

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2023.06.017

罕见病例

线粒体神经胃肠型脑肌病 1 例并文献复习

孙丹, 王显飞, 冯志松, 黄旻

作者单位: 637000 四川省南充, 川北医学院附属医院消化内科

通信作者: 孙丹, E-mail: echobell@126.com



【摘要】 报道 1 例线粒体神经胃肠型脑肌病患者临床资料, 并进行文献复习。

【关键词】 线粒体神经胃肠型脑肌病; 线粒体脑肌病; 诊断; 治疗

【中图分类号】 R685 【文献标识码】 B

Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: a case report and literature review Sun Dan, Wang Xian-fei, Feng Zhisong, Huang Min. Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Sichuan Province, Nanchong 637000, China

Corresponding author: Sun Dan, E-mail: echobell@126.com

【Abstract】 The clinical data of a patient with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy were reported and literature review was conducted.

【Key words】 Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy; Mitochondrial encephalomyopathy; Diagnosis; Treatment

患者, 女, 34 岁, 因“腹痛 2 个月, 加重 2 d”于 2020 年 8 月 21 日入院。入院前 2 个月无明显诱因出现中上腹持续性疼痛, 当地医院对症治疗后症状减轻。入院前 2 d, 患者自觉腹痛加重, 疼痛由中上腹进展至全腹, 持续性疼痛, 阵发性加重, 伴反酸, 进食后加重, 排气或排便后有所缓解。10 年前因急性阑尾炎行阑尾切除术, 8 年前因妊娠合并急性胰腺炎终止妊娠, 3 年前因听力下降诊断线粒体脑肌病, 长期服用辅酶 Q10、维生素及精氨酸治疗。查体: 身高 155 cm, 体质量 35 kg, BMI 14.57 kg/m²。上睑下垂, 听力明显降低。心肺未见异常。腹部平软, 未见腹壁静脉曲张, 未见胃肠型及蠕动波, 全腹压痛, 无反跳痛及肌紧张, 未触及腹部包块, Murphy 征阴性, 肝区及肾区无叩击痛。肠鸣音正常。神经系统查体无明显阳性体征。实验室检查: TG 2.51 mmol/L, Alb 43.7 g/L, Lac 4.3 mmol/L。心电图: 窦性心律。胃镜: 慢性非萎缩性胃炎伴胆汁反流, 胃多发息肉。肠镜: 未见异常。消化道造影: 胃蠕动、排空功能减弱, 食管及小肠未见确切器质性病变。全腹增强 CT: 腹部肠区堆积, 肠管内见较多肠内容物影, 中下腹肠管内轻度积液积气改变, 脂肪肝。头颅 MR: 双侧大脑半球、小脑半球及脑干可见斑片状、片状异常信号影, 病变分布较对称, 主要累及白质区, T1WI 呈等—低信号, T2WI 及 FLAIR 呈高信号, DWI 上未见弥散受限。外周血基因测序: 染色体号 chr22, 检测基因 TYMP, 变体: NM-001113756, 核苷酸改变: 131G > C (外显子 1), 氨基酸改变: P. R44P。基因型为纯合型, 其父和其母均为杂合型。遂诊断为线粒体神经胃肠型脑肌病, 嘱患者进食高蛋白、高碳水化合物、低脂肪饮食, 继续服用辅酶 Q10 及维生素, 加用多潘立酮促进胃

肠蠕动, 并请营养科会诊进行饮食指导。治疗后患者诉腹痛较入院时缓解, 予以出院。后期电话随访患者仍存在反复腹痛症状。

讨论 线粒体病是由于细胞核 DNA 或线粒体 DNA 异常而导致的多系统疾病, 多数患者表现为骨骼肌、心肌和中枢神经系统损害, 其他系统如胃肠道和周围神经系统也可受累^[1]; 如果主要为骨骼肌受累称为线粒体肌病; 如果病变累及骨骼肌及中枢神经系统, 称为线粒体脑肌病^[2]。线粒体神经胃肠型脑肌病 (mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy, MNGIE) 是一种特殊的线粒体脑肌病^[3], 本病罕见, 具体发病率不详, 主要临床表现包括: 胃肠道运动障碍、恶病质、上睑下垂、周围神经病和脑白质病等^[4-5]。该病由 Okamura 等^[6]在 1976 年首次提出, Hirano 在 1994 年将其命名为线粒体神经胃肠型脑肌病并于 1998 年确定其致病基因位于染色体 22q13.32^[7-8], 随后, Nishino 进一步明确该病由 TYMP 基因突变所致^[9]。

线粒体神经胃肠型脑肌病是与 TYMP 基因突变有关的常染色体隐性遗传疾病。TYMP 基因突变会导致脱氧胸腺嘧啶核苷磷酸化酶 (thymidine phosphorylase, TP) 缺乏或活性降低, 从而损害线粒体 DNA 的合成, 导致消化系统、脑和周围神经系统的功能障碍。其主要临床表现有: 消化系统症状: 腹痛、慢性腹泻、恶心、吞咽困难、食欲下降、体质量降低、早饱等; 眼部症状: 眼外肌麻痹、上睑下垂、视神经萎缩等; 耳部症状: 听力下降; 中枢神经系统症状: 记忆力缺陷、脑白质病变等; 周围神经病变: 麻木及感觉异常; 其他症状如心肌病及身材矮小等^[10]。大多数患者以消化道表现为主要症状, 但也有部分患者以听力下降为

