

被误诊为线粒体脑肌病伴高乳酸血症 和卒中样发作的神经梅毒一例

袁俊 王思纷 付洁 黄志宏 唐震宇 漆学良

【关键词】 神经梅毒； MELAS 综合征； 磁共振成像； 病例报告

【Key words】 Neurosyphilis; MELAS syndrome; Magnetic resonance imaging; Case reports

Neurosyphilis easily misdiagnosed as mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidemia and stroke-like episodes: one case report

YUAN Jun, WANG Si-fen, FU Jie, HUANG Zhi-hong, TANG Zhen-yu, QI Xue-liang

Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi, China

Corresponding author: QI Xue-liang (Email: qixueliang766@163.com)

This study was supported by Youth Scientific Research Project of Jiangxi Provincial Education Department (No. GJJ180150).

Conflicts of interest: none declared

患者 男性, 32 岁。主因头痛 10 天、视物模糊 1 周, 于 2017 年 12 月 15 日入院。患者入院 10 天前无明显诱因出现持续性全头部胀痛, 不伴发热、恶心呕吐; 7 天前晨起视物模糊、亮光闪烁, 无视物重影、黑蒙、眩晕等症状, 伴近记忆力减退, 无肢体活动障碍及感觉异常; 2 天前 (2017 年 12 月 13 日) 至当地医院就诊, 头部 MRI 检查提示右侧颞顶枕叶及右侧岛叶急性梗死, 遂收入院, 经阿司匹林、阿托伐他汀抗血小板聚集及调脂稳定斑块治疗症状未见好转, 为求进一步诊治遂转至我院。既往身体健康, 否认传染性疾病病史、不洁性生活史, 否认输血史、毒物或者化学物品接触史, 有烟、酒嗜好, 家族史无特殊。

诊断与治疗过程 入院后体格检查: 患者身高 170 cm, 体重 60 kg, 体温 36.6 °C, 呼吸 13 次/min, 心率为 88 次/min, 血压为 125/78 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa), 心、肺、腹部查体未见异常。神志清楚, 近记忆力减退。床旁手试法粗测视野左侧同向偏盲, 双侧眼球活动自如, 各向运动充分, 无凝视麻

