

• 病例报道 •

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.07.041

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250709.1534.002\(2025-07-09\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250709.1534.002(2025-07-09))

误诊为病毒性心肌炎的脂质沉积性肌病 1 例的临床与病理特征

苗 智,郭 梦,王 玥[△]

(陆军军医大学附属第二医院神经内科,重庆 400037)

[关键词] 遗传代谢性肌病;脂质沉积性肌病;ETFDH 基因;复杂杂合突变

[中图分类号] R74

[文献标识码] B

[文章编号] 1671-8348(2025)07-1753-05

脂质沉积性肌病(lipid storage myopathy, LSM)是一种相对罕见的遗传代谢性肌病,由于脂肪酸氧化障碍导致脂质在肌纤维内异常聚集,阻碍脂肪酸正常氧化代谢,临床表现主要为骨骼肌无力和运动耐力下降^[1]。由于 LSM 患者早期可能会出现呕吐反复发作、进行性肌无力、疲劳、肌痛和运动不耐受等非特异性症状^[2],因此易被误诊^[3]。现回顾性分析 1 例本院收治的初诊被误诊为病毒性心肌炎的电子转运黄素蛋白脱氢酶(electron transfer flavoprotein dehydrogenase, ETFDH)基因相关的 LSM。

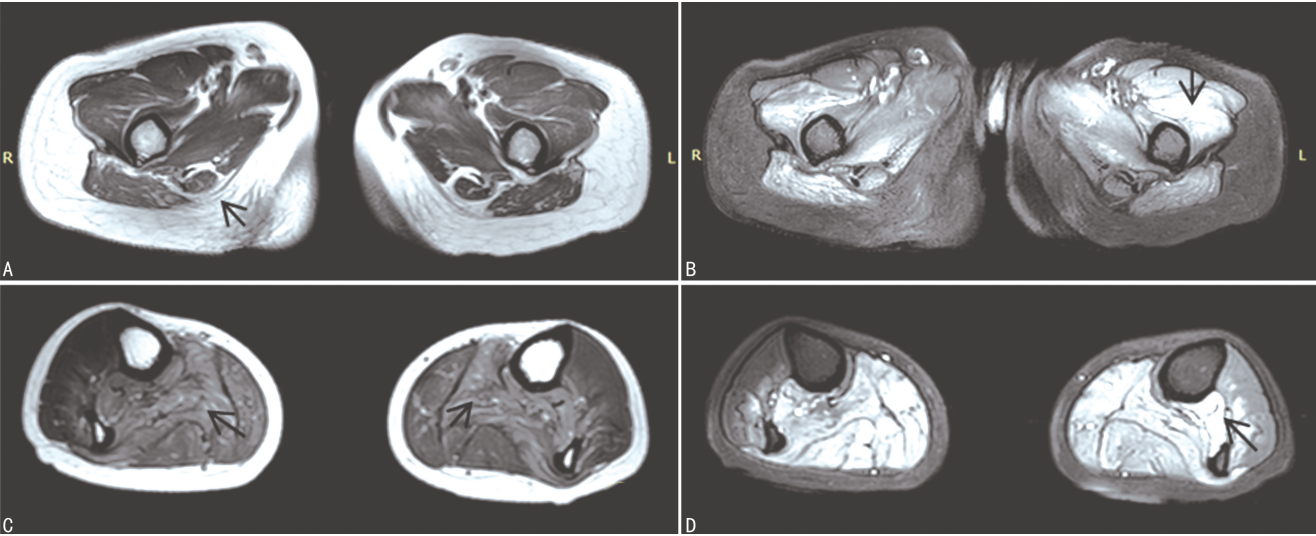
1 临床资料

患者,女,27 岁,因心悸、气促持续半个月于 2023 年 9 月 13 日入本院急诊科就诊。患者 4 年前因心悸、气促持续半个月于本院急诊科就诊并收入心内科治疗,病程中出现恶心、呕吐、食欲减退及发热等症状,最高体温 38.0℃,心电图正常;ALT 194.2 IU/L,AST 409.8 IU/L,磷酸肌酸激酶(creatine kinase,CK)1 791.7 IU/L,肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB,CK-MB)134.0 IU/L,乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase,LDH)2 176.5 IU/L, α -羟丁酸脱氢酶(α -hydroxybutyrate dehydrogenase, HBDH)2 210.0 IU/L,血糖 3.38 mmol/L,血气分析及 B 型利钠肽正常。给予含有高糖的极化液,患者症状基本完全缓解出院,诊断为“急性心肌炎,脂肪肝”。此后 3 年多,患者逐渐出现进行性加重的四肢无力,本次入院前 2 个月曾四肢无力加重至不能站立行走,同时出现吞咽及呼吸困难,活动后心悸、气促明显,于当地医院检查结果不佳,由急诊转入本院,急诊结果显示 ALT 590.4 IU/L,AST 603.4 IU/L,CK 3 815.1 IU/L,CK-MB 184.0 IU/L,LDH 5 495.9 IU/L,HBDH 5 546.0 IU/L。考虑为“肌炎待诊”,收入本科治疗。患者病程中无肢体麻木、肌肉跳动、肢体抽搐、饮水呛咳、意识障碍、大小便障碍,近 2 个月体重下降 5 kg。患者为足月顺产,自幼生长发育正常,父母体健,

既往史、个人史及家族史无特殊。入院查体:心率 140 次/min,轮椅推入,身形瘦小,神志清楚,对答切题,定向力、计算力正常,构音障碍,脑神经检查无异常,四肢肌张力、腱反射正常,4 级肌力减弱、近端较远端明显。辅助检查:肌炎谱 26 项未见明显异常。肌电图:不排除肌源性改变。送检尿液中的有机酸:2-羟基戊二酸-3 为 21.6,3-羟基戊二酸-3 为 110.8;双下肢肌肉磁共振:双下肢大腿、小腿多发肌群压脂序列信号增高,考虑炎性病变可能,见图 1。

