



(OSID 码)

· 病例报告 ·

成人型神经元核内包涵体病三例报道并文献复习

张良兵, 操礼琼, 余尧红, 何玮

【摘要】 神经元核内包涵体病 (NIID) 属临床罕见病, 以神经元、内脏器官细胞核内出现嗜酸性透明包涵体为主要病理特征, 但其临床表现具有高度异质性。影像学检查结果对于 NIID 的诊断具有重要参考价值, 皮肤活检发现核内嗜酸性包涵体可确诊为 NIID。本文报道了 3 例 NIID 患者并进行了文献复习, 以期提高临床对 NIID 的认识和关注度。

【关键词】 神经变性疾病; 核内包涵体; 病例报告; 历史文献

【中图分类号】 R 742 **【文献标识码】** D DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.12.023

张良兵, 操礼琼, 余尧红, 等. 成人型神经元核内包涵体病三例报道并文献复习 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27 (12): 117-120. [www.syxnf.net]

ZHANG L B, CAO L Q, YU Y H, et al. Adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease: three cases reports and literature review [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2019, 27 (12): 117-120.

Adult-onset Neuronal Intranuclear Inclusion Disease: Three Cases Reports and Literature Review ZHANG

Liangbing, CAO Liqiong, YU Yaohong, HE Wei

Department of Neurology, the First People's Hospital of Anqing, Anqing 246003, China

Corresponding author: ZHANG Liangbing, E-mail: 447609499@qq.com

【Abstract】 Neuronal intranuclear inclusion disease (NIID) is rare on clinic, which primarily pathologically performed as eosinophilic transparent inclusion bodies in neurons and visceral cells, however its clinical manifestations of NIID are highly heterogeneous. Imaging findings have important reference value in diagnosing NIID, but finding of endonuclear eosinophilic inclusion bodies in skin biopsy may make a definite diagnosis of NIID. This paper reported 3 patients with NIID and reviewed pertinent literatures, in order to improve the clinical understanding and attention of NIID.

【Key words】 Neurodegenerative disease; Intranuclear inclusion bodies; Case reports; Historical article

神经元核内包涵体病 (neuronal intranuclear inclusion disease, NIID) 是一种慢性进展性神经系统变性疾病, 其主要病理特征为神经元、内脏器官细胞核内出现嗜酸性透明包涵体^[1]。NIID 的临床表现具有高度异质性, 主要包括锥体和锥体外系症状、小脑共济失调、痴呆、癫痫发作、周围神经病及自主神经功能障碍等。散发性和遗传性 NIID 患者均见诸报道^[2], 而自研究证实皮肤活检对 NIID 的诊断价值后, 国外文献报道的 NIID 尤其是成人型 NIID 患者数量逐渐增多^[3], 但目前国内相关研究报道较少见。本文报道了 3 例 NIID 患者并进行了文献复习, 以期提高临床对 NIID 的认识和关注度, 现报道如下。

1 病例简介

患者 1, 女, 55 岁, 因“双手抖动十年、头痛及左侧肢体麻木 1 周”而于 2018-07-18 入住安庆市第一人民医院。患者 10 年前出现双手抖动并主要在紧张、拧轻物体时发生, 后逐渐出现书写 (如波浪线) 笨拙、发抖; 患者 1 周前出现头痛, 疼痛位于后枕部, 为持续性跳痛, 并出现左侧肢体麻木、舌体偶尔麻木, 但行走不受影响、冷热水感知基本正常。患

