

· 病例报告 ·

就诊于记忆门诊无运动障碍症状亨廷顿病1例并文献复习

苏畅 王丽琴 李维帅 郑东明

110000 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院第四神经内科

通信作者: 郑东明, Email: zhengdm@sj-hospital.org

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2024.08.013

【关键词】 认知障碍; 亨廷顿舞蹈病; 精神症状; 首发症状; 基因检测

Huntington disease admitted to the memory clinic with non-choreic movement disorders: a case report and literature review Su Chang, Wang Lishen, Li Weishuai, Zheng Dongming

Fourth Department of Neurology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110000, China

Corresponding author: Zheng Dongming, Email: zhengdm@sj-hospital.org

【Key words】 Cognition disorders; Huntington disease; Psychiatric symptoms; Initial symptoms; Gene detection

亨廷顿病(Huntington disease, HD)也称亨廷顿舞蹈病,是一种常染色体显性遗传性神经系统变性疾病,由4号染色体上的Huntingtin(HTT)基因1号外显子的CAG重复序列异常扩增所致^[1]。HD的临床表现以舞蹈样不自主运动、认知障碍、精神行为异常的三大主征为主。HD在1~80岁都可能发病^[2],绝大部分患者就诊时特征性的舞蹈样运动已经比较明显,且大多具有常染色体显性遗传疾病特点的家庭史,结合基因检测诊断并不困难。然而,在运动障碍症状出现之前,部分患者已经出现认知和精神行为方面的变化^[2],但往往被忽视,或者被误诊为精神疾病、老年性痴呆等。

本文报道1例以“情绪低落、行为异常6年”为主诉就诊于中国医科大学附属盛京医院记忆门诊的无任何运动障碍表现的HD患者病例,通过深入挖掘家族史及基因检测,最终确诊为HD。本研究已获得中国医科大学附属盛京医院伦理委员会审批(伦理批号:2024PS844K),患者已签署知情同意书。

临床资料 患者男性,56岁,慢性病程,以“情绪低落、行为异常6年”为主诉于2023年10月26日至中国医科大学附属盛京医院记忆门诊就诊。患者妻子述6年前与患者结婚后逐渐发现其“情绪低落”,不喜与人交谈,不关心他人,兴趣爱好减少,曾在外院心理科诊断为“抑郁症”,给予多种药物治疗未见好转。患者症状逐年加重,目前整日躺在床上无所事事或者整日看手机短视频,不主动与家人说话,不参与家中事务,与他人交流时易怒、固执、易

烦躁,刷牙、洗脸等基础生活均需要家属督促;病来无幻觉、无妄想、无抽搐,无行动迟缓和动作笨拙,无不自主运动;饮食、睡眠、二便尚正常。入院时询问既往史、个人史、家族遗传史无异常发现。

入院查体:体温36.3℃,血压125/80 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),呼吸16次/min,心率68次/min,自行步入病房,步态正常;内科系统查体无异常体征。神经系统检查:神志清楚,言语流利,对病史询问表现出不耐烦,粗查记忆力、时间和空间定向力可。双侧瞳孔等大等圆,直径3.0 mm,对光反射灵敏,眼球各向运动充分无眼震,额纹对称,双侧鼻唇沟对称,伸舌居中。四肢肌力和肌张力正常,面部和四肢未见舞蹈样动作、手足徐动、肌痉挛、震颤等不自主运动。全身深浅感觉检查未见异常,双侧共济运动稳准;双侧肱二头肌反射、双侧膝腱反射正常,双侧Babinski征阴性,颈软。实验室检查:血常规、尿常规、肝功能、肾功能、血清离子、甲状腺功能、血清维生素B₁₂、梅毒螺旋体特异抗体、HIV抗体测定均未见明显异常。颅脑MRI检查提示全脑轻度脑萎缩及侧脑室前角显著扩大,见图1。MMSE评分为17分(大学学历,定向力4分、记忆力3分、注意力和计算力1分、回忆能力3分、语言能力6分);在进行其他认知检测项目时,患者出现情绪激动,拒绝配合。

