

以抽搐为首发症状的遗传性疾病 5 例误诊分析

黄敏菁

(广西医科大学第八附属医院, 广西贵港市人民医院儿内科, 广西 贵港 537100)

E-mail: gxlhmj@126.com)

摘要: **目的** 探讨以抽搐为首发表现的遗传性疾病的临床特点及误诊原因。**方法** 回顾性分析以抽搐为首发表现的遗传性疾病误诊 5 例的临床资料。**结果** 5 例因突发抽搐, 偶伴发热入院。头颅 CT 或 MRI 及脑脊液等检查误诊为病毒性脑炎, 予糖皮质激素、抗病毒、部分应用两种球蛋白等治疗, 效果不佳或症状反复, 后经细问病史、查体及观察病情, 有针对性地进行相关检验及基因检测, 确诊为遗传性疾病。经相应治疗后部分病情得到缓解。**结论** 遗传性疾病临床表现复杂多样, 以抽搐为首发症状者, 易误诊为病毒性脑炎。对已治疗而病情反复的患者应改变临床思维, 尽快行遗传性疾病相关检查及基因检测, 以明确诊断。

关键词: 抽搐; 遗传性疾病; 误诊; 脑炎, 病毒性

中图分类号: R596 **文献标识码:** C **文章编号:** 1001-5817(2017)04-0303-02

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2017.04.017

遗传性疾病已渐为临床所重视, 但其表现复杂多样, 早期难以发现。以抽搐为首发症状时, 易误诊为中枢系统感染性疾病, 而病毒性脑炎临床症状缺乏特异性, 病原学检查难, 因此遗传性疾病易与病毒性脑炎混淆而被误诊, 本文收集 5 例以抽搐为首发症状的遗传性疾病误诊资料进行回顾性分析, 结果报告如下:

1 临床案例

1.1 患儿, 男, 56 d。因抽搐半天入院。入院前半天突发抽搐, 双眼凝视、上肢屈曲、下肢伸直, 无发热、呕吐。一周前曾感冒, 既往因反复黄疸于上级医院疑诊遗传代谢病, 不同意行相关检查。查体: 意识清, 反应迟钝, 颈软, 肌张力正常, 肌力 5 级。脑脊液、血象正常, 血乳酸 3.0 mmol/L, 诊断病毒性脑炎, 予抗病毒、应用糖皮质激素、对症治疗等处理, 效果不佳, 肌力逐渐下降, 病情重, 未能行头颅影像学检查, 考虑感染不重而血乳酸偏高, 复查血乳酸示 6.7 mmol/L, 考虑线粒体病, 予线粒体基因检测, 确诊为线粒体病, 结合临床症状与体征, 最终诊断线粒体脑肌病。家属放弃治疗。

1.2 患儿, 男, 1 岁 9 个月。因抽搐 2 d 入院。近 5 d 时有流涕、低热。父母非近亲结婚。哥哥体健, 母亲曾有抽搐史, 未行相关检查。查体: 意识清, 反应差, 左面颊部、躯干、腹部、左侧腋窝可见咖啡牛奶斑, 大小不等, 四肢正常, 病理反射阴性。头部 CT 及脑脊液检查无异常, 脑电图慢波活动。初诊病毒性脑炎, 但反复抽搐, 上级医师查房发现皮肤有咖啡牛奶斑, 为排除神经纤维瘤, 行相关基因检测, 确诊为神经纤维瘤病 I 型。

1.3 患儿, 男, 2 岁 3 个月。因突然四肢抽搐 1 h 入院。发作时意识不清、双眼上翻、四肢抽搐。查体: 神志清, 反应迟钝, 颈软, 肌张力、肌力正常。血常规、生化正常, 予对症治疗, 入院时仍抽搐且低热, 脑脊液检查正常, 考虑病毒性脑炎, 予抗病毒、应用糖皮质激素、

对症治疗等处理, 仍反复抽搐, 家属不同意行头颅 CT、脑电图检查, 上级医师查房见背部有多发色素脱失斑。追问家族史, 患儿有一哥哥有类似症状, 后两人均进行基因检测, 结果为结节性硬化(tuberous sclerosis complex, TSC)1-exon5, 确诊为结节性硬化症。