者自测血压为 165/98 mm Hg (1 mm Hg=0.133 kPa), 无畏寒、发热、抽搐、意识障碍, 饮食、大小便正常, 拟诊为“头痛”。患者约于 10 年前发现高血压, 血压波动于 120~160/75~100 mm Hg 但未服用降压药物, 否认特殊化学物质及放射性物质接触史; 无吸烟、饮酒及其他不良生活习惯; 25 岁结婚并育有 1 个孩子, 孩子健康; 母亲有高血压、脑梗死病史。入院查体: 意识清、言语清晰、回答切题; 皮肤黏膜未见黄染, 无皮下瘀点/瘀斑; 浅表淋巴结未触及肿大; 心肺 (-); 腹软, 无压痛及反跳痛; 脊柱及四肢未见畸形、活动自如, 未见关节红肿, 无肢体水肿。神经科查体: 意识清楚, 智力、记忆力及计算力正常; 颅神经检查 (-); 双侧四肢肌力为 5 级, 肌张力正常; 左侧上下肢针刺觉减退, 书写震颤, 指鼻试验及跟膝胫试验稳、准; 闭目难立征 (-), 腱反射 (++) , 病理征 (-)。实验室检查: 血常规、肝肾功能、血糖、甲状腺功能及肿瘤标志物、肌酸激酶及其同工酶等均在参考范围, 抗人类免疫缺陷病毒 (HIV) 抗体、梅毒螺旋体抗体 (-), 脑脊液常规及生化检查结果正常, 免疫全套仅抗核抗体弱 (+)、其他均正常, 总胆固醇为 7.5 mmol/L, 低密度脂蛋白为 5.16 mmol/L。影像学检查: 胸部 X 线、脑电图检查结果未见明显异常, 颈椎磁共振成像 (MRI) 示颈椎退行性变 (颈 5~6、6~7 椎间盘突出), 颅脑 MRI 检查弥散加权成像 (DWI) 结

基金项目: 安庆市科技计划项目 (Y2018Z0006)

246003 安徽省安庆市第一人民医院神经内科

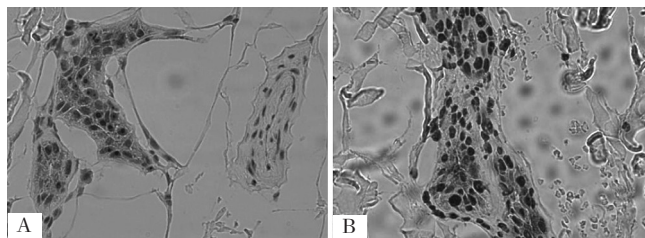
通信作者: 张良兵, E-mail: 447609499@qq.com

果示双侧额、顶、颞、枕叶沿皮髓质交界处对称性绸带状高信号影(见图1)。皮肤活检结果发现部分汗腺细胞、脂肪细胞及纤维细胞核内见P62、泛素抗体强阳性染色的包涵体(见图2)。结合患者临床主要表现、颅脑MRI检查DWI结果、皮肤活检结果、临床及实验室检查结果并排除线粒体脑肌病、狼疮性脑病、桥本脑病及低血糖脑病等,最终诊断为散发性成人型NIHD。

患者2,女,63岁,因“右下肢无力2年、加重半年”而于2018-09-10入住安庆市第一人民医院。患者于2年前开始出现右下肢无力、行走不稳,于他院就诊后采用活血化瘀、扩血管治疗但症状未见缓解;患者半年前右下肢明显减弱、走路需寻求帮助,为求进一步诊治而于安庆市第一人民医院行颅脑CT检查,结果示脑积水;行颅脑MRI检查,结果示大脑皮质和髓质交界处髓鞘改变,遂拟诊为“行走不稳定待查”。患者无恶寒、发热、抽搐、意识障碍,饮食、大小便正常。患者有高血压、糖尿病病史,无特殊化学物质及放射性物质接触史,无吸烟、饮酒等不良生活习惯。入院查体:意识清、言语清晰、回答切题;浅表淋巴结未触及肿大;头颅无畸形,心肺(-);腹软,无压痛及反跳痛;脊柱及四肢未见畸形、活动自如,未见关节红肿,无肢体水肿。神经科查体:意识清楚,智力、记忆力及计算力正常;颅神经检查(-);左上、下肢肌力为5级,右上肢肌力为5级,右下肢肌力为4级,肌张力正常;四肢针刺觉对称,指鼻试验及跟膝胫试验不能配合;闭目难立征(+),腱反射(++),病理征(-)。实验室检查:血常规、肝肾功能、血脂指标、血糖、甲状腺功能及肿瘤标志物、肌酸激酶及其同工酶均在参考范围,抗HIV抗体、梅毒螺旋体抗体(-),脑脊液常规及生化检查结果正常,免疫全套检查结果正常。影像学检查:胸部X线、脑电图检查结果无明显异常;颈椎MRI示颈椎退行性变(颈5~6、6~7椎间盘突出),颅脑MRI检查DWI结果示双侧额、顶、颞、枕叶沿皮髓质交界处对称性绸带状高信号影(见图3)。皮肤活检结果发现部分汗腺细胞、脂肪细胞及纤维细胞核内见P62、泛素抗体强阳性染色的包涵体(见图4)。结合患者临床表现、颅脑MRI检查DWI结果、皮肤活检结果等,最终诊断为成人型NIHD。