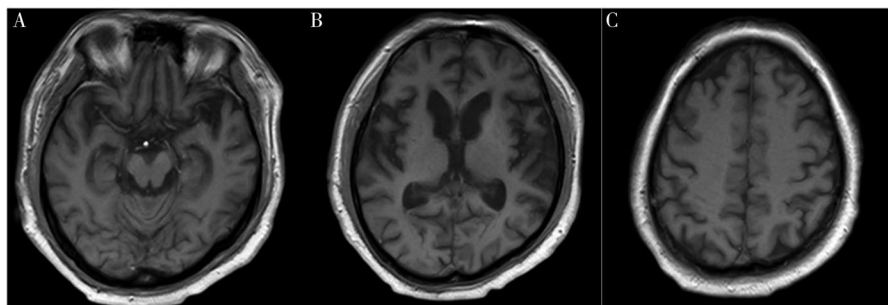
入院初步诊断:认知障碍,性质待定。计划为患者进一步完善包括正电子发射断层成像和腰椎穿刺化验脑脊液在内的各种检查以鉴别痴呆类型。患者的住院医师在与患者亲属电话沟通患者病情时意

外得知患者的母亲、外祖父有可疑的“舞蹈病”样症状,两人均已经去世,去世前并未明确诊断,患者的妻子对此家族史并不知情。考虑到存在HD可能,立即为患者进行了运动障碍类疾病的高通量基因测序,结果显示其HTT基因CAG重复拷贝数为22/41,确诊为HD。进一步完善患者的家系调查。在该家系4代9例中,先证者的外祖父(I 1)和先证者的母亲(II 2)均有明显的临床表现;先证者妹妹(III 2)和先证者妹妹的儿子(IV 1)未表现明显症状,采集先证者妹妹的外周抗凝血5 ml进行HTT基因检测,检测结果正常;先证者本人无子女。见图2。

讨论 本文报道了1例就诊于记忆门诊的无运动障碍症状HD患者的病例,由于家族史不清晰,导致患者早期诊断困难。HD在东亚地区属于罕见疾病,远不及在欧美常见。在西欧国家,HD的患病率为10.6/10万~13.7/10万;在我国,HD患病率约为0.01/10万^[3]。较低的患病率使得临床医生在没有

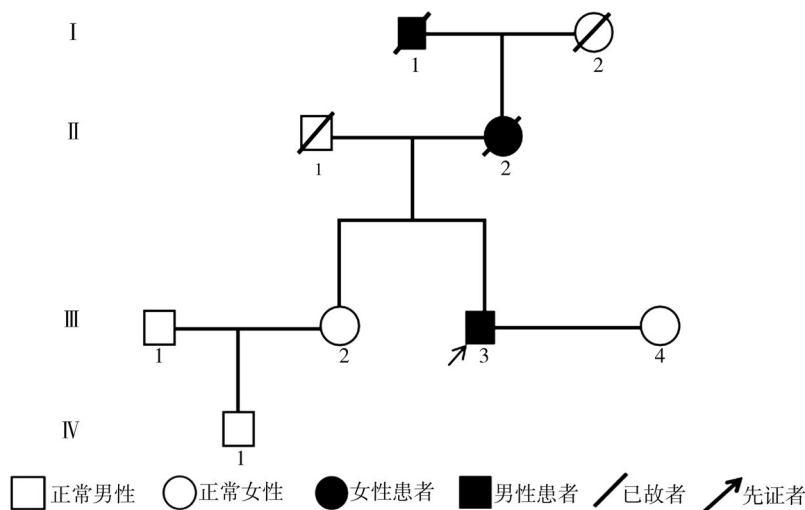
见到舞蹈样运动等运动障碍症状之前,很难对以认知和精神行为异常症状就诊的患者考虑到HD的可能。MRI对于HD诊断有一定的参考价值,HD患者的MRI通常表现为对称性尾状核萎缩,导致侧脑室前角向尾状核头区域膨胀(本例也是如此),形成“蝴蝶征”^[4]。HD患者有时伴有双侧壳核对称性萎缩,皮层和皮层下的脑组织也会出现萎缩。HD确诊需要依赖基因检测,HTT基因中CAG重复拷贝数是发病年龄、死亡年龄的主要决定因素,重复拷贝数越高,患者发病年龄、死亡年龄越早^[5]。HTT基因也可以作为有风险家族成员的症状前检测,携带致病性HTT基因的患者可行产前检查。

