

误诊为病毒性脑炎的线粒体脑肌病1例

张丽^{1,2}, 付庆喜³, 尤翠平^{2,4,5}, 苏明钊^{2,5}, 苏全平^{2,4,5*}

¹锦州医科大学研究生学院, 辽宁 锦州

²临沂市人民医院中心实验室, 山东 临沂

³临沂市人民医院癫痫睡眠中心, 山东 临沂

⁴临沂市神经生理学重点实验室, 山东 临沂

⁵山东省卫生健康委员会医药卫生神经生理学重点实验室, 山东 临沂

收稿日期: 2023年12月27日; 录用日期: 2024年1月21日; 发布日期: 2024年1月30日

摘要

线粒体脑肌病是一组由于线粒体DNA (mtDNA)或核DNA (nDNA)缺陷导致线粒体结构和功能障碍引起肌肉和中枢神经系统功能异常的疾病。线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes, MELAS)是线粒体脑肌病的最常见类型。MELAS综合征最常见的原因是MT-TL1基因中的m.3243A > G突变。由于MELAS发病模式和神经系统症状与缺血性卒中相似, 容易误诊。本文通过分析我院1例被误诊为病毒性脑炎的MELAS患者的临床诊疗过程, 以提高对MELAS的诊断认知, 并避免延误MELAS患者的治疗。

关键词

MELAS综合征, 误诊, 病毒性脑炎, 癫痫

A Case of Mitochondrial Encephalomyopathy Misdiagnosed as Viral Encephalitis

Li Zhang^{1,2}, Qingxi Fu³, Cuiping You^{2,4,5}, Mingzhao Su^{2,5}, Quanping Su^{2,4,5*}

¹Graduate School of Jinzhou Medical University, Jinzhou Liaoning

²Epilepsy Sleep Center of Linyi City People's Hospital, Linyi Shandong

³The Central Laboratory of Linyi City People's Hospital, Linyi Shandong

⁴Linyi City Key Laboratory of Neurophysiology, Linyi Shandong

⁵Key Laboratory of Medical and Health Neurophysiology, Shandong Provincial Health Commission, Linyi Shandong

Received: Dec. 27th, 2023; accepted: Jan. 21st, 2024; published: Jan. 30th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 张丽, 付庆喜, 尤翠平, 苏明钊, 苏全平. 误诊为病毒性脑炎的线粒体脑肌病 1 例[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 1629-1634. DOI: 10.12677/acm.2024.141234

Abstract

Mitochondrial encephalomyopathies are a group of disorders in which defects in mitochondrial DNA (mtDNA) or nuclear DNA (nDNA) lead to mitochondrial dysfunction causing abnormalities in the functioning of muscles and the central nervous system. Mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) is the most common type of mitochondrial encephalomyopathy. The m.3243A > G mutation in the MT-TL1 gene is the most common cause of MELAS syndrome. MELAS onset pattern and neurologic symptoms are similar to those of ischemic stroke and are easily misdiagnosed. This article analyzes the clinical diagnosis and treatment process of a patient with MELAS misdiagnosed as viral encephalitis in our hospital in order to improve the diagnostic knowledge of MELAS and to avoid delays in the treatment of patients with MELAS.

Keywords

MELAS Syndrome, Misdiagnosis, Viral Encephalitis, Epilepsy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 临床资料

患者，男性，22岁，2021年12月25日因发作性意识不清伴肢体抽搐就诊于我院急诊，患者2个月前有低热、鼻塞、流鼻涕病史，10天前出现反应迟钝，急诊行颅脑CT排除脑出血，予以抗癫痫等对症治疗后，患者仍有神志恍惚，以“颅内感染”收住神内重症监护室。否认高血压，糖尿病，冠心病等病史。否认手术外伤史。父母婚配，非近亲。家族中否认类似患者。否认家族遗传性病史。神内重症监护室予以甘露醇减轻脑水肿，左乙拉西坦控制癫痫，阿昔洛韦抗病毒等治疗。3次血气分析检查：PH值7.27，乳酸6.4 mmol/l；PH值7.26，乳酸2.6 mmol/l；PH值7.34，乳酸3.3 mmol/l。心电图：预激综合征。腰椎穿刺检查：测量脑脊液压力150 mmH₂O，取10 ml脑脊液送检，脑脊液蛋白513 mg/L，革兰染色未检出细菌、未找到抗酸杆菌、未找到隐球菌。颅脑磁共振平扫 + 强化：左侧颞叶异常信号，脑炎可能性大(图1(A))。予以对症治疗后，患者病情好转，转往普通病房进一步诊治。脑彩超-TCD + 发泡实验检查：未见右向左分流。行颅脑磁共振MRA + MRV + SWI检查：MRA未见明显异常，左侧横窦、乙状窦及颈内静脉较细，SWI脑实质及脑血管未见明显异常，外送自身免疫性脑炎抗体6项：抗体阴性，出院诊断为“病毒性脑炎”。