首发症状^[11]。

在临床工作中,当患者存在恶病质、其他原因无法解释的胃肠道动力障碍、胃肠道扩张、上睑下垂、听力下降、脑白质病变等症时即需考虑本病。实验室检查可能出现血清乳酸增高、高三酰甘油血症,头颅磁共振、肌肉活检及小肠活检有助于诊断及鉴别诊断。TYMP 基因检查有助于明确诊断,在 TYMP 基因检查中,若发现未知的 TYMP 基因突变需进一步检测 TP 活性;若发现已知可造成本病的 TYMP 基因突变可诊断该病^[12]。既往国内有线粒体神经胃肠型脑肌病患者与本例患者存在相同的基因突变^[13],结合患者的症状、查体及病史,可明确诊断线粒体神经胃肠型脑肌病。

线粒体神经胃肠型脑肌病的治疗措施包括:避免过量运动,避免极冷极热的环境,以及避免服用影响线粒体功能的药物;血液透析、腹膜透析、TP-红细胞载体、血小板输注等对本病有短期疗效,但治疗的长期效果还有待进一步观察;造血干细胞移植虽然有长期效果,但却有高并发症与高病死率的风险,限制了其在临床中的应用^[12]。

本病罕见且缺乏特异有效的治疗方案,预后差,平均生存年龄仅 35~37 岁,本病例虽出院时症状有所好转,但仍需密切随访其症状变化情况。

参考文献

- [1] 呼群,王朝霞,袁云.线粒体神经胃肠型脑肌病[J].中华内科杂志,2005,44(8):630-632. DOI:10.3760/j.issn:0578-1426.2005.08.034.
- [2] 陈清棠,吴丽娟,伍期专,等.原发性线粒体肌病与脑肌病(附 53 例报告)[J].中国神经精神疾病杂志,1994,20(1):16-18,64. DOI:CNKI:SUN;ZSJ.0.1994-01-009.
- [3] 许二赫,张弥兰,董会卿.线粒体神经胃肠型脑肌病[J].中风与神经疾病杂志,2011,28(9):850-852. DOI:10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2011.09.027.
- [4] Martí R, Spinazzola A, Tadesse S, et al. Definitive diagnosis of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy by biochemical assays[J]. Clinical chemistry, 2004, 50(1):120-124. DOI:10.1373/clinchem.2003.026179.
- [5] Gamez J, Ferreira C, Accarino ML, et al. Phenotypic variability in a Spanish family with MNGIE[J]. Neurology, 2002, 59(3):455-457. DOI:10.1212/wnl.59.3.455.
- [6] Okamura K, Santa T, Nagae K, et al. Congenital ocular skeletal myopathy with abnormal muscle and liver mitochondria[J]. Journal of the Neurological Sciences, 1976, 27(1):79-91. DOI:10.1016/0022-510x(76)90236-7.
- [7] Hirano M, Silvestri G, Blake DM, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): clinical, biochemical, and genetic features of an autosomal recessive mitochondrial disorder[J]. Neurology, 1994, 44(4):721-727. DOI:10.1212/wnl.44.4.721.
- [8] Hirano M, Garcia-de-Yebenes J, Jones AC, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy syndrome maps to chromosome 22q13.32-qter[J]. The American Journal of Human Genetics, 1998, 63(2):526-533. DOI:10.1086/301979.
- [9] Nishino I, Spinazzola A, Hirano M. Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder[J]. Science, 1999, 283(5402):689-692. DOI:10.1126/science.283.5402.689.
- [10] Yadak R, Sillevs S, van Gisbergen M, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy caused by thymidine phosphorylase enzyme deficiency: From pathogenesis to emerging therapeutic options[J]. Frontiers in cellular neuroscience, 2017, 11:31. DOI:10.3389/fncel.2017.00031.
- [11] Garone C, Tadesse S, Hirano M. Clinical and genetic spectrum of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy[J]. Brain, 2011, 134(Pt 11):3326-3332. DOI:10.1093/brain/awr245.
- [12] Hirano M, Carelli V, De Giorgio R, et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): Position paper on diagnosis, prognosis, and treatment by the MNGIE International Network[J]. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2021, 44(2):376-387. DOI:10.1002/jimd.12300.
- [13] 孙柳青,熊建美,赵焱钢,等.新发 TYMP 基因突变致成人线粒体神经胃肠型脑肌病 1 例并文献复习[J].北京医学,2018,40(12):1107-1113. DOI:10.15932/j.0253-9713.2018.12.002.

(收稿日期:2022-10-10)

作者·编者·读者

《疑难病杂志》被 Scopus 数据库收录



2023 年 5 月 5 日,疑难病杂志社接到 Scopus Title Evaluation Support 团队的通知:《疑难病杂志》已通过 Scopus 内容选择与咨询委员会(Content Selection & Advisory Board, CSAB)的评估,正式被 Scopus 数据库收录。《疑难病杂志》被 Scopus 收录,对扩大期刊传播范围,增加期刊显示度,提升学术影响力具有重要意义。

Scopus 数据库由荷兰爱思唯尔(Elsevier)公司于 2004 年底正式推出,是全球最大的文献摘要和引文数据库,目前该数据库收录了来自全球 7 000 余家出版商的 25 000 余种来源文献,为科研人员提供一站式获取科技文献的平台。其收录的文献均经同行评议,包括科学期刊、图书和会议论文集等。Scopus 数据库提供科学、技术、医药、社会科学、艺术和人文领域的世界科研成果全面概览,是可以追踪、分析和可视化研究成果的智能工具。