有研究显示,携带HD基因突变的症状前HD患者可在出现典型运动症状前10年就表现出精神症状,包括淡漠、抑郁、激惹、强迫症、睡眠-觉醒周期紊乱等^[6]。其中,淡漠较抑郁更常见,且往往出现在疾病早期。本例患者的主要精神症状为淡漠,



注:ABC为头颅磁共振成像T₁序列的3个主要层面,A为海马层面,B为侧脑室层面,C为半卵圆区层面,显示全脑轻度萎缩,侧脑室前角显著扩大,远超前角扩大的程度

图1 亨廷顿病患者影像学资料



注:家族中所有患者除先证者外皆未确诊

图2 亨廷顿病患者家族谱系图

而不是以心境低落痛苦为核心的抑郁。淡漠可以出现在HD病程的任何时段,在HD前驱期出现的淡漠可以是认知功能快速下降的前兆。淡漠症状一旦出现就会随着时间的推移而逐渐加重,是疾病进展的重要标志^[7]。此外,抑郁在HD中也很常见,有研究显示HD患者抑郁发生率达33%~69%,由抑郁导致的自杀是排在吸入性肺炎之后的HD第二常见死因^[8-9]。

HD患者认知障碍也通常出现在典型的运动症状之前。有研究报道,8.4%的HD患者以认知障碍为首发症状,主要表现为执行功能、记忆力和处理信息的速度变慢^[10];患者不再能够有计划地规划自己的生活,失去了思维的灵活性,精神活动都变得迟缓^[11-12]。HD患者认知能力的下降不仅仅与纹状体萎缩有关,大脑内其他区域也可以见到广泛的神经退行性病变,灰质体积减小、皮质变薄和大脑代谢降低会导致脑内顶叶、颞叶、枕叶多个区域的功能障碍^[13-14]。既往有研究对575例前驱期的HD患者进行认知测试,结果表明,近40%的前驱期HD患者符合轻度认知障碍的诊断标准,但与AD患者不同,HD患者中的非遗忘性轻度认知障碍是遗忘性轻度认知障碍的2倍多^[15]。与认知功能完整的前驱期HD患者相比,有认知损害的前驱期HD患者未来往往出现更严重的运动障碍及脑萎缩。随着HD病程的进展,认知障碍的发生率会随之增长,并逐渐发展至全面痴呆^[16]。MMSE和MoCA是目前常用的评估HD患者认知功能的工具,研究显示,MoCA较MMSE在HD患者的认知功能评估方面更有优越性^[17]。

综上所述,本病例提示临床医生在记忆门诊的工作中面对认知障碍或者精神心理异常的中老年患者时,即便患者无运动障碍症状,也需要考虑HD的可能,尽力避免误诊、误治以及过度诊疗。HD是第1个被发现的三核苷酸扩展性疾病和第1个常染色体显性遗传疾病^[18],目前HD尚未有明确证据的有效治疗方案,疾病修饰治疗在这一领域亟待深入研究。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 资料收集为苏畅、王丽琴,论文撰写为苏畅,论文修订为李维帅、郑东明