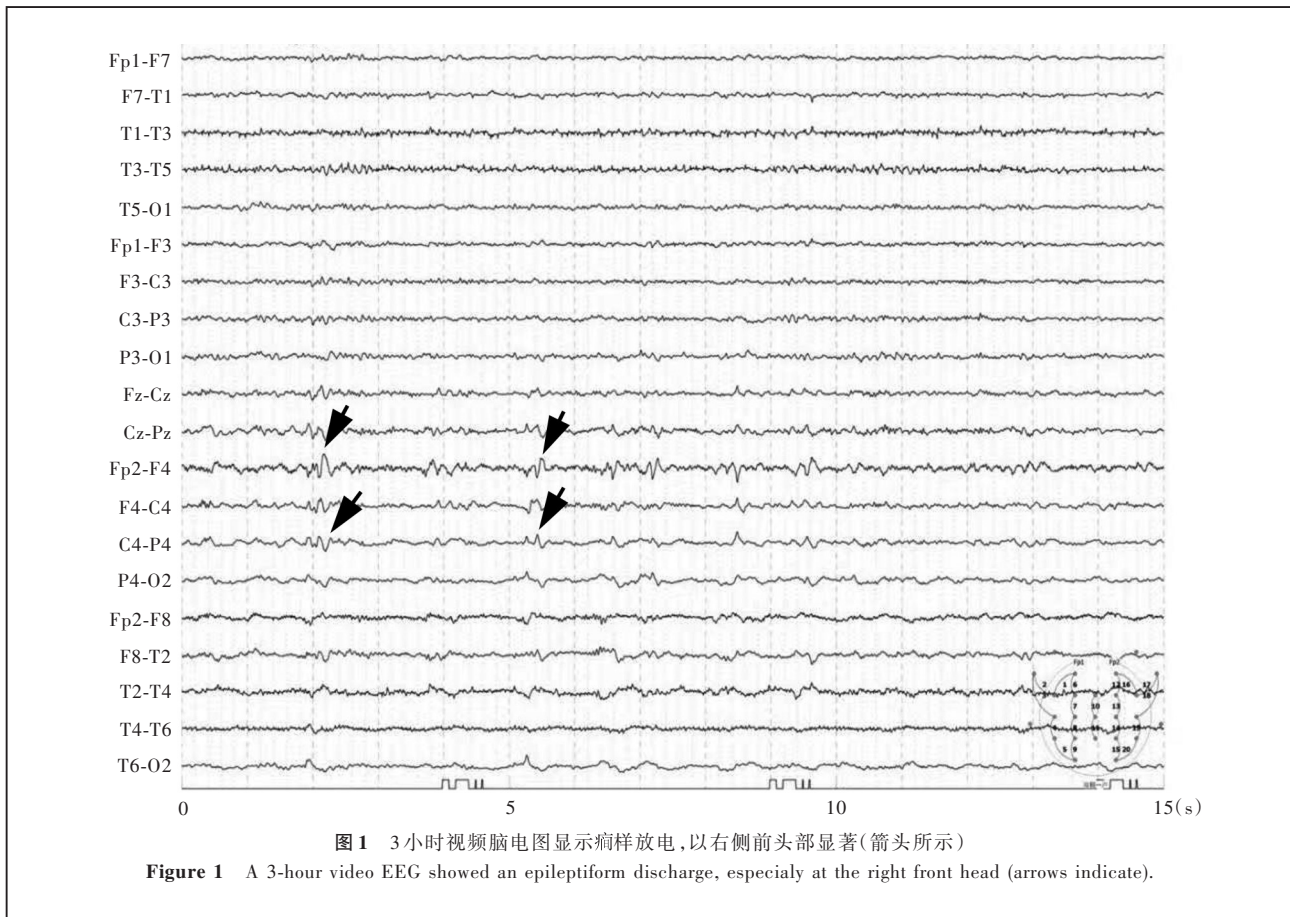
痹, 无眼震及复视; 双侧瞳孔等大等圆, 直径 3 mm, 对光反射迟钝, 调节反射存在。双侧面部痛触觉对称正常, 双侧额纹、鼻唇沟对称等深; 粗测双耳听力正常, 伸舌居中。双侧肢体痛触觉对称正常, 深感觉基本正常。四肢肌力 5 级, 肌张力正常。四肢腱反射对称存在, 双侧病理征阴性; 颈部柔软, 脑膜刺激征阴性。实验室检查: 血常规白细胞计数 $10.43 \times 10^9/L$ [$(3.50 \sim 9.50) \times 10^9/L$]、单核细胞绝对值为 $0.59 \times 10^9/L$ [$(0 \sim 0.50) \times 10^9/L$]、全血乳酸 (Lac) 2.46 mmol/L ($0.10 \sim 2.70$ mmol/L), 血清 C-反应蛋白 (CRP) 15.80 mg/L ($0 \sim 8$ mg/L), 血糖 5.08 mmol/L ($3.90 \sim 6.10$ mmol/L)、糖化血红蛋白 (HbA1c) 5.90% ($4\% \sim 6\%$), 其余各项指标均于正常参考值范围。入院后胸部 X 线检查未发现异常, 拟诊急性缺血性卒中待查。入院当日予阿司匹林 100 mg/d、阿托伐他汀 20 mg/d 口服, 依达拉奉 30 mg/次 (2 次/d) 静脉滴注。入院次日因癫痫发作加用苯巴比妥 0.10 g/次 (2 次/d) 肌肉注射、奥卡西平 0.15 g/次 (2 次/d) 口服。入院第 2 天梅毒螺旋体血凝试验 (TPHA) 阳性, 经追问病史获知既往有冶游史, 2 年前于外院确诊为“梅毒性脑膜炎”并接受“驱梅”治疗; 入院第 3 天快速血浆反应素试验 (RPR) 提示原倍阳性; 4 天后 3 小时视频脑电图监测呈异常脑电活动, 右侧半球生理节律减弱; 可见慢波和痫样放电, 均以右侧前头部显著; 临床表现为全面性强直-阵挛发作 (GTCS, 图 1)。入

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2021.05.011

基金项目: 江西省教育厅科学技术研究青年基金资助项目 (项目编号: GJJ180150)

