

以MELAS为表现的神经元核内包涵体病误诊分析

吴建伟^{1,2}, 黄慧敏^{2,3}, 邵 硕^{2*}, 赵昊天⁴

¹济宁医学院临床医学院(附属医院), 山东 济宁

²山东第一医科大学附属济宁市第一人民医院放射科, 山东 济宁

³山东第一医科大学(山东省医学科学院)研究生部, 山东 济南

⁴山东第一医科大学附属济宁市第一人民医院神经内科, 山东 济宁

收稿日期: 2025年1月11日; 录用日期: 2025年2月4日; 发布日期: 2025年2月11日

摘 要

文章报道了一例MRI以皮层肿胀为表现的神经元核内包涵体病。患者男, 56岁, 因精神异常和右侧肢体无力三天入院。左侧顶枕颞叶脑皮层肿胀, T1WI呈稍低信号, T2WI呈稍高信号, T2-FLAIR呈高信号, DWI呈高信号, MRS示宽大Lac峰, 增强扫描示左侧大脑半球脑回样强化、脑膜强化。因其在DWI上缺乏沿着皮髓质交界区特征性的高信号, 导致误诊, 先后被误诊为脑膜脑炎及MELAS。后经基因检测确诊为神经元核内包涵体病。

关键词

神经元核内包涵体病, 皮层肿胀, 磁共振成像, 基因检测

Misdiagnosis Analysis of Neuronal Intranuclear Inclusion Disease with MELAS

Jianwei Wu^{1,2}, Huimin Huang^{2,3}, Shuo Shao^{2*}, Haotian Zhao⁴

¹College of Clinical Medical (Affiliated Hospital), Jining Medical University, Jining Shandong

²Department of Radiology, Jining First People's Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jining Shandong

³Graduate Department, Shandong First Medical University (Shandong Academy of Medical Sciences), Jinan Shandong

⁴Department of Neurology, Jining First People's Hospital Affiliated to Shandong First Medical University, Jining Shandong

Received: Jan. 11th, 2025; accepted: Feb. 4th, 2025; published: Feb. 11th, 2025

*通讯作者。

文章引用: 吴建伟, 黄慧敏, 邵硕, 赵昊天. 以 MELAS 为表现的神经元核内包涵体病误诊分析[J]. 医学诊断, 2025, 15(1): 33-37. DOI: 10.12677/md.2025.151006

Abstract

This paper reports a case of neuronal intranuclear inclusion disease characterized by cortical swelling on MRI. A 56-year-old male patient was admitted to the hospital due to mental disorders and right limb weakness for three days. The left parietal-occipital-temporal lobe cortex was swollen, T1WI showed a slightly low signal, T2WI showed a slightly high signal, T2-FLAIR showed a high signal, DWI showed a high signal, MRS showed a wide Lac peak, an enhanced scan showed left cerebral hemisphere gyrus-like enhancement and meningeal enhancement. Because of its lack of characteristic high signal along the corticomedullary junction on DWI, it was misdiagnosed as meningoencephalitis and MELAS. After genetic testing, it was diagnosed as neuronal intranuclear inclusion disease.

Keywords

Neuronal Intranuclear Inclusion Disease, Cortical Swelling, Magnetic Resonance Imaging, Gene Detection

Copyright © 2025 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. 引言

神经元核内包涵体病(Neuronal Intranuclear Inclusion Disease, NIID)是一类具有区域神经元丢失的神经退行性疾病,中枢、周围神经系统和内脏器官中存在具有泛素和 P62 免疫组化阳性的嗜酸性透明包涵体。NIID 的病因及发病机制至今尚不明确,研究发现 NOTCH2NL 基因的 GGC 重复扩增可能与 NIID 的发病相关。其临床表现多样,常包括中枢神经系统症状、周围神经系统症状、自主神经功能障碍三大类表现,可有单个或合并症状发作。NIID 通常表现为慢性起病,急性发作较为少见,极易漏诊、误诊。跟踪随访头颅磁共振成像、皮肤活检及基因检测有助于早期诊断,该病目前尚无特异根治方法,多通过对症处理延缓疾病进展。其典型的影像学征象表现为 DWI 上皮髓质交界区高信号。缺乏典型影像学表现的 NIID 罕见报道,极易发生误诊。本文报道了一例 MRI 以皮层肿胀为表现的神经元核内包涵体病,此病例结合基因检测,对影像学特征进行充分分析,旨在提高对 NIID 的认识和诊断水平。