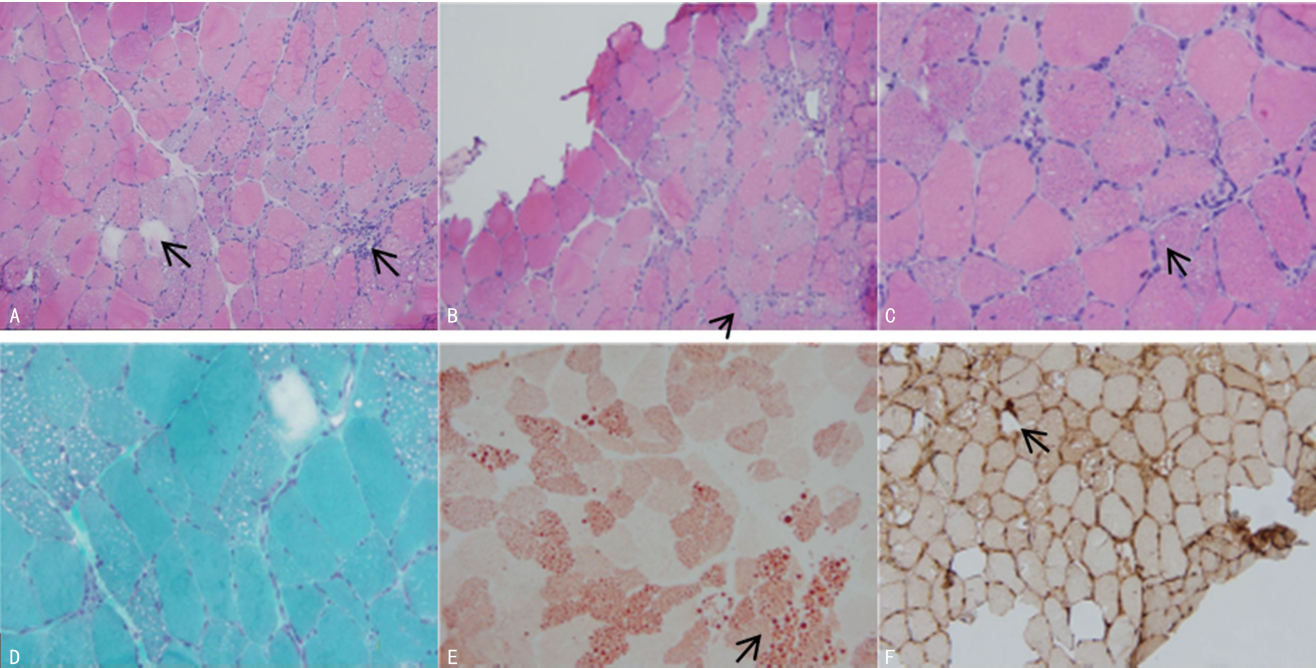
入院后诊断:肢体无力待查,可能为肌炎、遗传代谢性肌病、肌营养不良;肝衰竭;心肌损伤。油红 O 染色显示脂质沉积,病理诊断表明符合 LSM 的特征。此外,观察到的肌纤维不均匀萎缩和肌间淋巴细胞浸润,提示可能存在神经源性肌损伤,见图 2。电镜活检:部分肌细胞脂滴明显增多、部分脂滴呈串珠状排列、部分脂滴融合;线粒体、糖原未见明显增多,未见杆状体、包涵体及管聚集,提示 LSM 超微结构病理改变可能,见图 3。患者接受了全外显子及 Sanger 测序,检测到该患者在 ETFDH 基因的两处杂合变异,c.1399G>C 和 c.295C>T。c.1399G>C 变异导致了一个错义突变,其中谷氨酸被丙氨酸替代;c.295C>T 变异同样导致了另一个错义突变。这 2 个错义突变可能影响 ETFDH 的三维结构和其生物学功能,从而干扰线粒体脂肪酸 β -氧化途径的正常功能。家系验证表明,先证者的父亲和兄弟在 ETFDH 基因的 c.295C>T 位点携带杂合变异,而其母亲和妹妹在 c.1399G>C 位点携带杂合变异。根据遗传学标准重新绘制家系图,见图 4,其清晰展示了这些变异的遗传模式和家族成员之间的遗传关系。给予极化液、维生素 B2、左卡尼汀促进脂肪代谢,辅酶 Q10 等治疗,患者四肢无力明显好转,可于搀扶下行走。复查结果显示,ALT 590.4 IU/L,AST 603.4 IU/L,CK 3 815.1 IU/L,CK-MB 184.0 IU/L,LDH 5 495.9 IU/L,HBDH 5 546.0 IU/L。患者出院后定期在门诊随访。