患者3,男,77岁,因“精神异常1年余、加重3d”而于2017-01-07入住安庆市第一人民医院。患者约于2016年1月出现发热、不言语、走路不稳、不识家人、反应迟钝并于

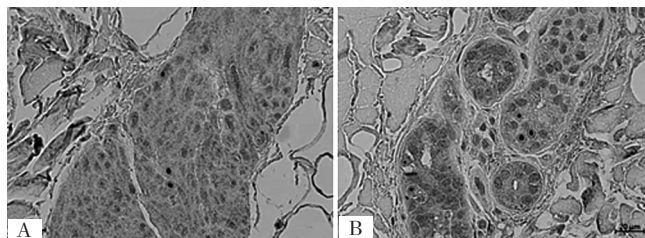
他院行颅脑MRI检查,结果示脱髓鞘病变,经住院治疗后患者无发热但言语缓慢、反应仍迟钝、搀扶下可缓慢行走,后症状逐渐加重,不能自行小便、持碗并伴有嗜睡、智力明显减退,偶有发音。患者3d前症状进一步加重,搀扶下不能站立且不言语、淡漠,拟诊为“精神障碍待查”并收入院。患者病程中无抽搐。入院查体:意识清;血压为120/70 mmHg;皮肤黏膜未见黄染、无皮下瘀点/瘀斑;浅表淋巴结未触及肿大;头颅无畸形、双侧额纹对称;胸廓对称,两肺呼吸音清、未闻及明显干湿性啰音;心率为76次/min、律齐、未闻及病理性杂音;腹软,肝脾肋下未触及,全腹无压痛无反跳痛,叩诊无移动性浊音,肠鸣音约为5次/min;脊柱无畸形,双下肢无水肿。神经科查体:意识清楚,未能完成智力检查,情感淡漠,未能完成时间、空间定向力检查及记忆力检查,计算力检查亦未能完成;无幻觉,不能言语;优势手为右手。颅神经检查:I嗅神经正常,II视神经视力检查



注:A、B分别示部分汗腺细胞、脂肪细胞及纤维细胞核内P62、泛素抗体强阳性染色的包涵体

图2 患者1皮肤活检结果(免疫组织化学染色,×400)