1.4 患儿, 女, 4 个月 25 d。因双眼凝视、双手抽动 2 d 入院。近 1 个月反复痰鸣, 偶发热。足月顺产儿, 父母非近亲婚配, 孕期及出生无异常, 未能抬头及翻身。查体: 营养一般, 反应差, 吸气性三凹征, 双肺大量中粗湿罗音, 肌张力稍低, 肌力未能检查, 病理征(-)。曾查 CT 为脑外围积水, 院外接受脑康复治疗 2 个疗程。血常规、生化、脑脊液检查结果正常, 胸 X 片示支气管肺炎。诊断病毒性脑炎、支气管肺炎。予抗感染、降脑压、对症治疗等处理, 无凝视、抽动, 但反复痰鸣、肺不张, 观察四肢活动极少, 痰多无咳嗽, 追问家族史, 患儿有一姐姐有类似病史, 9 个月死亡, 结合患儿病情, 考虑脊髓性肌萎缩症(SMA)。基因检测: SMN1 基因外显子 7、8 的纯合缺失突变, 确诊脊髓性肌萎缩症。

1.5 患儿, 男, 11 岁。因抽搐、发热 3 d 入院。说话或进食时头部不自主左右摆动, 家族史无特殊。查体: 神志模糊, 肌张力高, 巴氏征(+)。脑脊液检查蛋白质稍偏高。考虑病毒性脑炎, 治疗后无改善, 且转氨酶升高, 两天后头部 MRI 检查提示双侧豆状核异常信号。疑诊肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD), 但铜蓝蛋白正常, 角膜色素环(K-F 环)检查阴性。反复与家属沟通行基因检测, 结果为肝豆状核变性。

2 疾病表现及误诊原因分析

医学遗传学近年迅速发展, 精准医学的理念使遗传基因知识不断普及, 提高了遗传性疾病的诊断水平。迄今单基因遗传病不断被发现, 并陆续有新病种发现^[1]。本文报告的 5 例 5 种遗传性疾病临床表现复杂

多样,极易误诊。

例1为线粒体脑肌病,常染色体显性或隐性遗传性疾病,为线粒体遗传物质缺陷引起的一组多系统疾病^[2]。属母系遗传病。临床表现复杂多样,儿童受累部位多见骨骼肌和脑组织,表现为肌无力、神经系统异常,而病情轻重差异大,线粒体脑肌病的诊断依据包括临床表现、影像学、病理、生化、基因等^[3]。但症状和检验缺乏特异性,诊断困难。本例以抽搐为首发症状,易先考虑常见病,而缺乏对本病复杂多样性及遗传性的认识,导致误诊。目前尚缺乏治愈手段,适当地对症及支持治疗可延缓疾病的发展,改善生活质量和延长生命。基因治疗将是一个突破。

例2为神经纤维瘤(NF),常染色体显性遗传病,常有阳性家族史,儿童发病率为1/3000。特点为神经系统多发肿瘤、皮肤咖啡牛奶斑及其它脏器肿瘤。儿童或婴儿期即有程度不同的临床表现^[4]。皮肤咖啡牛奶斑及其它症状随年龄增长而增多。本例患儿生后即有色素斑,母亲有抽搐史,可疑一级亲属阳性家族史。通过特征性色素斑及基因检测,诊断不难,治疗主要是以对症为主。

例3为结节性硬化,常染色体显性遗传病,儿童发病率为1/6 000~1/10000^[5]。临床有典型的三联征:①癫痫;②智力低下;③皮肤典型改变。家族发病倾向,男多于女。阵发性癫痫是本病最常见的首诊症状,96.2%的患儿有此症状^[6],多在2岁内发病,常为婴儿痉挛、肌阵挛、可失张力发作,随着年龄增长发作形式逐渐转变成部分发作或强直-阵挛发作^[7]。抗癫痫药难控制。本例患儿未提供脑部影像学结果,而患儿有皮肤改变及阳性家族史,基因诊断明确。