作者单位: 330006 南昌大学第二附属医院神经内科

通讯作者: 漆学良, Email: qixueliang766@163.com



院后第4天腰椎穿刺脑脊液检查外观清亮、透明,压力为190 mm H₂O(1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa, 80 ~ 180 mm H₂O),白细胞计数为0[(0 ~ 5) × 10⁶/L],蛋白定量为466.79 mg/L(150 ~ 450 mg/L)、葡萄糖为4.15 mmol/L(2.30 ~ 4.50 mmol/L)、氯化物水平为124 mmol/L(120 ~ 132 mmol/L);微生物(细菌、真菌、结核杆菌、新型隐球菌)培养阴性,巨细胞病毒(CMV)、单纯疱疹病毒(HSV)、水痘-带状疱疹病毒(VZV)抗体检测,以及TPHA试验和RPR试验均呈阴性。入院第5天头部MRI平扫显示,右侧颞顶枕皮质和皮质下白质局限性肿胀,呈稍长T₁稍长T₂信号,DWI呈稍高信号;冠状位T₂-FLAIR成像可见右侧颞顶枕区皮质呈稍高信号影(图2a~2d);横断面增强扫描可见局部软脑膜血管增多并呈线样强化,右侧颞顶枕区皮质水肿区未见异常强化信号(图2e)。鉴于患者影像学改变及临床表现不排除线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(MELAS),遂行线粒体DNA(mtDNA)热点突变检测;因既往有病毒性脑膜炎病史,不排除神经梅毒(NS)之可能,停用脑血管病相关治疗药物,改用青霉素4 × 10⁶ U/次

(6次/d)连续静脉滴注,继续以苯巴比妥和奥卡西平治疗。入院第8天头部MRA和MRS检查显示,右侧颞枕叶病灶区域血管增多、增粗;相应皮质及皮质下胆碱(Cho)峰较对侧升高、N-乙酰天冬氨酸(NAA)峰较对侧减低;胆碱/肌酸(Cho/Cr)和Cho/NAA比值明显升高、NAA/Cr明显降低;病灶区NAA峰右侧1.33 pm处可见Lac峰。入院第9天mtDNA热点突变检测显示,A3243G、T3271C、C3093G、G3244A、A3252G、C3256T、T3258C、A3260G、T3291C均阴性。青霉素治疗第4天后(2017年12月25日)头痛症状明显缓解,视力改善,未再出现痫样发作,最终诊断为神经梅毒;青霉素治疗第10天(2017年12月31日)再次行TPHA试验仍呈阳性,RPR试验仍原倍阳性;青霉素治疗第14天(2018年1月4日)出院,出院时无癫痫发作,无头痛,视力改善,记忆力仍稍差;嘱返回当地继续接受青霉素治疗。出院4个月时电话随访无复发,一般情况尚可。