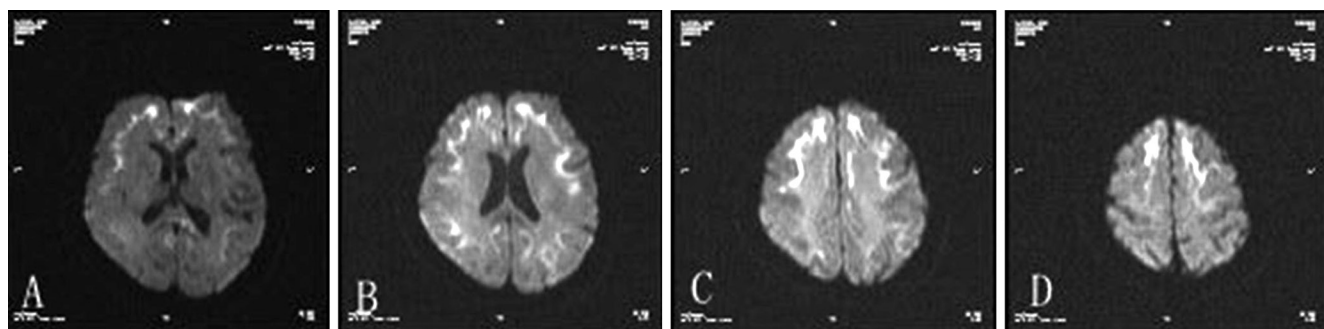
Figure 2 Skin biopsy results of Case 1



注:A、B分别示部分汗腺细胞、脂肪细胞及纤维细胞核内P62、泛素抗体强阳性染色的包涵体

图4 患者2皮肤活检结果(免疫组织化学染色,×400)

Figure 4 Skin biopsy results of Case 2



注:A、B、C、D分别示双侧额、顶、颞、枕叶沿皮髓质交界处对称性绸带状高信号影

图1 患者1颅脑MRI检查DWI结果

Figure 1 Craniocerebral MRI DWI examination results of Case 1

及视野检查未能完成,眼底(-);Ⅲ动眼、Ⅳ滑车、Ⅵ外展神经:睑裂两侧相等,无眼睑下垂,眼球运动正常,无同向偏斜,无眼球震颤,无复视,瞳孔等大、约为3.5 mm,对光反射灵敏、辐辏反射正常;Ⅴ三叉神经:感觉正常,角膜反射存在,下颌运动正常;Ⅶ面神经:双侧鼻唇沟对称,示齿时无口角歪斜,鼓腮正常,无面肌抽搐,皱额正常,双眼闭合完全;Ⅷ听神经:听力正常;Ⅸ舌咽神经:咽反射(+),不言语,无构音障碍;Ⅹ迷走神经:软腭运动正常,悬雍垂居中,饮水呛咳;Ⅺ副神经:耸肩正常,转颈正常;Ⅻ舌下神经:无活肌纤颤,伸舌不配合,肌力检查不配合。四肢见自主活动,四肢肌张力升高,无挛缩,四肢针刺觉检查未能完成;无不自主运动;共济运动检查未能完成;反射:二头肌(++)、三头肌(++)、桡骨膜(++)、膝腱(++)、跟腱(++)、腹壁(++)、无膝阵挛、踝阵挛、Hoffmann征(-)、Babinski征(-)、Chaddock征(-)、Oppenheim征(-)、Gordon征(-)、掌颌反射(-)、强握反射(-);脑膜刺激征:颈项强直(-)、Kernig征(-)。实验室检查结果:血常规、肝肾功能、血糖、血脂指标及肿瘤标志物、输血前五项均在参考范围。影像学检查:胸部CT平扫示右上肺增殖灶、右侧肺大泡;颅脑MRI检查DWI结果示双侧额、顶、颞、枕叶沿皮髓质交界处对称性绸带状高信号影(见图5)。患者拒绝皮肤活检,结合患者临床表现及影像学检查结果等诊断为可疑NIID。

