

癫痫及相关疾病专题

· 述评 ·

线粒体病与癫痫

操德智

(深圳市儿童医院神经内科, 广东 深圳 518038)

线粒体病是指因线粒体 DNA 或核 DNA 缺陷引起线粒体的结构和功能异常, 导致细胞呼吸链及能量代谢障碍的一组多系统疾病。线粒体病是相对比较常见的先天能量代谢缺陷, 发生率为 1/5000^[1]。线粒体病一般影响高能量需求的组织, 以侵犯骨骼肌为主的称为线粒体肌病; 伴有中枢神经系统症状者称线粒体脑肌病。线粒体病具有遗传异质性, 至今已报道的线粒体基因有 37 个, 同时有超过 80 个核基因可影响线粒体功能。癫痫可以是线粒体病的主要表现, 但也可以只是多系统临床表现的一部分。引起癫痫的线粒体病主要与线粒体基因突变有关, 包括线粒体脑病伴乳酸酸中毒及卒中样发作综合征 (mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, MELAS); 肌阵挛癫痫伴破碎红纤维综合征 (myoclonic epilepsy with ragged red fibres, MERRF); POLG 基因突变相关综合征, 包括 Alpers-Huttenlocher 综合征 (AHS)、线粒体隐性共济失调综合征 (mitochondrial recessive ataxia syndrome, MIRAS)、伴癫痫的脊髓小脑性共济失调 (spinocerebellar ataxia with epilepsy, SCAE)、肌阵挛癫痫-肌病-感觉性共济失调 (myoclonus, epilepsy, myopathy, sensory ataxia, MEMSA) 综合征; 复合体 I 缺乏; 辅酶 Q₁₀ 生物合成障碍以及 RARS2 基因突变导致的线粒体转化障碍等。下面结合文献就线粒体病导致癫痫的病理机制及相关的治疗策略进行复习, 同时针对 AHS 进行总结。

1 线粒体病所致癫痫的机制

线粒体病所致癫痫的机制尚不明确。动物实验表明, 呼吸链的特异抑制剂可以诱发癫痫发作, 如皮下注射氰化钾 (KCN) 可抑制细胞色素 C 氧化酶 (COX), 导致剂量依赖性的强直性癫痫发作; 而 3-硝基丙酸薄荷醇酯 (复合体 II 的抑制剂) 可诱发剂量依赖性的阵挛性癫痫发作^[2-3]。能量障碍毫无疑问在癫痫发作中发挥着重要作用, 但这并不能解释线粒体病癫痫表型的多样性, 也不能解释为什么并非所有线粒体病均出现癫痫表现。线粒体功能障碍引起的活性氧产生、钙偶联异常、细胞凋亡增加等也可能导致癫痫发作。在 KCN 动物模型中大脑脂质过氧化水平增加, 提示活性氧在癫痫发生中起一定作用^[2]。同时也有一些证据表明癫痫发作的本身也可以诱发线粒体功能障碍^[4], 这将蕴含一个恶性循环。自身免疫反应也可能促成线粒体癫痫的产生。例如, 一个伴有急性脑病和病理性 POLG 突变的患者在大脑尸检样本中就发现了急性播散性脑脊髓炎的证据^[5]。最后, 在某些线粒体病癫痫患者中, 癫痫发作也可能与严重肾小管疾病所致的电解质紊乱有关。