讨 论

神经梅毒是梅毒苍白密螺旋体侵犯脑膜和

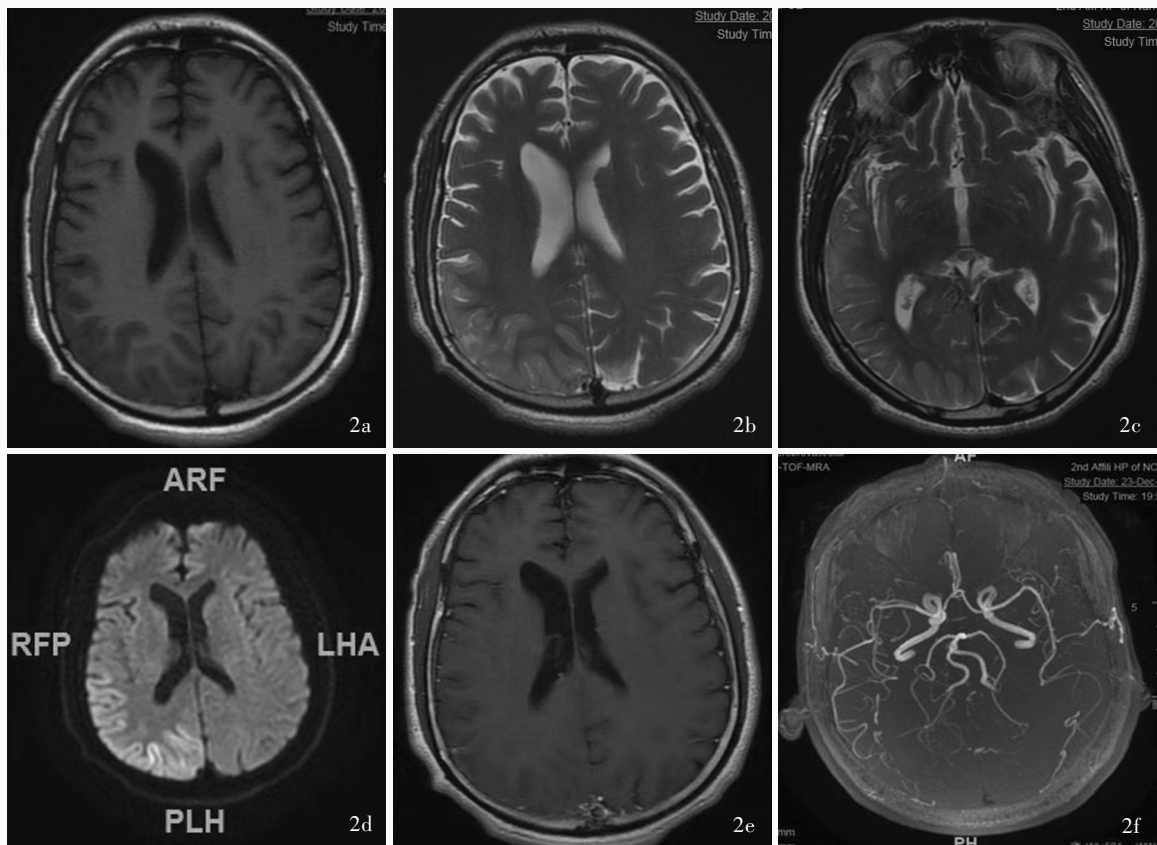
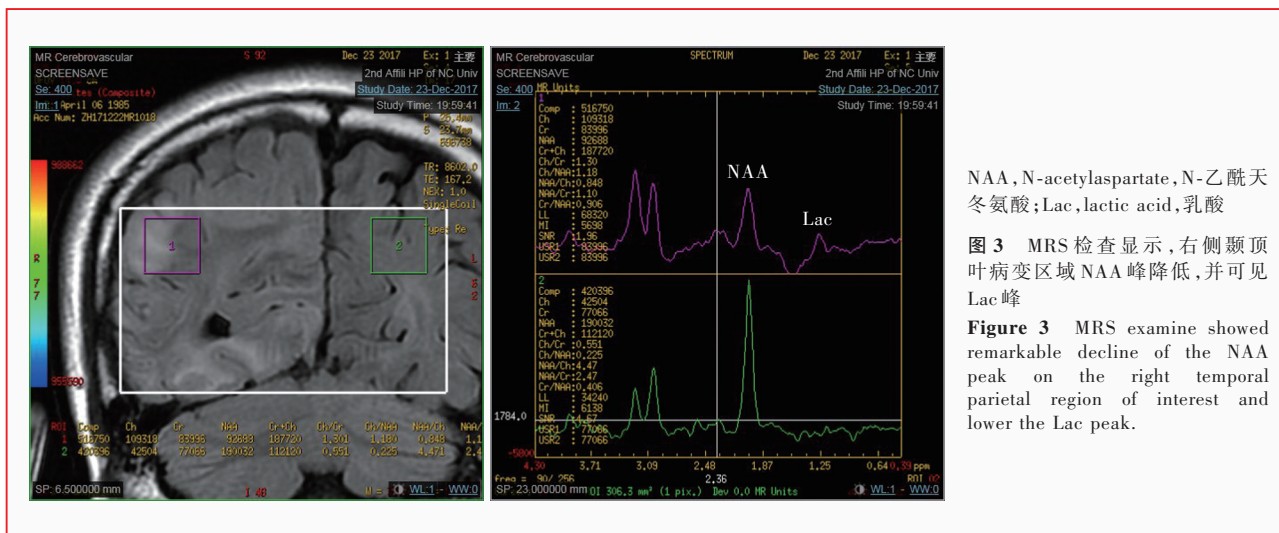