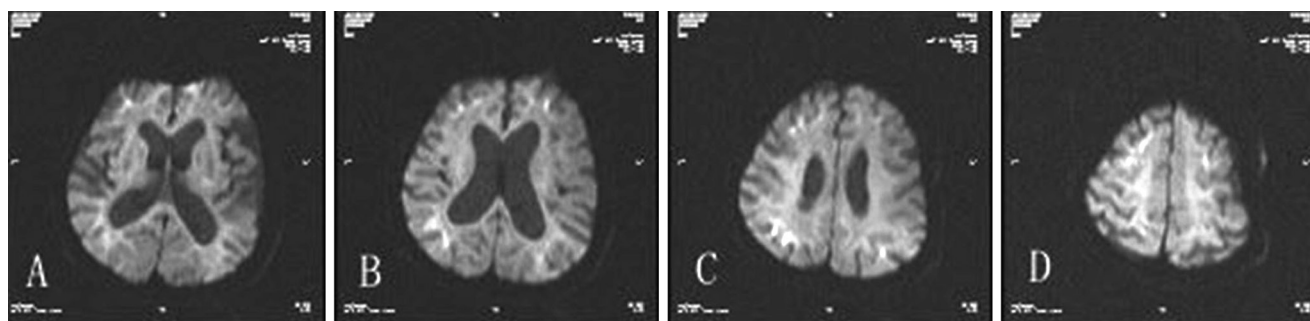
2 讨论

世界首例NIID于1968年被报道,之后许多尸检发现

NIID。NIID发病年龄范围较广,从婴儿时期至60岁不等,其中婴儿或少年时期发病者约占2/3。2003年,TAKAHASHI-FUJIGASAKI等^[3]根据发病年龄将NIID分为婴儿型、青少年型及成人型,根据遗传规律分为散发性和遗传性。

2.1 NIID的主要病理改变 NIID的主要病理改变为弥漫性神经元脱失及中枢神经系统、周围神经系统、自主神经系统神经元内发现嗜酸性核内包涵体。包涵体是位于核周、直径为1.5~10.0 μm 的圆形物质,免疫组织化学染色可见P62、泛素抗体染色,电镜下表现为无膜结构的纤维物质,其主要分布于中枢神经系统(包括大脑皮质、基底核、脑干、小脑、脊髓神经元及胶质细胞)、周围神经系统(包括交感神经节、后根神经节、肠管神经丛等)及非神经组织如肾小管、皮肤组织(包括脂肪细胞、纤维母细胞、汗腺细胞)等,而由于NIID患者皮肤活检结果与尸检中枢神经系统、皮肤检查结果一致,因此皮肤活检结果可作为NIID的诊断依据。

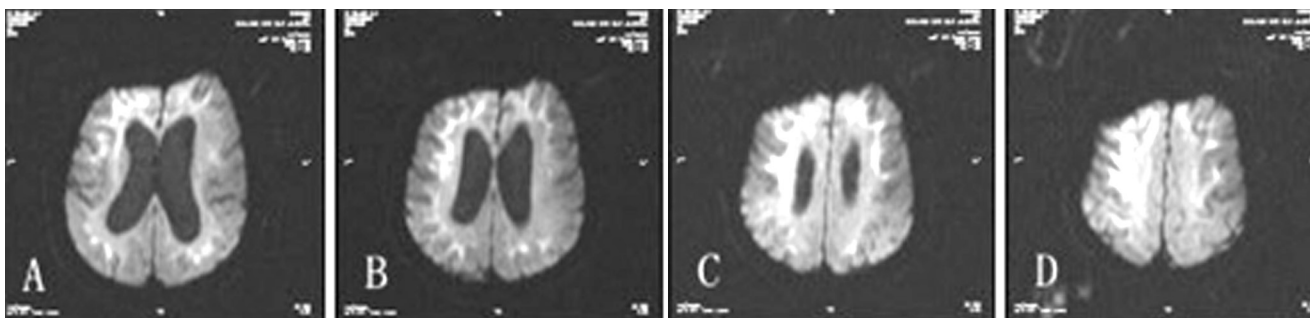
2.2 NIID的病理生理机制 NIID的病理生理机制目前尚不完全明确。部分NIID患者即使存在广泛的核内包涵体但并不一定伴有神经元变性或丢失。此外,核内包涵体并不一定有细胞毒性,但NIID患者核内包涵体含有部分泛素-蛋白酶体蛋白降解系统相关蛋白,如P62和泛素,因此NIID患者核内包涵体的形成可能与泛素-蛋白酶体蛋白降解系统功能障碍有关。有研究表明,NIID患者核内包涵体的形成可能与多聚谷氨酰胺疾病有相似的病理生理机制,即由编码谷氨酰胺的三核苷酸重复序列(胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤)特异性扩增而引起神经退行性改变^[1],但多聚谷氨酰胺疾病患者核内包涵