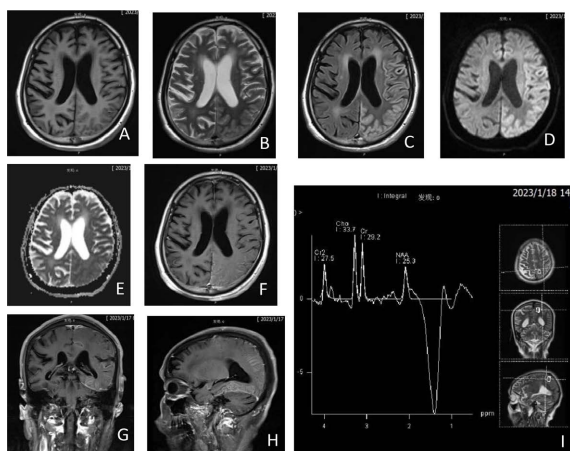
2. 病例资料

患者男,56岁,因“精神异常1月,右侧肢体无力3天入院”。入院时查体:精神状态较差,意识较清,混合性失语,右侧中枢性面瘫,左侧上下肢肌力5级,右侧上下肢肌力0级,病理征(-),颈强直(-)。实验室检查:血常规:中性粒细胞 $7.28 \times 10^9/L$,淋巴细胞 $0.71 \times 10^9/L$,红细胞 $4.16 \times 10^9/L$,血红蛋白126 g/L。降钙素原0.08 ng。钙2.02 mmol/L。脑脊液检查:葡萄糖4.59 mmol/L,氯化物125.40 mmol/L,蛋白0.6 g/L,免疫球蛋白A 6.34 mg/L,免疫球蛋白G 50.10 mg/L,脑脊液涂片(-),墨汁染色(-),隐球菌抗原(-),脑脊液培养(-)。

辅助检查:颅脑MRI示:左侧大脑半球皮层肿胀、脑沟变浅,脑表面T1WI呈稍低信号,T2WI呈稍高信号,T2-FLAIR呈高信号(图1(A)~(C));DWI($b=1000$)呈稍高信号影,相应ADC图信号稍减低(图1(D)、图1(E));增强示左侧大脑半球脑回样强化、脑膜强化(图1(F)~(H));MRS示Cho峰上升,NAA峰下降,宽大Lac峰(图1(I))。脑电图示:双侧额区间歇性慢波,左侧额区不典型尖波。基因检测示:受检

者 NOTCH2NLC 基因 CGG 核苷酸序列的重复次数分别为 25 和大于 100 次，这一结果表明受试者的 NOTCH2NLC 基因中 CGG 序列的重复次数超出了正常值范围，属于异常的基因扩增现象(图 2)。经基因诊断确诊该患者所患疾病为神经元核内包涵体病(NIID)。

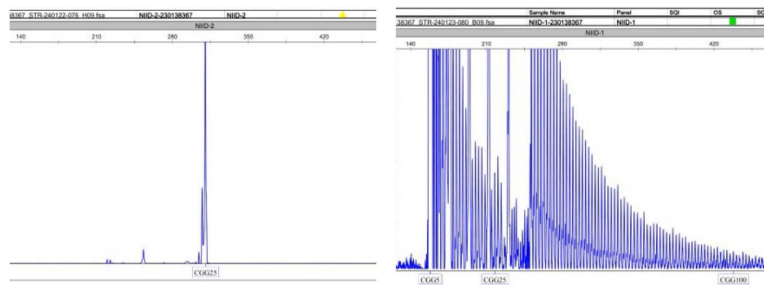
治疗情况：患者入院后，癫痫频繁发作，混合性失语，给予苯巴比妥及左乙拉西坦片控制癫痫，效果欠佳。期间 MRS 见倒置乳酸峰，考虑 MELAS 可能性大，给予精氨酸治疗未见明显效果，外送基因检测。患者夜间仍有阵发性口角抽动，使用左乙拉西坦加量治疗，仍未见明显改善。患者家属要求出院，出院时患者意识模糊，无自发言语，左侧肢体可见活动，右侧肢体抬举不能，建议随诊。基因检测结果显示 NOTCH2NLC 基因 CGG 重复数超过正常范围，确诊为神经元核内包涵体病。



(A): T1WI 呈稍低信号; (B): T2WI 呈稍高信号; (C): T2FLAIR 呈高信号; (D)~(E): DWI (b = 1000)呈稍高信号影, 相应 ADC 图信号稍减低; (F)~(H): 增强扫描左侧大脑半球脑回样强化、脑膜强化影; (I): MRS 示 Cho 峰上升, NAA 峰下降, 宽大 Lac 峰。