图2 入院第5天头部MRI检查所见 2a 横断面T₁WI显示右侧颞顶枕叶皮质肿胀,伴片状低信号 2b,2c 横断面T₂WI显示右侧颞顶枕叶皮质片状脑回样高信号 2d 横断面DWI显示右侧颞顶枕叶皮质脑回样高信号 2e 横断面增强T₁WI扫描显示,局部软脑膜血管增多并呈线样强化,右侧颞顶枕叶皮质水肿区未见异常强化信号 2f MRA显示,右大脑中动脉增粗,分支较对侧增多,其余颅内动脉未见明显异常

Figure 2 Brain MRI findings at the fifth day of admission Axial T₁WI showed swelling on the right temporal parietal occipital cortex with lamellar low signal (Panel 2a). Axial T₂WI demonstrated a lamellar high signal on the right temporal parietal occipital cortex (Panel 2b, 2c). Axial DWI showed a lamellar high signal on the right temporal parietal occipital cortex (Panel 2d). Axial enhanced T₁WI showed that the local leptomeningeal vessels increased and showed linear enhancement, and there was no abnormal enhancement signal in the right temporal and parietal-occipital cortical edema area (Panel 2e). MRA showed thickening and extension of the right middle cerebral artery and increased branches, and no obvious abnormalities in the remaining intracranial arteries (Panel 2f).

(或)脑实质引起的中枢神经系统感染性疾病,临床表现复杂多样,早期症状及影像学表现无明显特异性,常被误诊为脑梗死、脑炎、神经胶质瘤或脱髓鞘疾病等^[1]。本文病例为影像学改变似MELAS的青年神经梅毒,头部MRI检查以右侧颞顶枕叶皮质长T₁、长T₂信号为主征,高度模仿MELAS综合征,且临床症状也与MELAS极为相似。该患者既往有病毒性脑膜炎病史,本次入院后血浆TPHA试验呈阳性、血浆RPR试验原倍阳性,但脑脊液TPHA试验、RPR试验均呈阴性,脑脊液细胞计数正常,疑似MELAS和神经梅毒,经mtDNA热点突变检测呈阴性且青霉素治疗有效,最终确诊神经梅毒。根据文献报道,有梅毒病史的患者再次感染梅毒螺旋体(TP)时临

床表现和实验室检查大多不典型^[2]。神经梅毒的诊断需综合考虑患者病史、临床症状、梅毒血清学检查、脑脊液检查、影像学特点和其他病理生理指标的改变^[3-4],其中以癫痫发作为主要表现的青年患者,尤其伴有认知功能障碍及精神症状者,需考虑神经梅毒和MELAS的可能,诊断与鉴别诊断可从临床症状、实验室检查和影像学特点进行综合分析。(1)根据临床症状鉴别:神经梅毒可致偏瘫、四肢瘫痪、感觉异常、头痛、视力下降、感觉性共济失调、认知功能下降等多种临床表现;而MELAS综合征首发或前驱症状也可表现为头痛、视力及听力下降等,数天后出现神经功能缺损症状或体征,偏头痛、类偏头痛样症状及癫痫发作是MELAS最常见的临床



NAA, N-acetylaspartate, N-乙酰天冬氨酸; Lac, lactic acid, 乳酸

图3 MRS检查显示,右侧颞顶叶病变区域NAA峰降低,并可见Lac峰

Figure 3 MRS examine showed remarkable decline of the NAA peak on the right temporal parietal region of interest and lower the Lac peak.