[△] 通信作者,E-mail:my@tmmu.edu.cn。



A:大腿后群广泛肌群萎缩,皮下脂肪增厚(T2 序列);B:大腿肌群广泛高信号,双侧股外侧肌明显(STIR 序列);C:比目鱼肌不规则 T2 高信号,似沿着肌肉纤维走行分布(T2 序列);D:小腿肌群广泛高信号,左侧胫骨后肌明显(STIR 序列)。

图 1 双下肢肌肉磁共振图像



A:苏木素-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染色可见肌纤维的不均匀萎缩,箭头示某些肌纤维内部含有的较大透明空泡、肌间轻微到中等程度的淋巴细胞浸润;B:HE 染色可见肌纤维的边缘变薄,部分肌纤维萎缩,排列出现一定的紊乱,肌纤维之间的结缔组织略显增生,箭头示间质内轻微的炎症细胞浸润;C:HE 染色可见部分肌纤维内出现小的空泡性变化(箭头处);D:改良 Gomori 三色染色显示了肌纤维的结构,蓝色的部分通常代表正常的肌肉组织,少许肌纤维红染但典型破碎红纤维不明显,未见镶边空泡或管聚集;E:油红 O 染色的红色沉积显示了脂质的存在,红色点状结构(箭头处)表明在区域内有脂肪滴积累,肌纤维间质中没有明显的红色沉积,表明沉积主要局限在肌纤维内;F:主要组织相容性复合体-1 染色显示了肌肉纤维的表面表达,肌纤维的表面显现出棕色着色(箭头处),主要组织相容性复合体-1 蛋白表达水平较高,未见镶边空泡或管聚集。