患者出院服用左乙拉西坦1个月后自行停药2天，再次出现1次发作性意识不清伴肢体抽搐，并出现左上肢抖动，左上肢无力、麻木，于2022年2月28日再次入院。查体：左上肢近端肌力4级，远端肌力3级，其余肢体肌力5级，肌张力正常，双侧腱反射(++)，双侧巴氏征未引出。辅助检查：血浆乳酸：3.7 mmol/l。心电图：窦性心律，预激综合征。24小时视频脑电图：右侧额极、额、前颞及额中线导联持续多形性中、高幅慢波，夹杂尖波(图2)。颅脑磁共振癫痫序列常规扫描 + PWI + MRS：左侧颞叶部分皮层欠规整，右侧顶颞叶异常信号(图1(B))，NAA峰降低，Lip峰明显升高(图3)，线粒体肌病的可能性大。基因检测(金域基因)：MT-TL1基因变异(图4)。治疗：唑尼沙胺片，左乙拉西坦片，维生素B1、B6，辅酶Q10，精氨酸等治疗，病情有所改善。

2022年9月12日患者因发作性向右凝视再次入院。行颅脑磁共振平扫：右侧颞顶叶皮层区异常信号影，较2022-03-02日片范围明显减小；左侧颞顶枕叶及左侧海马旁回、舌回较2022-03-02日片新发信号影(图1(C))。予以精氨酸、奥卡西平等药物治疗，病情好转。2022年11月9日患者因左眼视物模糊，伴走路不稳再次入院。颅脑癫痫序列常规扫描+MRV：右侧颞顶叶皮层异常信号较2022-09-13日片范围相仿；右侧颞顶枕叶异常信号，较前新发；脑萎缩改变(图1(D))。24小时视频脑电图：右枕导联尖波、棘波、多棘波、尖慢波。继续予以左乙拉西坦，精氨酸等治疗，患者病情好转。

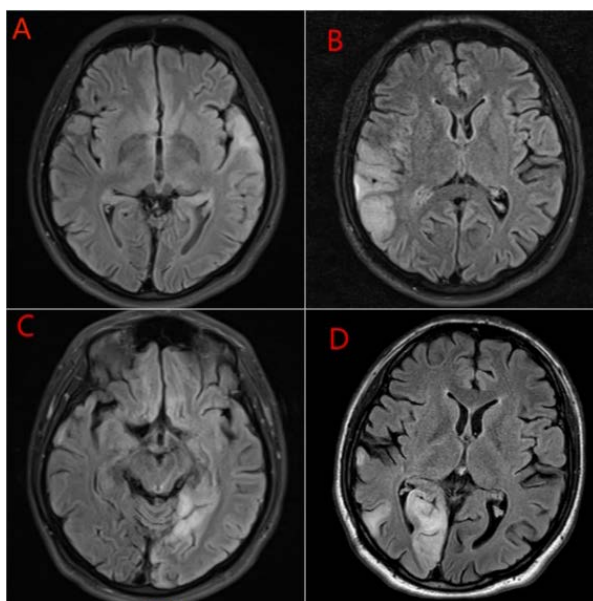


Figure 1. Four brain MRI T2Flair phases of the patient
图 1. 患者的 4 次颅脑磁共振 T2Flair 相