表现^[5]。本文患者以头痛、视物模糊为首发症状,随着病情的进展出现痫样发作,与MELAS十分相似;但是MELAS患者大多存在多系统受累表现,发作期常见癫痫、头痛、皮质盲、恶心呕吐、身材矮小、认知功能减退,以及精神行为异常等症状^[6-7]。而本文病例并未发现多系统受累现象,因此可以从临床症状上初步进行鉴别。(2)实验室检查:脑脊液RPR阳性可确诊神经梅毒,但阴性结果亦不能排除神经梅毒的诊断^[8],对于部分症状不典型、复发和不当治疗的患者,其脑脊液细胞计数和蛋白定量可在正常范围内^[1]。而MELAS综合征患者血清学和脑脊液检测可见乳酸和丙酮酸水平明显升高,肌酶谱可轻度升高^[5],本文患者全血乳酸检测正常,不符合MELAS的实验室特点,提示神经梅毒。(3)影像学检查:神经梅毒被称为万能模仿者,在抗生素时代,其影像学检查缺乏特异性。陆慧和王向波^[9]报告国内首例类似单纯疱疹性脑炎的非典型神经梅毒病例,其认为当临床怀疑疱疹性脑炎时应考虑神经梅毒的可能性,尽快行血清及脑脊液梅毒相关抗体检测。神经梅毒包括无症状性梅毒、脑膜梅毒、脑膜血管梅毒、实质性神经梅毒、梅毒树胶肿,共5种类型^[10],其头部MRI和CT具有复杂多样之特点,主要表现为脑皮质萎缩、脑梗死、脑白质病变、脑树胶肿、软脑膜强化、脑动脉炎等^[11]。脑膜梅毒一般以脑底部的脑膜病变较为严重,可累及脊髓及脑神经;脑膜血管梅毒表现为多发大小不一的梗死灶;实质性梅毒主要为前部额、颞叶萎缩;梅毒树胶肿则以大脑皮质及皮质下类圆形病灶常见^[12]。MELAS的主要影像学特点呈现颞顶枕叶皮质同时受累,病灶多发、

易变,不按血管支配区域分布,MRA显示无大血管闭塞;DWI病灶呈弥漫性强化,急性病变区域PWI呈高灌注^[13]。本文患者的头部MRI表现与MELAS高度相似,极易误诊。

神经梅毒是梅毒的严重并发症,可发生在梅毒的任何阶段,未经治疗的梅毒患者13.5%~20.0%可进展为神经梅毒,不足10%为症状性神经梅毒,且约59.42%的梅毒患者否认有冶游史^[14],使早期诊断难度加大,有些患者可因延误治疗而致大脑萎缩或恢复不完全^[15]。Sabre等^[16]曾报告1例认知功能减退的神经梅毒病例,因确诊及时并接受青霉素治疗,治疗后其简易智能状态检查量表(MMSE)评分从治疗前的12/30提高至25/30。由此可见,早诊断、早治疗对改善神经梅毒患者预后至关重要。目前研究者正在积极探索更多的方法以提高神经梅毒诊断的准确性,一项病例对照研究结果显示,脑脊液梅毒螺旋体颗粒凝集试验可作为神经梅毒诊断的一种替代试验,结合神经症状、脑脊液蛋白定量和白细胞计数可提高其诊断敏感性^[17]。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Rao ML, Huang S, Fu XY. Watch out for neurosyphilis, which is easily misdiagnosed or missed in diagnosis [J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2016, 16:383-387.[饶明俐, 黄朔, 付希英. 警惕极易误诊漏诊的神经梅毒[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2016, 16:383-387.]
- [2] Marra CM, Maxwell CL, Sahi SK, Tantalio LC, Dunaway SB, Lukehart SA. Previous syphilis alters the course of subsequent episodes of syphilis[J]. Clin Infect Dis, 2020, 71:1243-1247.
- [3] Shao X, Qiang D, Liu Y, Yuan Q, Tao J, Ji B. Diagnosis and treatment of cerebral syphilitic gumma: a report of three cases [J]. Front Neurosci, 2018, 12:100.