Figure 1. MRI of neuronal intranuclear inclusion disease with cortical swelling
图 1. 以皮层肿胀为表现的神经元核内包涵体病

NOTCH2NLC 基因 CGG 重复次数为 25 和 > 100 次，结果显示受检者 NOTCH2NLC 基因 CGG 重复数超过正常范围，为异常扩增。



致病基因	重复次数	重复次数参考范围
NOTCH2NLC	25,>100	正常CGG重复数: <38; 中间型重复数: 38-65; 异常重复数: ≥66

Figure 2. Gene detection results
图 2. 基因检测结果

3. 讨论

神经元核内包涵体病(Neural Intranuclear Inclusion Disease, NIID)是一种神经退行性疾病,在东亚地区发病率较高[1]。其病理特征表现为活检可见细胞核内嗜酸性透明状包涵体的存在,同时可见包涵体泛素和 p62 阳性,可累及中枢、外周和自主神经系统[2]。NIID 临床表现较为多变,可表现为认知功能障碍、帕金森样行为、周围神经病变、小脑共济失调、震颤、步态不稳、肌强直、不自主运动、肌无力、癫痫发作和头痛等症状[3]。NIID 的发病机制至今尚不明确,有研究发现 NOTCH2NL 基因的 GGC 重复扩增可能与 NIID 的发病相关[4]。NIID 按发病年龄可分为儿童、少年和成年型。成年型存在家族性和散发性,根据临床表现又可分为痴呆型和肌无力型[2]。由于 NIID 的病因尚不清楚,当前没有明确的方法治疗或延缓 NIID 患者的疾病进程。当前对于 NIID 的治疗,多是针对 NIID 临床表现的对症治疗[5]。

NIID 典型的 MRI 影像学表现如下:① DWI: 皮髓质交界区可见曲线样的高信号,称皮层下“带状征”,随着病情恶化, DWI 高信号仅沿着大脑皮髓质交界处延伸,不会延伸累及深部白质[2];② 脑白质异常信号: T2WI 及 T2FLAIR 呈弥漫性对称,分布于整个白质的高信号,尤其是额叶,病变大多为双侧性,可能与 NIID 患者的痴呆症状有关[6] [7];③ 胼胝体异常信号: DWI 上见胼胝体高信号,常见于压部。④ 小脑萎缩及小脑异常信号: 双侧小脑特别是小脑中脚区在 T2WI 及 T2FLAIR 上可见高信号,多呈对称分布,可能与髓鞘缺失有关[8] [9]。在这些征象中, DWI 图像上皮髓质交界区的高信号表现被认为是 NIID 的特征性的影像学表现。而本例首发表现为左侧顶枕颞叶的皮层肿胀、并沿皮质表面脑回样强化, MRS 显示宽大乳酸峰,容易误诊为脑膜脑炎或 MELAS,既往类似的影像表现罕见报道[10] [11]。

MRI 以皮层肿胀为首要表现的 NIID,皮层肿胀的病理机制不清,病变侧血管扩张、血和脑脊液乳酸升高,推测与血管舒缩功能异常或线粒体功能异常有关[10]。需要与以下疾病相鉴别。1) 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作(Mitochondrial Encephalomyopathy with Lactic Acidosis and Stroke-Like Episodes, MELAS)是最常见的线粒体病之一,是由 mtDNA 发生突变引起,属母系遗传疾病,以卒中样发作及高乳酸血症为主要临床特征[12]。MELAS 综合征病变多分布于大脑后部且以皮层受累为主。MRI 表现为长 T1 长 T2 信号, DWI 及 T2FLAIR 序列呈高信号,病灶与血管分布区域不一致;增强扫描有时可见线样、脑回样强化。MRS 检查呈 NAA 峰显著下降和 Lac 峰明显升高的特点[13] [14]。2) 脑膜脑炎是由于病原体感染脑膜引起的中枢神经系统感染性疾病,随疾病进展,病变会侵及脑实质。脑膜脑炎急性或亚急性起病,临床表现为头痛、发热、呕吐等症状,严重时可见脑膜刺激征及意识障碍等表现。脑膜脑炎的 MRI 表现为脑回肿胀,周围脑沟变浅;病变区域可出现斑片状的长 T1 长 T2 信号, T2FLAIR 高信号;增强扫描可见脑膜增厚及线样强化。

