病、头颅 MRI 改变及肌肉活检等改变)。发热的原因可能是因为机体免疫力下降而病毒感染,也可能是病变累及了下丘脑,出现发热以后,导致代谢增高,ATP 消耗过多,而生成不足,加重了线粒体的负担,氧化应激产生过多的氧自由基,导致线粒体衰竭而死亡,出现一系列的临床症状,包括癫痫样发作。Sparaco 曾经应用免疫组化技术对同一个患者的脑组织不同部位进行了呼吸链中一些亚单元的表现度的研究,他发现 MELAS 综合征的患者的责任病灶中含有病态的线粒体基因,自然状态下可以维持正常的新陈代谢,当局部 ATP 需求增加时,这些病态的基因就可以引起卒中样、癫痫样发作,Shaftstein 也持有同样的观点。因此,发热可能是导致 MELAS 患者反复发作的一个重要诱因。

尽管越来越多的线粒体疾病为我们所认识,但要对患者做出明确的诊断分型仍然是一个很大的挑战,因为有些患者的基因检测和临床表现是不相符的,基因突变和临床表现的多种类型又进一步加剧了诊断的难度。除了典型临床特征,一些患者仅表现为一些非特异性临床表现,如肺动脉高压、系统性脉管炎、偏头痛、假性肠梗阻等,少部分患者可出现周围神经病,表现轻微感觉异常、袜套样麻木感等。这些都给本病的及时正确诊断提出了更高的要求。

(收稿日期:2016-01-06)

(本文编辑:何小军)