注: A、B、C、D 分别示双侧额、顶、颞、枕叶沿皮髓质交界处对称性绸带状高信号影

图3 患者2 颅脑MRI检查DWI结果

Figure 3 Craniocerebral MRI DWI examination results of Case 2



注: A、B、C、D 分别示双侧额、顶、颞、枕叶沿皮髓质交界处对称性绸带状高信号影

图5 患者3 颅脑MRI检查DWI结果

Figure 5 Craniocerebral MRI DWI examination results of Case 3

体是由含有异常谷氨酰胺片段的疾病相关蛋白聚集而形成, NIID 患者神经元核内包涵体则对识别基因异常扩增的聚谷氨酰胺的单克隆抗体 1C2 具有免疫反应性并存在 ataxin3 等含有多聚谷氨酰胺的蛋白, 因此目前尚缺乏多聚谷氨酰胺异常扩增导致 NIID 的直接证据^[4]。

2.3 NIID 的临床表现 (1) 中枢神经系统: 大脑皮质受累者主要表现为持续数小时至数天不等的意识障碍、癫痫、发作性脑病、精神行为异常等; 皮质下受累者主要表现为痴呆; 锥体外系受累者主要表现为震颤、强直; 小脑受累者主要表现为共济失调; 此外, NIID 患者中枢神经系统受累表现还包括亚急性脑炎样表现(包括发热、头痛、呕吐、意识障碍甚至无动缄默征)、卒中样发作等^[5]。(2) NIID 患者周围神经系统受累主要表现为感觉障碍、远端肌力下降、末梢型肢体麻木。(3) NIID 患者自主神经系统受累主要表现为瞳孔缩小、膀胱功能障碍、晕厥。NAKAMURA 等^[6]报道的两例散发性成年型 NIID 患者在出现其他神经症状之前长期存在膀胱功能障碍, 本文中患者 3 伴有自主神经功能障碍。

2.4 遗传性 NIID 根据临床症状可将遗传性 NIID 分为痴呆组和肢体无力组两个亚组, 其中痴呆组患者发病年龄 >40 岁并以痴呆为首发、核心症状, 可伴轻度自主神经功能紊乱、亚临床周围神经病变; 肢体无力组患者发病年龄介于 16~39 岁并以下肢无力为首发症状, 可逐渐出现感觉障碍及自主神经功能障碍。ARAKI 等^[7]报道的 1 例 74 岁男性 NIID 患者出现了痴呆、小脑共济失调、神经病变及自主神经功能障碍, 提示 NIID 与认知障碍有关; 本文中患者 2 表现为进行性认知功能减退, 患者 3 表现为进行性认知功能减退、言语障碍、共济失调及自主神经功能障碍。SASAKI 等^[5]报道了 1 例成人型 NIID 患者表现为肢体无力且与复发性脑梗死样病变有关, 本文中患者 2 表现为右下肢无力进行性加重。

2.5 NIID 的影像学检查 影像学检查结果对于 NIID 的诊断具有重要参考价值。NIID 患者颅脑 MRI 检查 T2 加权成像(T2WI)及液体衰减反转恢复序列(FLAIR)成像可见脑白质病变, 其中 T2WI 脑白质病变双侧对称并相互融合且 T2WI 高信号区域在 T1 加权成像(T1WI)呈低信号。目前, 脑白质病变对 NIID 的诊断价值尚存在争议: 有研究者认为颅脑 MRI 检查 T2WI、FLAIR 出现脑白质高信号并随病情进展出现脑萎缩改变缺乏特异性, 但有学者认为额叶型白质病变可能是更敏感的 NIID 早期诊断指标^[8], 本文中患者 2 白质改变以额叶区最明显。

NIID 患者颅脑 MRI 检查 DWI 可出现沿皮髓质交界处(U 型纤维)分布的持续性特征性高信号, 又称皮质下火焰征、尿布征、绸带征, 即病灶随疾病进展而不断向后延伸^[9]且不随时间延长而消失、疾病后期高信号也不会延伸到脑白质, 这是 NIID 的特征性影像学表现, 临床发现该影像学表现则可疑诊为 NIID。据统计, 散发性 NIID 患者颅脑 MRI 检查 DWI 绸带征出现率为 100%, 遗传性 NIID 患者绸带征出现率约为 81.8%^[1]。本文 3 例患者颅脑 MRI 检查 DWI 均发现双侧额、顶、颞、枕叶沿皮髓质交界处对称性绸带状高信号影。ABE 等^[10]研究发现 1 例散发性 NIID 患者存在神经病变并伴认知障碍, 且其认知障碍随颅脑 MRI 检查 DWI 结果信号强度增强而进展, 与朊病毒病理生理过程类似。