4. 结语

综上所述,本文回顾了一例 MRI 以皮层肿胀为主要特点的 NIID 患者,因其在 DWI 上缺乏沿着皮髓质交界区特征性的高信号,导致误诊。此病例结合基因检测,对影像学特征进行充分分析,旨在提高对 NIID 的认识和诊断水平。

伦理声明

该病例报道已获得病人的知情同意。

基金项目

济宁市重点研发计划项目(编号: 2023YXNS117)。

参考文献

- [1] Tian, Y., Zhou, L., Gao, J., Jiao, B., Zhang, S., Xiao, Q., *et al.* (2022) Clinical Features of *NOTCH2NLC*-Related Neuronal Intranuclear Inclusion Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **93**, 1289-1298. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2022-329772>
- [2] Sone, J., Mori, K., Inagaki, T., Katsumata, R., Takagi, S., Yokoi, S., *et al.* (2016) Clinicopathological Features of Adult-Onset Neuronal Intranuclear Inclusion Disease. *Brain*, **139**, 3170-3186. <https://doi.org/10.1093/brain/aww249>
- [3] Liu, Y., Li, H., Liu, X., Wang, B., Yang, H., Wan, B., *et al.* (2022) Clinical and Mechanism Advances of Neuronal Intranuclear Inclusion Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, Article 934725. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.934725>
- [4] Ishiura, H., Shibata, S., Yoshimura, J., Suzuki, Y., Qu, W., Doi, K., *et al.* (2019) Noncoding CGG Repeat Expansions in Neuronal Intranuclear Inclusion Disease, Oculopharyngodistal Myopathy and an Overlapping Disease. *Nature Genetics*, **51**, 1222-1232. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0458-z>
- [5] Raza, H.K., Singh, S., Rai, P., Chansysouphanthong, T., Amir, A., Cui, G., *et al.* (2020) Recent Progress in Neuronal Intranuclear Inclusion Disease: A Review of the Literature. *Neurological Sciences*, **41**, 1019-1025. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04195-6>
- [6] Yu, W., Xu, Z., Lee, H., Tokumaru, A., Tan, J.M.M., Ng, A., *et al.* (2019) Identifying Patients with Neuronal Intranuclear Inclusion Disease in Singapore Using Characteristic Diffusion-Weighted MR Images. *Neuroradiology*, **61**, 1281-1290. <https://doi.org/10.1007/s00234-019-02257-2>
- [7] Liu, Y.H., Chou, Y.T., Chang, F.P., Lee, W.J., Guo, Y.C., Chou, C.T., *et al.* (2022) Neuronal Intranuclear Inclusion Disease in Patients with Adult-Onset Non-Vascular Leukoencephalopathy. *Brain*, **145**, 3010-3021. <https://doi.org/10.1093/brain/awac135>
- [8] 田蕾, 肖朝勇, 柴学. 神经元核内包涵体病的多模态 MRI 影像特征[J]. 临床神经病学杂志, 2023, 36(4): 279-282.
- [9] 陆丽芳, 邓莹, 陈新悦, 等. 成人散发型神经元核内包涵体病的 MRI 表现[J]. 中国临床医学影像杂志, 2023, 34(7): 462-466.
- [10] Shen, Y., Jiang, K., Liang, H., Xiong, Y., Song, Z., Wang, B., *et al.* (2024) Encephalitis-Like Episodes with Cortical Edema and Enhancement in Patients with Neuronal Intranuclear Inclusion Disease. *Neurological Sciences*, **45**, 4501-4511. <https://doi.org/10.1007/s10072-024-07492-x>
- [11] Xie, F., Hu, X., Liu, P. and Zhang, D. (2022) A Case Report of Neuronal Intranuclear Inclusion Disease Presenting with Recurrent Migraine-Like Attacks and Cerebral Edema: A Mimicker of Melas. *Frontiers in Neurology*, **13**, Article 837844. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.837844>
- [12] 钟真真, 徐平. MELAS 型线粒体脑肌病的临床表现、影像学结果和基因学检测特点研究[J]. 当代医学, 2020, 26(25): 23-25.
- [13] Kraya, T., Neumann, L., Paelecke-Habermann, Y., Deschauer, M., Stoevesandt, D., Zierz, S., *et al.* (2019) Cognitive Impairment, Clinical Severity and MRI Changes in MELAS Syndrome. *Mitochondrion*, **44**, 53-57. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2017.12.012>
- [14] 郭辉, 程敬亮, 阎晓朋, 等. MELAS 综合征的临床及影像学特征分析[J]. 医学影像学杂志, 2021, 31(12): 2010-2013.