图 2 光镜图像(200×)

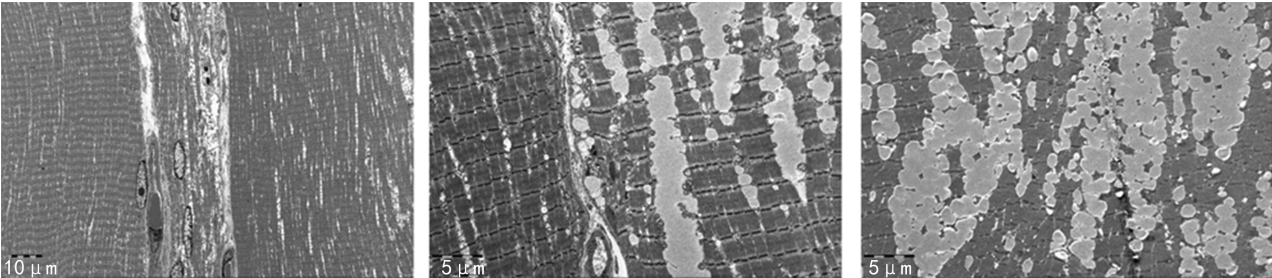


图 3 电镜图像

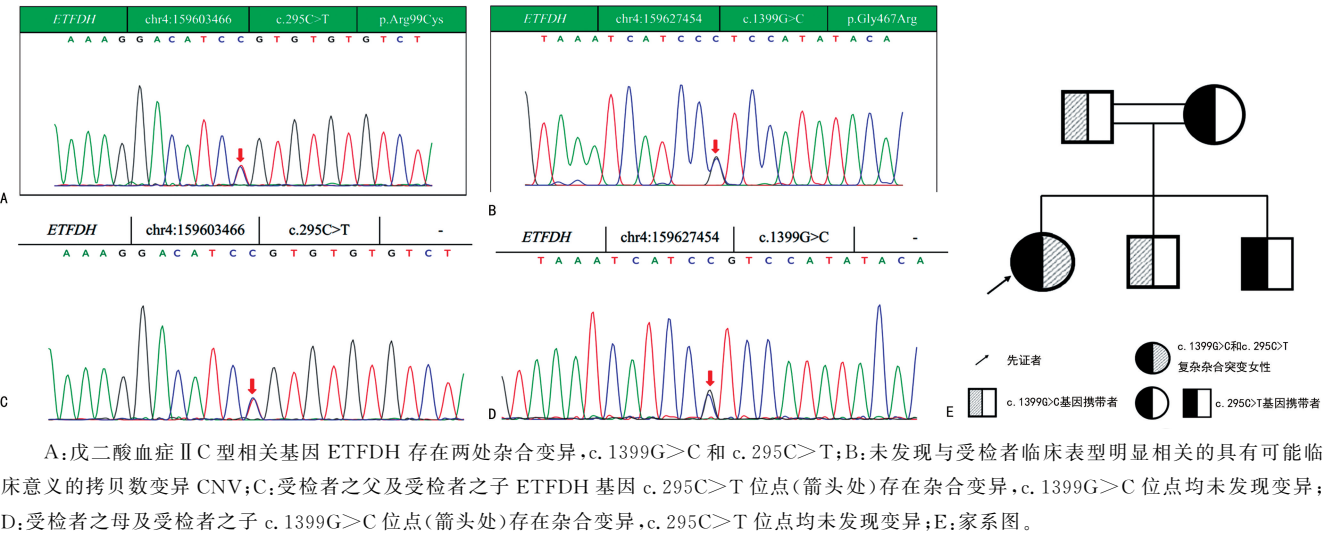


图 4 基因检测结果、家系验证测序结果及家系图

2 讨 论

LSM 是一种由于肉碱或相关酶缺乏引起的代谢性疾病^[4],其病理特征为脂质代谢紊乱,脂质明显聚集在肌肉纤维内。LSM 病情严重者往往发病年龄较早,除累及骨骼肌之外,还累及消化系统、肾脏、肝脏、心脏和神经系统等^[5]。LSM 经早期诊断及治疗可有效减少并发症的发生,缩短病程,减轻患者的经济负担,甚至治愈患者^[6]。LSM 在遗传学上分为 4 种,即原发性肉碱缺乏、中性脂质储存病伴有肌病、中性脂质储存病伴有鱼鳞病和多酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症 (multiple acyl CoA dehydrogenase deficiency, MADD)^[7]。MADD 的临床表型多种多样,但其典型特征在于发病年龄。MADD 是一种以反复发作的非酮症或低酮症性低血糖、代谢性酸中毒、轻度高氨血症和 LSM 为特征的常染色体隐性遗传代谢综合征,我国约 90% 的 LSM 患者病因为晚发型 MADD(即成人发病型 MADD),主要表现为肌肉相关症状,包括无力、疲劳和肌痛;肌肉活检中均可观察到过多的脂质堆积;尿液中有机酸(包括戊二酸)和酰基肉碱水平的升高也可作为特征性诊断指标。