2 线粒体病癫痫的治疗

线粒体病癫痫是非常难处理的。一旦考虑线粒体病所致癫痫, 首先应确定是否与辅酶 Q₁₀ 合成

[收稿日期] 2017-01-03; [接受日期] 2017-01-25
[作者简介] 操德智, 男, 硕士, 主任医师。

障碍有关,甚至在诊断尚未明确时,即可先试用辅酶 Q₁₀,因为这是唯一可以进行替代治疗的线粒体病^[6];其次应该注意肾小管病变引起的电解质紊乱所致癫痫发作。除此以外,主要是采取对症治疗。抗癫痫药物还是根据癫痫发作的类型进行选择。丙戊酸钠虽然是广谱抗癫痫药物,但有研究提示它会加重不论是 mtDNA 还是核基因编码的线粒体病的症状。例如,有报道丙戊酸钠可能加重 MELAS 综合征的癫痫发作以及诱发卒中样发作,同时加重其他 mtDNA 突变以及 COX 缺乏患者的病情进展^[7-10]。而对于伴有 POLG 基因突变的患者,丙戊酸钠则存在更大的相关毒性,可能引发暴发性致死性肝坏死^[11-13]。因此,建议在高度怀疑线粒体病的患者中避免使用丙戊酸钠,尤其对于那些确定为 POLG 基因突变的患者。而对于其他抗癫痫药物都没有效果、确实需要使用丙戊酸钠的情况,合用左旋肉碱可能减轻丙戊酸钠的副作用^[14]。左乙拉西坦对 MERRF 综合征肌阵挛发作比较有效^[15],而拉莫三嗪可能对各种能量缺乏的癫痫具有神经保护作用^[16]。但是没有任何一种药物对所有线粒体病癫痫均有效,因此个体化治疗尤为重要。在有些线粒体病癫痫患者中,可以联合使用多种抗癫痫药物;而另一些患者,特别是 AHS 的患者,癫痫发作是不可能控制的。日本有学者指出,精氨酸可能对 m.3243A>G 突变有作用,可以减轻 MELAS 综合征卒中样发作的严重性和发生频率^[17]。有些证据表明, Kearns-Sayre 综合征患者的癫痫发作可能与大脑叶酸缺乏引起的白质损害有关,补充亚叶酸对缓解症状有帮助^[18]。至于其他维生素及营养素的作用尚缺乏临床试验^[19]。然而,线粒体病癫痫的预后一般都很差,如法国的研究观察到其死亡率为 45% (22/56), 9 月龄起病的患者中有一半 (50%) 出现了死亡^[20]。因此,线粒体病癫痫需要一些新的治疗手段。

生酮饮食是一种高脂肪、低碳水化合物、适量蛋白质的饮食,可以刺激线粒体 β 氧化利用脂肪酸,酮体的产生可以给大脑和其他组织提供另一种能量来源。酮体代谢成乙酰 CoA 进入三羧酸循环以及呼吸链系统产生 ATP,这样至少可以部分绕过复合体 I^[21]。生酮饮食对部分线粒体病有效,特别是对于 mtDNA 缺失的病人。Lee 等^[22]对 24 例伴有呼吸链缺陷和癫痫的患者给予生酮饮食

治疗,发现 50% 的患者可以达到无发作,然而其长期疗效并没有报道。Kang 等^[23]对 14 例伴有呼吸链缺陷的患者在原抗癫痫药物治疗的基础上给予生酮饮食治疗,6 个月后,其中 8 例发作停止或显著减少 (>90%), 1 例出现顽固的代谢性酸中毒, 2 例因反复症状性低血糖终止了生酮饮食。总之,生酮饮食虽然可以减少线粒体病癫痫的发作频率,但似乎并不能最终逆转线粒体病患者的病情进展。

3 AHS 的诊断和治疗

AHS 是儿科较为罕见的线粒体脑病之一。最先由 Alpers 于 1931 年报道,因此又称为 Alpers 病,或 Aplers 综合征^[24]。1976 年, Huttenlocher 等^[25]对 AHS 肝病方面的特征进行了补充,因此得名 AHS。Naviaux 等^[26]于 1999 年证实 AHS 的发病与 POLG 基因突变有关。POLG 基因编码的 DNA 多聚酶 γ 主要参与线粒体 DNA 的复制与修复。POLG 基因突变导致的疾病谱很广,可以导致迟发型肌病、渐进性眼外肌麻痹、AHS,与男性不育、帕金森病也有关^[27-29]。国外研究表明 AHS 的患病率是 1/51000^[30]。AHS 为隐性遗传,一般为 POLG 基因复合突变所致,最常见的 POLG 基因突变是 Ala467Thr,占突变等位基因的 40%;其次为 W748S、G848S 和 T914P;其余突变检出率很低^[31]。