2.6 NIID 的诊断 目前, NIID 的诊断标准尚不统一, 同时符合以下(1)(2)(3)项可确诊为 NIID, 同时符合以下(1)(2)(4)项则可能为 NIID: (1)具有广泛的中枢神经系统、周围神经系统、自主神经系统受累症状, 其中以中枢神经系统受累症状最为重要、为必要条件; (2)影像学检查以颅脑 MRI 检查 DWI 发现皮髓质交界处持续性高信号为必要条件, T2WI、FLAIR 出现以额叶为主的脑白质高信号为次要条件, FLAIR 小脑蚓部旁及小脑中脚高信号较少见但具有一定特异性; (3)病理学检查发现嗜酸性核内包涵体是诊断 NIID 的“金标准”, 推荐皮肤活检; (4)排除其他具有类似影像学表现的疾病。

志谢: 感谢首都医科大学附属北京天坛医院神经内科张再强教授提供的病理学检查资料。

参考文献

- [1] SONE J, MORI K, INAGAKI T, et al. Clinicopathological features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease [J]. *Brain*, 2016, 139 (Pt 12): 3170-3186. DOI: 10.1093/brain/aww249.
- [2] TAKAHASHI-FUJIGASAKI J, NAKANO Y, UCHINO A, et al. Adult-onset neuronal intranuclear hyaline inclusion disease is not rare in older adults [J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2016, 16 (Suppl 1): 51-56. DOI: 10.1111/ggi.12725.
- [3] TAKAHASHI-FUJIGASAKI J. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease [J]. *Neuropathology*, 2003, 23 (4): 351-359. DOI: 10.1046/j.1440-1789.2003.00524.x.
- [4] GELPI E, BOTTA-ORFILA T, BODI L, et al. Neuronal intranuclear (hyaline) inclusion disease and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: a morphological and molecular dilemma [J]. *Brain*, 2017, 140 (8): e51. DOI: 10.1093/brain/awx156.
- [5] SASAKI T, HIDEYAMA T, SAITO Y, et al. Neuronal intranuclear inclusion disease presenting with recurrent cerebral infarct-like lesions [J]. *Neurology and Clinical Neuroscience*, 2015, 3 (5): 185-187. DOI: 10.1111/nen3.178.
- [6] NAKAMURA M, UEKI S, KUBO M, et al. Two cases of sporadic adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease preceded by urinary disturbance for many years [J]. *J Neurol Sci*, 2018, 392: 89-93. DOI: 10.1016/j.jns.2018.07.012.
- [7] ARAKI K, SONE J, FUJIOKA Y, et al. Memory Loss and Frontal Cognitive Dysfunction in a Patient with Adult-onset Neuronal Intranuclear Inclusion Disease [J]. *Intern Med*, 2016, 55 (16): 2281-2284. DOI: 10.2169/internalmedicine.55.5544.
- [8] SUGIYAMA A, SATO N, KIMURA Y, et al. MR Imaging Features of the Cerebellum in Adult-Onset Neuronal Intranuclear Inclusion Disease: 8 Cases [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2017, 38 (11): 2100-2104. DOI: 10.3174/ajnr.A5336.
- [9] SONE J, KITAGAWA N, SUGAWARA E, et al. Neuronal intranuclear inclusion disease cases with leukoencephalopathy diagnosed via skin biopsy [J]. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85 (3): 354-356. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306084.
- [10] ABE K, FUJITA M. Over 10 years MRI observation of a patient with neuronal intranuclear inclusion disease [J]. *BMJ Case Rep*, 2017, pii: bcr2016218790. DOI: 10.1136/bcr-2016-218790.

(收稿日期: 2019-08-23; 修回日期: 2019-12-06)

(本文编辑: 鹿飞飞)