大多数病例报告了 3 个典型 MADD 基因(ETFA、ETFB 和 ETFDH)的突变,如果无法确定基因突变,则可研究与核黄素转运相关的其他基因,如溶质载体家族 52 成员 1(solute carrier family 52 riboflavin transporter member 1, SLC52A1)、SLC52A2 和 SLC52A3,或黄素腺嘌呤二核苷酸转运或合成相关的其他基因,包括 SLC25A32 和黄素腺嘌呤二核苷酸合成酶 1(flavin adenine dinucleotide synthetase 1, FLAD1)。MADD 与基因型-表型相关,ETFA 和 ETFB 突变与早发症有关,而 ETFDH 突变与晚发症有关^[8]。ETFDH 基因编码电子传递卟啉脱氢酶,这是线粒体脂肪酸 β -氧化途径中的关键酶。当这一途径受到干扰时,会导致多种细胞代

谢紊乱,从而影响肌肉功能。ETFDH 基因突变于 1976 年被首次报道,属于常染色体隐性遗传病,是一种常见的脂肪酸氧化代谢紊乱,约占我国 LSM 病因的 90%,其病情经辅酶 Q10 补充剂的长期治疗后可好转^[9]。目前已发现 190 多种 ETFDH 基因突变,且存在南北方地域差异^[10]。LSM 的基因筛查中识别到 3 个常见突变:c.250G>A、c.770A>G 和 c.1227A>C。c.250G>A 突变主要在中国南方患者中最为常见;而 c.770A>G 和 c.1227A>C 突变在中国南方和北方患者中都比较常见。c.1454C>G(p. T485S)突变已在部分中国南方患者中被检出,但在中国北方患者中未被检出^[11]。其中,本例患者发生 c.1399G>C 突变相关的临床表现中多出现呼吸衰竭、心肌病、低张力、代谢性酸中毒和低血糖的症状^[12]。