例4为脊髓性肌萎缩症,常染色体隐性遗传性疾病,发病率为1/6000~1/10000,据临床表型分为四型^[8]:I型(Werdnig-Hoffmann病)、II型(中间型)、III型(Kugelberg-Welander病)(少年型)、IV型(成年型)。临床常有肌张力低下、四肢近端肌萎缩表现,而感觉、智力仍正常,病理征多为阴性。辅助检查方法主要有血清肌酶检测、肌肉活检、肌电图检查、基因检测,确诊靠基因检测。本例基因检测确诊为脊髓性肌萎缩症I型。目前国内外尚无有效治疗方案,以对症支持治疗为主。发病越早,预后越差。有研究提示能刺激SMN2基因表达的药物可为治疗提供曙光。而产前基因诊断可避免脊髓性肌萎缩患儿及无症状的携带者出生^[9]。

例5为HLD又称Wilson病(WD),常染色体隐性遗传病,人群中携带者频率约为0.0110,基因频率为0.0056,发病率约为3/10万^[10]。临床分为脑型、内脏型和其它型。铜代谢障碍使之过多沉积于肝和脑,

临床表现为渐进性加重的锥体外系症状、精神症状、肝硬化、肾功能损害、角膜色素环(K-F环)。该病起病隐匿,临床表现不典型,且发病年龄悬殊、起病缓急与病情进展不一,临床诊断困难。儿童期大多以肝症状、肌张力障碍为首发,若不熟悉此病,或对可能出现上述首发症状的其他疾病缺乏鉴别,极易误诊。

上述5例均被误诊为病毒性脑炎,原因及体会:①病毒性脑炎常有感染前驱症状,多急性起病,首发症状多而表现多样,神经系统表现异常时脑脊液正常或轻度异常,脑电图正常或呈弥漫异常,病原学难检查,临床上属于排他性诊断。②缺乏对遗传性疾病的认识,诊断思维未拓宽,易倾向于常见病,常被复杂多样的临床表现所困惑。

综上所述,临床上对遗传性疾病要高度警惕,熟悉其临床特点;积极寻找遗传性疾病的证据,包括详细询问病史(尤其是既往史及家族史)、系统检查等,必要时行基因检测;早诊断、早治疗,并做遗传学指导,降低致残率和病死率,提高患儿生活质量。对于暂时找不到证据者,积极追踪和随访,才能提高遗传性疾病诊断水平,减少误诊。

参考文献:

- [1] 程在玉. 医学遗传学基础与临床[M]. 青岛:青岛出版社, 1993:228.
- [2] 李大年. 现代神经内科学[M]. 济南:山东科学技术出版社, 2009:884-886.
- [3] 铁超恩,崔惠勤. MRI对成人线粒体脑肌病伴乳酸血症和卒中样发作综合征的诊断价值[J]. 右江民族医学院学报, 2015,37(1):104-105.
- [4] 肖志辉,何馥贞. 儿童神经纤维瘤病[J]. 国外医学:儿科学分册, 1992,19(3):119-122.
- [5] 苗翠莲,张兆琪,王珏,等. 心肌灌注MRI检测心肌存活的研究(附47例分析)[J]. 中华放射学杂志, 2002,36(8):707-711.
- [6] Jozwiak S, Schwartz RA, Janniger CK, et al. Usefulness of diagnostic criteria of tuberous sclerosis complex in pediatric patients [J]. Journal of Child Neurology, 2000,15(10):652-659.
- [7] 谢玉泉. 结节性硬化症1例报告[J]. 右江民族医学院学报, 2008,30(3):469.
- [8] Munsat TL, Davies KE. International SMA consortium meeting(26-28 June 1992, Bonn, Germany) [J]. Neuro-muscul Disord, 1992,2(5-6):423-428.
- [9] 刘新秀,陈万金,叶真,等. 超声引导羊膜腔穿刺产前基因诊断脊髓性肌萎缩症[J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2011,3(1):13-16.
- [10] 王忠琼,邓明明,李晓云,等. 肝豆状核变性临床误诊分析[J]. 四川医学, 2010,31(3):399-400.

收稿日期:2017-04-03;修回日期:2017-06-09