虽然 AHS 报道已经有 80 多年,但国内报道的病例特别是有明确基因突变、并有家系的病例是非常少的。张艳凤等报道的病例及其姐姐均有典型的临床症状:持续性部分性癫痫发作、肝功能损害、高乳酸血症、较为特异的脑电图及头颅 MRI 改变,而且两例患者多种抗癫痫药物效果均欠佳,患儿姐姐在使用丙戊酸钠后还出现了病情加重、最终死亡;而该例患儿发病即警惕了线粒体病,并进行了线粒体病基因检测,最终证实为 POLG 基因复合杂合突变。这反映了临床医生对线粒体病的认识有了进一步提高,同时对于分子生物学检测技术的利用也越来越积极。本病例检测到的两个突变为新发突变,但两个位点的复合突变可引起蛋白质合成障碍,从而致病。

总之,线粒体病与癫痫的关系密切,线粒体病可以导致癫痫,癫痫反复发作也可以导致线粒体损伤,因此临床医生,特别是儿科医生在诊断

癫痫时,应警惕包括线粒体病在内的代谢性因素;对于难治性部分性癫痫发作持续状态患者,要考虑到AHS可能;在高度怀疑线粒体病,特别是AHS时,应注意避免使用丙戊酸钠;有针对性地 进行基因检测,可帮助更加准确地诊断线粒体病所致癫痫,并在疾病早期进行预后分析。

[参 考 文 献]