LSM 与病毒性心肌炎主要根据生化检测和肌肉病理进行的鉴别。病毒性心肌炎早期以 CK-MB 和 CK 水平升高为主,其最高峰主要在发病的第 2~3 天,第 7 天后基本恢复正常,晚期以 α -HBDH 和 LDH 水平增高为主。由于心肌酶谱的影响因素错综复杂,儿童正常值具有较大的变异性,且病毒持续复制,心肌炎症可能持续存在,这与较差预后有关。在确认病毒性心肌炎诊断时,应结合其他临床表现和心肌炎相关辅助检查来综合判断^[13]。LSM 的大量脂性空泡聚集在肌原纤维或肌膜下之间,有时伴肌纤维坏死且以 I 型纤维为主^[14]。光镜下炎症细胞和脂质沉积性改变也是鉴别诊断的要点。MRI 分析通常会突出显示大腿后侧肌肉的脂肪浸润。在 MADD 患者中,肌纤维中的脂质积聚呈现出微空洞化,在 HE 染色中明显可见“珍珠状”或“裂隙状”外观。在电子显微镜下,脂滴被油红 O 阳性染色,其可能与线粒体有关,因为脂肪酸是 β 氧化的重要燃料^[10]。

本例患者因早期非特异性症状出现误诊。有研

究指出,杂合性错义突变患者的发病年龄相对较早,且可能出现呕吐、嗜睡和食欲不振等在晚发型 MADD 中不常见的症状^[15]。鉴于临床表现的异质性,LSM 很可能存在诊断不足的情况。因此,有必要确定分析手段,以识别这种疾病的特异性改变。由于大多数患者会出现肌肉受累,MRI 是帮助临床医生进行临床诊断和监测疾病演变的重要工具。如本例患者既往诊断为“急性心肌炎,脂肪肝”,治疗上予以极化液营养心肌,治疗后症状明显缓解。而极化液内含有高糖,容易出现误诊。在诊疗过程中,若患者的肌力在治疗后未能完全恢复,应重新评估诊断,进行肌肉 MRI、尿液有机酸分析和肌肉活检等检查。也有学者探索不同类型肌病患者之间血清肌酶谱的特异性^[16]。LSM 患者由于 CK 下降速度快,可较快出现 LDH/CK 的倒置;而其他肌病 LDH/CK 倒置大多出现于患者治疗后且 CK 接近正常水平^[17]。因此,当发现 LDH/CK 倒置时就需要警惕是否为 LSM,积极配合骨骼肌活检,明确诊断结果。本研究中,根据患者的临床表现、实验室检测结果和基因检测,发现 ETFDH 基因的两处杂合变异(c. 1399G>C 和 c. 295C>T),笔者进一步考虑患者可能符合 MADD 的诊断。MADD 通常分为 3 个类型,主要基于发病年龄和临床表现进行区分。考虑到患者在成年发病,主要表现为肌肉症状(无力、疲劳和肌痛),以及基因检测结果,笔者认为患者更可能属于晚发型 MADD。这一型的特点是发病较晚,主要影响肌肉,且与 ETFDH 基因的突变有关。然而,最终的分型还需结合更多的临床数据和长期随访结果来确定。

目前,虽然有研究探讨了 LSM 的临床特征和遗传背景,但本研究提供了一个详细的临床案例诊疗过程,包括早期误诊为病毒性心肌炎的 LSM 患者的全面描述;结合肌肉活检、电镜分析和全外显子测序,为 LSM 的诊断提供了部分依据;对 ETFDH 基因的两处杂合变异进行了深入的功能和致病性评估,这在以往的研究中尚未被充分探讨。本研究通过综合分析、病理特征和基因检测,为 LSM 的诊断和治疗提供了新的见解,揭示了 ETFDH 基因变异在 LSM 发病机制中的关键作用。此外,本研究强调了医生在面对非特异性症状时,需要考虑 LSM 的可能性,并及时进行肌肉活检等诊断性检查。

参考文献

[1] 刘潇,党静霞,靳娇婷,等. 核黄素反应性脂质沉积性肌病临床、影像和基因特征[J]. 中国神经精神疾病杂志,2022,48(2):72-77.

[2] 康娟,邓艳春,徐玉乔,等. 脂质沉积性肌病临床

病理特征及疗效分析[J]. 中风与神经疾病杂志,2020,37(2):142-146.

[3] 武涛,吴海琴,贾颐,等. 脂质沉积性肌病 21 例临床分析[J]. 陕西医学杂志,2014,43(7):804-806.