参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经病学分会神经遗传学组. 中国亨廷顿病诊治指南 2023 [J]. 中华神经科杂志, 2023, 56(8): 848-855. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20221226-00968. Chinese Society of Neurogenetics. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of Huntington's disease 2023 [J]. Chin J Neurol, 2023, 56(8): 848-855.
- [2] Walker FO. Huntington's disease [J]. Lancet, 2007, 369(9557): 218-228. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60111-1.
- [3] Snowden JS. The neuropsychology of Huntington's disease [J]. Arch Clin Neuropsychol, 2017, 32(7): 876-887. DOI: 10.1093/arclin/acx086.
- [4] Johnson EB, Gregory S. Huntington's disease: brain imaging in Huntington's disease [J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2019, 165: 321-369. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2019.04.004.
- [5] Andrew SE, Goldberg YP, Kremer B, et al. The relationship between trinucleotide (CAG) repeat length and clinical features of Huntington's disease [J]. Nat Genet, 1993, 4(4): 398-403. DOI: 10.1038/ng0893-398.
- [6] Goh AM, Wibawa P, Loi SM, et al. Huntington's disease: neuropsychiatric manifestations of Huntington's disease [J]. Australas Psychiatry, 2018, 26(4): 366-375. DOI: 10.1177/1039856218791036.
- [7] Ring HA, Serra-Mestres J. Neuropsychiatry of the basal ganglia [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002, 72(1): 12-21. DOI: 10.1136/jnnp.72.1.12.
- [8] Wyant KJ, Ridder AJ, Dayalu P. Huntington's disease-update on treatments [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2017, 17(4): 33. DOI: 10.1007/s11910-017-0739-9.
- [9] Kachian ZR, Cohen-Zimmerman S, Bega D, et al. Suicidal ideation and behavior in Huntington's disease: systematic review and recommendations [J]. J Affect Disord, 2019, 250: 319-329. DOI: 10.1016/j.jad.2019.03.043.
- [10] Zhang S, Shen L, Jiao B. Cognitive dysfunction in repeat expansion diseases: a review [J]. Front Aging Neurosci, 2022, 14: 841711. DOI: 10.3389/fnagi.2022.841711.
- [11] Stoker TB, Mason SL, Greenland JC, et al. Huntington's disease: diagnosis and management [J]. Pract Neurol, 2022, 22(1): 32-41. DOI: 10.1136/practneurol-2021-003074.
- [12] Roos RA. Huntington's disease: a clinical review [J]. Orphanet J Rare Dis, 2010, 5: 40. DOI: 10.1186/1750-1172-5-40.
- [13] Jiang A, Handley RR, Lehnert K, et al. From pathogenesis to therapeutics: a review of 150 years of Huntington's disease research [J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(16): 13021. DOI: 10.3390/ijms241613021.
- [14] Martinez-Horta S, Sampedro F, Horta-Barba A, et al. Structural brain correlates of dementia in Huntington's disease [J]. Neuroimage Clin, 2020, 28: 102415. DOI: 10.1016/j.nicl.2020.102415.
- [15] Duff K, Paulsen J, Mills J, et al. Mild cognitive impairment in prediagnosed Huntington disease [J]. Neurology, 2010, 75(6): 500-507. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181eccfa2.
- [16] Zhang Y, Zhou J, Gehl CR, et al. Mild cognitive impairment as an early landmark in Huntington's disease [J]. Front Neurol, 2021, 12: 678652. DOI: 10.3389/fneur.2021.678652.
- [17] Ringkøbing SP, Larsen IU, Jørgensen K, et al. Cognitive screening tests in Huntington gene mutation carriers: examining the validity of the mini-mental state examination and the montreal cognitive assessment [J]. J Huntingtons Dis, 2020, 9(1): 59-68. DOI: 10.3233/JHD-190350.
- [18] Palaiogeorgou AM, Papakonstantinou E, Goufopoulos R, et al. Recent approaches on Huntington's disease (Review) [J]. Biomed Rep, 2023, 18(1): 5. DOI: 10.3892/br.2022.1587.

(收稿日期: 2024-05-30)

(本文编辑: 赵金鑫)