- [4] Workowski KA. Centers for disease control and prevention sexually transmitted diseases treatment guidelines [J]. Clin Infect Dis, 2015, 61 Suppl 8:759-762.
- [5] El - Hattab AW, Adesina AM, Jones J, Scaglia F. MELAS syndrome: clinical manifestations, pathogenesis, and treatment options[J]. Mol Genet Metab, 2015, 116:4-12.
- [6] Zhang Z, Zhao D, Zhang X, Xiong H, Bao X, Yuan Y, Wang Z. Survival analysis of a cohort of Chinese patients with mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS) based on clinical features [J]. J Neurol Sci, 2018, 385:151-155.
- [7] Chen R, Qi XL, Zhang M, Tu JL, Ding WJ. Mental and behavioral disorder, cognitive dysfunction, acousma, visual hallucination[J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2017, 17:156-160.[陈蕊, 漆学良, 张明, 涂江龙, 丁卫江. 精神行为异常认知功能障碍幻听幻视[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2017, 17:156-160.]
- [8] Liu H, Ji SP, Zhang Y, Zhao ZB. Clinical features of neurosyphilis patients with rapid plasma regain test negative [J]. Lin Chuang Shen Jing Bing Xue Za Zhi, 2018, 31:29-31. [刘晖, 季孙平, 张尧, 赵宗波. 血浆快速反应素试验阴性神经梅毒患者的临床特点[J]. 临床神经病学杂志, 2018, 31:29-31.]
- [9] Lu H, Wang XB. A case of atypical neurosyphilis similar to herpes simplex encephalitis[J]. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2018, 51:476-477.[陆慧, 王向波. 类似单纯疱疹脑炎的非典型神经梅毒一例[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51:476-477.]
- [10] Karsan N, Barker R, O'Dwyer JP. Clinical reasoning: the "great imitator"[J]. Neurology, 2014, 83:e188-196.
- [11] Xiang T, Li G, Xiao L, Chen S, Zeng H, Yan B, Liang Y. Neuroimaging of six neurosyphilis cases mimicking viral encephalitis[J]. J Neurol Sci, 2013, 334:164-166.
- [12] Sasaki R, Tanaka N, Okazaki T, Yonezawa T. Multiple cerebral syphilitic gummas mimicking brain tumor in a non-HIV-infected patient: a case report[J]. J Infect Chemother, 2019, 25:208-211.
- [13] Shi YH, Zhao JH, Song JL, Li YJ, Liang K. Analysis on clinical features and functional MRI of mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes [J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2016, 96:2969-2972.[时雅辉, 赵建华, 宋金玲, 李月娟, 梁珂. 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作的临床和磁共振灌注加权成像特点[J]. 中华医学杂志, 2016, 96:2969-2972.]
- [14] Wang WY. Analysis of the epidemiological characteristics of neurosyphilis in Tianjin Huanhu Hospital from 2012 to 2017 [J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zh, 2019, 19:110-114.[王文玥. 天津市环湖医院 2012-2017 年神经梅毒流行病学特征分析[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2019, 19:110-114.]
- [15] Ropper AH. Neurosyphilis[J]. N Engl J Med, 2019, 381:1358-1363.
- [16] Sabre L, Braschinsky M, Taba P. Neurosyphilis as a great imitator: a case report[J]. BMC Res Notes, 2016, 9:372.
- [17] Lu Y, Ke W, Yang L, Wang Z, Lv P, Gu J, Hao C, Li J, Cai Y, Gu M, Liu H, Chen W, Zhang X, Wang L, Liu Y, Yang B, Zou H, Zheng H. Clinical prediction and diagnosis of neurosyphilis in HIV-negative patients: a case-control study[J]. BMC Infect Dis, 2019, 19:1017.

(收稿日期: 2021-04-22)

(本文编辑: 彭一帆)

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.05.017

· 读者 · 作者 · 编者 ·

更正: 帕金森病合并脑小血管病人脑组织病理学分析: 附一例报告并文献复习

Erratum to Brain pathological analysis of Parkinson's disease combined with cerebral small vessel disease: one case report and literature review

将《中国现代神经疾病杂志》2021 年第 21 卷第 4 期“帕金森病合并脑小血管病人脑组织病理学分析: 附一例报告并文献复习”^[1]第 255 页中文基金项目: 国家自然科学基金资助项目之项目接收编号 8207050442, 改为项目批准号 82071417; 第 256 页英文基金项目 This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 8207050442), 改为 This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 82071417)。特此更正。

参考文献

- [1] Cao LX, Dong W, Li Y, Li SX, Chan P, Huang Y. Brain pathological analysis of Parkinson's disease combined with cerebral small vessel disease: one case report and literature review[J]. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2021, 21:255-261.[曹凌晓, 董威, 李渊, 李少祥, 陈彪, 黄越. 帕金森病合并脑小血管病人脑组织病理学分析: 附一例报告并文献复习[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2021, 21:255-261.]

首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心 国家神经系统疾病临床医学研究中心 曹凌晓 黄越