[4] 刘海燕,付俊,马明明,等. 26 例核黄素反应性脂质沉积性肌病患者的临床及 ETFDH 基因突变特点分析[J]. 中华神经医学杂志,2022,21(5):486-491.

[5] 赵佃果,陈金波,马文彬,等. 脂质沉积性肌病合并腕管综合征 1 例报告[J]. 中风与神经疾病杂志,2021,38(6):544-545.

[6] 袁姣,廖巧,卢可,等. 电子转移黄素蛋白脱氢酶突变所致的核黄素反应性脂质沉积性肌病的临床、病理和基因特征分析[J]. 国际神经病学神经外科学杂志,2020,47(3):310-314.

[7] WEN B, TANG S, LV X, et al. Clinical pathological and genetic features and follow-up of 110 patients with late-onset MADD: a single-center retrospective study[J]. Hum Mol Genet, 2022,31(7):1115-1129.

[8] EMILY R, VASILJEVSKIA M A, SUMMER-SC D G, et al. Lipid storage myopathies: current treatments and future directions[J]. Prog Lipid Res, 2018,72:1-17.

[9] HONG L E, PHILIPS L K, FLETCHER J, et al. Multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) presenting as polymyositis[J]. Rheumatolog, 2020,59(12):128-130.

[10] MISSAGLIA S, TAVIAN D, ANGELINI C. ETF dehydrogenase advances in molecular genetics and impact on treatment[J]. Crit Rev Biochem Mol Biol, 2021,56(4):360-372.

[11] XI J Y, WEN B, LIN J, et al. Clinical features and ETFDH mutation spectrum in a cohort of 90 Chinese patients with late-onset multiple acyl-CoA dehydrogenase deficiency[J]. J Inherit Metab Dis, 2014,37:399-404.

[12] MINGCAI O, LIN Z, YONG Z, et al. A novel electron transfer flavoprotein dehydrogenase (ETFDH) gene mutation identified in a newborn with glutaric acidemia type II: a case report of a Chinese family[J]. BMC Med Genet, 2020,21(1):98.

[13] UWE K, HEINZ-PETER S. Myocarditis in children[J]. Heart Failure Clin, 2010,6(10):483-496.

[14] 崔文豪,瞿千千,刘海燕,等. 伴肌纤维坏死的脂

质沉积性肌病 8 例临床与肌肉病理分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2020, 34(2): 167-169.

[15] TANG Z, GAO S, HE M, et al. Clinical presentations and genetic characteristics of late-onset MADD due to ETFDH mutations in five patients: a case series[J]. Front Neurol, 2021, 12: 747360.

[16] 马原源, 俞萌, 李晓芳, 等. 血清肌酶谱在不同类型肌肉病中的鉴别诊断价值[J]. 中国现代神经

疾病杂志, 2019, 19(5): 329-335.

[17] 奚剑英, 卢家红, 赵重波, 等. 脂质沉积性肌病 35 例的临床特点及电子转移黄素蛋白脱氢酶基因突变分析[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(5): 314-321.

(收稿日期: 2024-11-20 修回日期: 2025-04-18)

(编辑: 张芃捷)

• 病例报道 • doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2025.07.042

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250414.0920.002\(2025-04-14\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.r.20250414.0920.002(2025-04-14))

意义未明的单克隆免疫球蛋白血症相关的慢性中性粒细胞白血病 1 例并文献复习*

马燕玲^{1,2}, 郎筠渊², 赵俊霞², 杨继翔², 马 凯^{3△}

(1. 长治医学院, 山西长治 046000; 2. 晋城市人民医院血液内科, 山西晋城 048000;
3. 晋城市人民医院肿瘤科, 山西晋城 048000)