- [1] Thorburn DR. Mitochondrial disorders: prevalence, myths and advances[J]. *J Inher Metab Dis*, 2004, 27(3): 349-362.
- [2] Yamamoto H, Tang HW. Preventive effect of melatonin against cyanide-induced seizures and lipid peroxidation in mice[J]. *Neurosci Lett*, 1996, 207(2): 89-92.
- [3] Urbanska EM, Blaszczyk P, Saran T, et al. Mitochondrial toxin 3-nitropropionic acid evokes seizures in mice[J]. *Eur J Pharmacol*, 1998, 359(1): 55-58.
- [4] Kunz WS. The role of mitochondria in epileptogenesis[J]. *Curr Opin Neurol*, 2002, 15(2): 179-184.
- [5] Harris MO, Walsh LE, Hattab EM, et al. Is it ADEM, POLG, or both[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(4): 493-496.
- [6] Rahman S, Clarke CF, Hirano M. 176th ENMC International Workshop: diagnosis and treatment of coenzyme Q₁₀ deficiency[J]. *Neuromuscul Disord*, 2012, 22(1): 76-86.
- [7] Lin CM, Thajeb P. Valproic acid aggravates epilepsy due to MELAS in a patient with an A3243G mutation of mitochondrial DNA[J]. *Metab Brain Dis*, 2007, 22(1): 105-109.
- [8] Lam CW, Lau CH, Williams JC, et al. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) triggered by valproate therapy[J]. *Eur J Pediatr*, 1997, 156(7): 562-564.
- [9] Galimberti CA, Diegoli M, Sartori I, et al. Brain pseudoatrophy and mental regression on valproate and a mitochondrial DNA mutation[J]. *Neurology*, 2006, 67(9): 1715-1717.
- [10] Chabrol B, Mancini J, Chretien D, et al. Valproate-induced hepatic failure in a case of cytochrome c oxidase deficiency[J]. *Eur J Pediatr*, 1994, 153(2): 133-135.
- [11] Wolf NI, Rahman S, Schmitt B, et al. Status epilepticus in children with Alpers' disease caused by POLG1 mutations: EEG and MRI features[J]. *Epilepsia*, 2009, 50(6): 1596-1607.
- [12] Isohanni P, Hakonen AH, Euro L, et al. POLG1 manifestations in childhood[J]. *Neurology*, 2011, 76(9): 811-815.
- [13] Uusimaa J, Hinttala R, Rantala H, et al. Homozygous W748S mutation in the POLG1 gene in patients with juvenile-onset Alpers syndrome and status epilepticus[J]. *Epilepsia*, 2008, 49(6): 1038-1045.
- [14] Lheureux PE, Hantson P. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity[J]. *Clin Toxicol (Phila)*, 2009, 47(2): 101-111.
- [15] Mancuso M, Galli R, Pizzanelli C, et al. Antimyoclonic effect of levetiracetam in MERRF syndrome[J]. *J Neurol Sci*, 2006, 243(1-2): 97-99.
- [16] Arpin S, Lagrue E, Bodard S, et al. Basal ganglia neuroprotection with anticonvulsants after energy stress: a comparative study[J]. *Metab Brain Dis*, 2009, 24(3): 453-461.
- [17] Koga Y, Akita Y, Nishioka J, et al. MELAS and L-arginine therapy[J]. *Mitochondrion*, 2007, 7(1-2): 133-139.
- [18] Pineda M, Ormazabal A, Lopez-Gallardo E, et al. Cerebral folate deficiency and leukoencephalopathy caused by a mitochondrial DNA deletion[J]. *Ann Neurol*, 2006, 59(2): 394-398.
- [19] Chinnery P, Majamaa K, Turnbull D, et al. Treatment for mitochondrial disorders[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 25(1): CD004426.
- [20] El Sabbagh S, Lebre AS, Bahi-Buisson N, et al. Epileptic phenotypes in children with respiratory chain disorders[J]. *Epilepsia*, 2010, 51(7): 1225-1235.
- [21] Kim DY, Simeone KA, Simeone TA, et al. Ketone bodies mediate antiseizure effects through mitochondrial permeability transition[J]. *Ann Neurol*, 2015, 78(1): 77-87.
- [22] Lee YM, Kang HC, Lee JS, et al. Mitochondrial respiratory chain defects: underlying etiology in various epileptic conditions[J]. *Epilepsia*, 2008, 49(4): 685-690.
- [23] Kang HC, Lee YM, Kim HD, et al. Safe and effective use of the ketogenic diet in children with epilepsy and mitochondrial respiratory chain complex defects[J]. *Epilepsia*, 2007, 48(1): 82-88.
- [24] Alpers BJ. Diffuse progressive degeneration of the gray matter of the cerebrum[J]. *Arch Neurol Psychiatry*, 1931, 25(3): 469-505.
- [25] Huttenlocher PR, Solitare GB, Adams G. Infantile diffuse cerebral degeneration with hepatic cirrhosis[J]. *Arch Neurol*, 1976, 33(3): 186-192.
- [26] Naviaux RK, Nyhan WL, Barshop BA, et al. Mitochondrial DNA polymerase gamma deficiency and mtDNA depletion in a child with Alpers syndrome[J]. *Ann Neurol*, 1999, 45(1): 54-58.
- [27] Graziewicz MA, Longley MJ, Bienstock RJ, et al. Structure-function defects of human mitochondrial DNA polymerase in autosomal dominant progressive external ophthalmoplegia[J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2004, 11(8): 770-776.
- [28] Rovio AT, Abel J, Ahola AL, et al. A prevalent POLG CAG microsatellite length allele in humans and African great apes[J]. *Mamm Genome*, 2004, 15(6): 492-502.
- [29] Sehapiro AH. Mitochondrial disease[J]. *Lancet*, 2012, 379(9828): 1825-1834.
- [30] Darin N, Oldfors A, Moslemi AR, et al. The incidence of mitochondrial encephalomyopathies in childhood: clinical features and morphological, biochemical, and DNA abnormalities[J]. *Ann Neurol*, 2001, 49(3): 377-383.
- [31] Wong LJ, Naviaux RK, Brunetti-Pierri N, et al. Molecular and clinical genetics of mitochondrial diseases due to POLG mutations[J]. *Hum Mutat*, 2008, 29(9): E150-E172.

(本文编辑: 俞燕)