Figure 2. Abnormal waveform of the EEG pattern
图 2. 脑电图异常波形

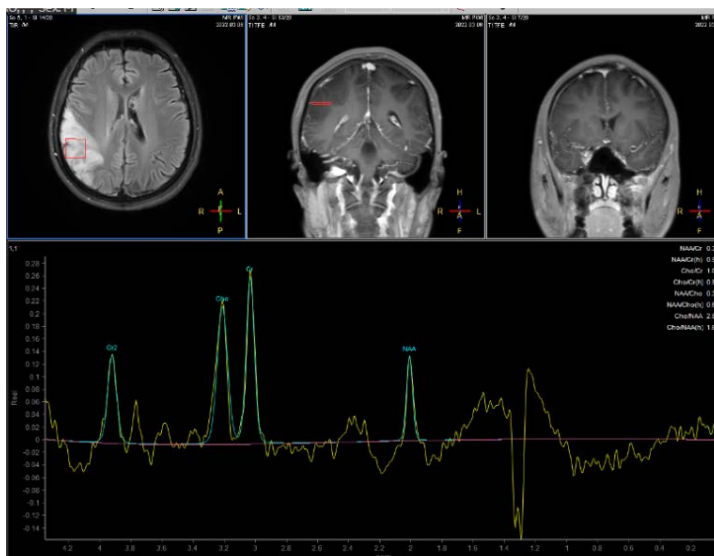


Figure 3. Cranial magnetic resonance spectroscopy
图 3. 颅脑磁共振波谱成像

| 峰图结果 | | | | | |
|-----------|----------|-------|---|------|-----------|
| 基因 | MT-TL1 | 染色体位置 | - | 变异信息 | m.3243A>G |
| NP24M0078 | 先证者 正向测序 | 异质性 | | | |
| NP24M0078 | 先证者 反向测序 | 异质性 | | | |

Figure 4. Gene sequencing results of the patient
图 4. 患者基因测序结果

2. 讨论

MELAS 是遗传线粒体疾病最常见的类型之一，80%为 MT-TL1 基因 mtDNA3243 位点腺嘌呤向鸟嘌呤转变(A3243G)导致[1] [2]，是一种表现多样的多系统疾病，绝大多数在 2~40 岁之间发病，表现为中风样发作、痴呆、癫痫、乳酸血症、肌病、偏头痛、听力障碍、糖尿病、身材矮小等。由于临床症状复杂多变，缺乏特异性表现，临床上易误诊为脑梗死、脑炎等[3] [4] [5]。本例患者被误诊为脑炎的原因是多方面，首先，本例患者发育正常，第一次发病时有上呼吸道感染史，起病急，临床表现为反应迟钝和癫痫发作，发病形式上与脑炎相似。其次，颅脑磁共振是诊断 MELAS 的一项重要检查，MELAS 的影像学检查表现为累及枕、顶、颞叶大脑皮层及皮层下不对称的 T2 信号增强，DWI 可清楚地出现典型层状坏死表现，并且不符合血管分布，常有脑萎缩，无明显强化，但不具有特异性[6] [7]，该患者行颅脑磁共振

平扫加强化检查结果提示考虑脑炎,建议行颅脑 PWI + MRS 检查,但由于经济原因以及患者经抗病毒等治疗症状明显好转,所以患者未选择进一步的检查。另外, MELAS 患者血液中乳酸水平会有明显升高[8],该患者的几次血气分析也提示血乳酸偏高,但血乳酸升高并不是 MELAS 的特异性指标,像癫痫发作、脓毒血症及休克等[9] [10],该患者为全身强直痉挛发作后,故只有血乳酸升高并不能证明为 MELAS。最后患者外送的自身免疫性抗体阴性,二代测序病原学检测阴性,再加上由于病毒性脑炎的病原检出率低,通过经验性抗病毒治疗有效,故当时考虑诊断为病毒性脑炎[5] [11] [12]。在患者第二次癫痫发作入院后,患者头颅磁共振病灶出现在右侧颞叶,而第一次住院病灶在左侧,呈动态变化,不支持病毒性脑炎,考虑为线粒体脑肌病,随后进行颅脑 PWI + MRS 检查,可见病灶区双乳酸盐波峰倒置, NAA 峰降低(图 4),这为确诊提供了很大的帮助,也提示了 MRS 在诊断 MELAS 上的价值,但该表现也可见于其他缺血缺氧性脑病[6],而基因检测对诊断该疾病具有决定性意义,与患者及其家属商量后,外送患者血液进行基因检测,最后明确为 MT-TL1 基因变异。

关于 MELAS 的治疗,目前无有效地治疗方案,主要为对症治疗:静脉注射精氨酸在治疗急性卒中样发作及降低卒中样发作风险上具有一定的意义[2] [13]。口服艾地苯醌,辅酶 Q10 及大量的 B 族维生素能减低血乳酸水平。当患者有癫痫、糖尿病及心脏病等情况,予以对症治疗。另外 MELAS 综合征患者应避免使用丙戊酸、二甲双胍和二氯乙酸等,减少病情加重的可能[3]。

MELAS 患者病程中会反复出现卒中样发作及癫痫发作,大多数患者预后较差。在一项日本的前瞻性队列研究中,96 名 MELAS 患者的病程在 5 年内会迅速进展,20.8% 的患者在诊断后 7.3 年的中位时间内死亡[15]。本病例患者在发病 1 年内,住院 4 次,每次都有新的神经系统症状出现,影像学上也有新的进展。除此之外,线粒体脑肌病会合并其他系统疾病,包括心脏传导差异疾病,该患者出现的预激综合征不能排除和该疾病有关[15]。