[关键词] 慢性中性粒细胞白血病; 意义未明的单克隆免疫球蛋白血症; 发病机制; 治疗; 预后

[中图法分类号] R733.7 [文献标识码] B [文章编号] 1671-8348(2025)07-1757-04

慢性中性粒细胞白血病(chronic neutrophilic leukemia, CNL)是一种罕见的伴有 BCR-ABL1 融合基因突变的骨髓增殖性疾病(myeloproliferative neoplasms, MPN)^[1], 多见于老年群体, 其主要的临床特征包括外周血中性粒细胞计数的明显升高, 以及骨髓中性粒细胞系的过度增殖, 不伴有髓系细胞形态学发育的异常。此外, 患者常常伴有肝脏和脾脏肿大。另一方面, 意义未明的单克隆免疫球蛋白血症(monoclonal gammopathy of undetermined significance, MGUS)是一种与浆细胞产生的 M 蛋白相关的疾病, 常是多发性骨髓瘤发展过程中的一个早期阶段, 可伴有肾脏、心脏等多器官功能障碍。在临床上, MGUS 往往不会引起明显的症状, 因此容易被漏诊。每年有 1%~3% 的 MGUS 患者可通过浆细胞克隆性增殖演变为多发性骨髓瘤或者转化为其他骨髓造血系统恶性肿瘤^[2]。CNL 及 MGUS 同属于老年人群的恶性血液系统疾病^[3], CNL 的发病率低, 目前全世界报道约 200 例, 然而, 许多病例可能不符合世界卫生组织定义的诊断标准^[4-5], 而伴有 MGUS 的 CNL 更少见, 现将 1 例 MGUS 相关的 CNL 患者报道和分析, 以期进一步探索二者之间的关系。本研究已通过晋城市人民医院医学伦理委员会审批(审批号: JCPH.No20250221001)。

1 临床资料

患者男性, 67 岁, 诊断为 MGUS 相关的 CNL, 患

者因“体检发现白细胞升高、脾大 3 d”入院, 既往体健。2022 年 9 月 22 日在外院体检发现白细胞升高、脾大, 次日就诊于晋城市人民医院复查血常规: 白细胞 $32.39 \times 10^9/L$, 中性粒细胞绝对值 $29.50 \times 10^9/L$, 中性粒细胞百分比 86.8%; 红细胞、血红蛋白、血小板均正常。生化: IgG 和 IgA 分别为 6.75 g/L 和 18.50 g/L; 血清蛋白电泳: 可见 M 蛋白条带, 血清 M 蛋白定量 12.52 g/L; 血清免疫固定电泳: IgA- λ 型; 尿蛋白电泳及尿免疫固定电泳阴性; 血清游离 κ 轻链/血清游离 λ 轻链 = 10.358 4。外周血涂片结果见图 1: 白细胞数量增多, 粒细胞所占比例增高, 约为 95%, 其中以杆状及分叶粒细胞为主, 形态无明显异常; 其余细胞无明显异常。骨髓涂片: 骨髓增生极度活跃, 粒细胞占比 78.5%, 红细胞占比 15%, 粒细胞/红细胞为 5.23/1, 以中、晚幼粒细胞及杆状粒细胞为主, 见图 2、3; 浆细胞所占比例略高, 占 3%; 全片共见巨核细胞 55 个, 血小板成堆, 其余无明显异常; 骨髓流式细胞学: 可见约 1.09% 的单克隆浆细胞。其免疫表型为 CD38⁺、CD138⁺、CD19⁻、CD20⁻、CD33⁻、CD34⁻、CD56⁻、CD117⁻。骨髓活检结果: 骨髓有核细胞增生程度较活跃, 约占造血面积的 75%, 粒细胞/红细胞比例增高, 见图 4、5; 粒细胞增生活跃, 以偏成熟阶段的细胞为主; 骨髓活检加做浆细胞相关免疫组化: CD38⁺、CD138⁺、 κ^- 、 λ^+ ; 背景深: CD56⁻, 刚果红阴性, 异常浆细胞散在可见(约占 3%); MPN 相关突变

* 基金项目: 山西省晋城市重点研发计划项目(20220204)。△ 通信作者, E-mail: makai51888@163.com。