线粒体脑肌病是一种遗传性线粒体疾病,临床表现复杂多样,容易误诊,需要结合多种检查手段辅助诊断,基因检测是确诊的关键。以癫痫发作为首发症状的患者,在治疗上需要注意,有些抗癫痫药物,如丙戊酸钠,会加重发作。在临床中要提高对 MELAS 的诊断意识,减少病情的延误。

基金项目

临沂市重点研发计划(2022YX0011); 徐州医科大学附属医院发展基金资助项目(XYFM202225)。

参考文献

- [1] Goto, Y., Nonaka, I. and Horai, S. (1990) A Mutation in the tRNA(Leu)(UUR) Gene Associated with the MELAS Subgroup of Mitochondrial Encephalomyopathies. *Nature*, **348**, 651-653. <https://doi.org/10.1038/348651a0>
- [2] Tetsuka, S., Ogawa, T., Hashimoto, R. and Kato, H. (2021) Clinical Features, Pathogenesis, and Management of Stroke-Like Episodes Due to MELAS. *Metabolic Brain Disease*, **36**, 2181-2193. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00772-x>
- [3] El-Hattab, A.W., Adesina, A.M., Jones, J. and Scaglia, F. (2015) MELAS Syndrome: Clinical Manifestations, Pathogenesis, and Treatment Options. *Molecular Genetics and Metabolism*, **116**, 4-12. <https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.06.004>
- [4] 周露玲, 周莉, 白雪, 等. 15 例 MELAS 综合征临床分析[J]. 卒中与神经疾病, 2022, 29(4): 369-372+376.
- [5] 张宁, 杜小平, 尹小玲, 等. 误诊为病毒性脑炎的 MELAS 型线粒体脑肌病 1 例报道[J]. 卒中与神经疾病, 2010, 17(2): 100-101.
- [6] Pichon, L., Ivanoiu, A., Duprez, T., Lacomblez, D. and Wilms, G. (2022) Neuro-Image: MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like Episodes Syndrome). *Acta Neurologica Belgica*, **122**, 1597-1598. <https://doi.org/10.1007/s13760-021-01694-2>
- [7] 周洁, 汪昌, 欧梦迪, 等. 17 例 MELAS 综合征患者的临床及头部 MRI 特点分析[J]. 中风与神经疾病杂志, 2022, 39(6): 510-513. <https://doi.org/10.19845/j.cnki.zfysjbjzz.2022.0130>

-
- [8] Finsterer, J. and Mehri, S. (2022) Apply the Hirano or Japanese Criteria When Diagnosing MELAS. *Annals of Medicine and Surgery*, **84**, Article 104965. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104965>
- [9] Patel, J., Tran, Q.K., Martinez, S., Wright, H. and Pourmand, A. (2022) Utility of Serum Lactate on Differential Diagnosis of Seizure-Like Activity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Seizures*, **102**, 134-142. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2022.10.007>
- [10] Lee, J.H., Kim, S.H., Jang, J.H., *et al.* (2022) Clinical Usefulness of Biomarkers for Diagnosis and Prediction of Prognosis in Sepsis and Septic Shock. *Medicine (Baltimore)*, **101**, e31895. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031895>
- [11] 梁英武, 辛顺宝, 冯青, 等. 酷似免疫性脑炎的线粒体脑肌病伴乳酸酸中毒及卒中样发作综合征的诊断学特征[J]. 中华诊断学电子杂志, 2016, 4(2): 107-111.
- [12] 金珂. 二代测序在临床高度疑似病毒性脑炎/脑膜炎患者中的应用[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2022. <https://doi.org/10.27466/d.cnki.gzzdu.2021.000148>
- [13] Al Yazidi, G., Mulder, J., Licht, C., *et al.* (2022) Reversal of Stroke-Like Episodes with L-Arginine and Meticulous Perioperative Management of Renal Transplantation in a Patient with Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis and Stroke-Like Episodes (MELAS) Syndrome. Case Report. *Neurohospitalist*, **12**, 67-73. <https://doi.org/10.1177/19418744211000512>
- [14] Yatsuga, S., Povalko, N., Nishioka, J., *et al.* (2012) MELAS: A Nationwide Prospective Cohort Study of 96 Patients in Japan. *Biochim Biophys Acta*, **1820**, 619-624. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.03.015>
- [15] Behjati, M., Sabri, M.R., Etemadi Far, M. and Nejati, M. (2021) Cardiac Complications in Inherited Mitochondrial Diseases. *Heart Failure Reviews*, **26**, 391-403. <https://doi.org/10.1007/s10741-020-10009-1>