

· 病例报告 ·

以精神障碍为首发症状的神经元核内包涵体病 1 例并文献复习

贾肖扬 李谦 彭阳阳 张帅帅 黄宇靖 杜爱玲

453005 新乡医学院第二附属医院神经内科(贾肖扬、彭阳阳、张帅帅、黄宇靖、杜爱玲);

453100 新乡医学院第一附属医院神经内科(李谦)

通信作者:杜爱玲, Email: duailing827@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2023.02.013

【关键词】 精神障碍; 神经元核内包涵体病; 弥散加权成像; 皮肤活检

基金项目: 河南省精神心理疾病临床医学研究中心开放课题(2019-zxkft-066)

Neuronal intranuclear inclusion disease with mental disorder as the first symptom: a case report and literature review Jia Xiaoyang, Li Qian, Peng Yangyang, Zhang Shuaishuai, Huang Yujing, Du Ailing

Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453005, China (Jia XY, Peng YY, Zhang SS, Huang YJ, Du AL); Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical University, Xinxiang 453100, China (Li Q)

Corresponding author: Du Ailing, Email: duailing827@163.com

【Key words】 Mental disorder; Neuronal intranuclear inclusion disease; Diffusion-weighted image; Skin biopsy

Fund program: Henan Provincial Clinical Medical Research Center for Psychiatric Disorders Open Subjects(2019-zxkft-066)

神经元核内包涵体病(neuronal intranuclear inclusion disease, NIID)是一种缓慢进展的神经元退行性疾病,主要特征为中枢神经系统、外周神经系统以及内脏组织中广泛分布嗜酸性透明核内包涵体^[1]。临床疑似NIID时,可借助MRI图像的特征性改变及皮肤病理活检协助并明确诊断^[2]。NIID在临床中较为罕见,但其起病形式复杂多样,以痴呆起病多见,以精神障碍起病较为罕见。现对1例以精神障碍为首发症状的NIID患者进行报道,以期临床识别和早期诊断提供思路。本研究已获得新乡医学院第二附属医院伦理委员会审批[编号:XYEFYLL-(科研)-2022-40-3],患者已签署知情同意书。

临床资料 患者女,55岁,以“言行异常20 d,加重2 d”为主诉于2019年10月18日入院。20 d前患者无明显诱因出现胡言乱语,于当地县人民医院对症治疗5 d后出院。后胡言乱语逐渐加重,容易生气发火,偶尔不认家人,出现幼稚行为,表现为反复穿脱衣服、不顾形象、制造各种麻烦,于2019年9月29日以“精神障碍”于当地市人民医院就诊。

头颅MRI和磁共振血管造影示右侧颞顶叶皮层脑回状高信号、脑动脉粥样硬化;视频脑电图示左侧前额、右额痫样放电,弥漫性慢波,左额、右额交替占优势,未见睡眠生理波;脑脊液自身免疫性脑炎相关抗体阴性;同期采集右侧小腿踝关节上10 cm皮肤送检病理。住院期间患者间断出现头痛、发作性意识障碍及四肢抽搐。给予抗精神症状、抗癫痫及脑血管病对症治疗,发作性意识障碍及四肢抽搐症状未再发,言行异常仍存在。2 d前言行异常、情绪不稳定症状较前加重,遂就诊于我院。神经系统查体,神志清,情绪不稳,易激惹,右利手,部分运动性失语,自知力缺失,记忆力、计算力、时间及地点定向力检查均不合作,人物定向无障碍,存在幻觉、被害妄想;颅神经及运动系统未见明显异常。家族史方面,患者1姐已故,曾有“头痛、癫痫”病史;1弟因“头痛、肢体无力”于医院就诊,行皮肤病理活检诊断为NIID,目前生活可自理。患者的家族谱系图见图1。辅助检查及治疗方面,2019年10月于外院进行的皮肤病理活检结果示NIID,见图2;头颅

MRI 和磁共振血管造影示弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI) 双侧额顶叶皮髓质交界区多发对称异常高信号影, NIID 待排; 脑内多发脑小血管病变、慢性缺血性改变、白质脱髓鞘改变、脑萎缩、脑动脉硬化表现, 见图 3。电解质、肝功能、肾功能、血脂、凝血六项及甲状腺功能检查未见异常。患者家属拒绝于我院复查头颅 MRI。治疗方面给予稳定情绪(氟哌啶醇注射液)、抗精神症状(利培酮片)、抗癫痫(左乙拉西坦片、奥卡西平片、丙戊酸镁缓释片、注射用苯巴比妥钠)、营养神经(复方脑肽神经节甘脂注射液)、改善脑代谢(注射用吡拉西坦)、改善循环(注射用己酮可可碱)、调脂稳斑(阿托伐他汀钙片)、抗血小板聚集(阿司匹林肠溶片)治疗, 患者仍间断情绪不稳, 无明显幻视、妄想, 生活基本自理。患者 NIID 诊断明确, 出院后精神行为异常症状仍间断出现。

讨论 NIID 的临床表现多样且复杂, 是一种罕见的亚急性或慢性进展的异质性病变。该患者以精神行为异常起病, 并以精神障碍就诊于当地诊所,

后于当地人民医院完善临床及实验室检查后排除脑炎、癫痫、脑血管病、脑肿瘤等疾病, 临床医生根据患者影像学 DWI 典型征象考虑神经系统变性疾病, 取其小腿皮肤病理送检, 最终确诊为 NIID。

Sone 等^[1]根据该病受累部位的不同将 NIID 临床症状总结并按照系统归类为中枢神经系统症状、周围神经系统症状、自主神经系统症状及其他器官症状。但是少数 NIID 患者的临床症状十分不典型, 给临床医生的诊疗带来挑战并容易造成误诊^[3]。

据报道, 我国以精神行为异常症状起病的 NIID 病例较为少见^[4]。相关研究指出, 儿童及青少年 NIID 患者常以精神行为异常、共济失调及构音障碍为首发症状^[5], 而成人 NIID 病例中以痴呆为突出症状, 其中 94.7% 的 NIID 患者首发症状为痴呆, 且痴呆症状在 NIID 病程中呈进行性加重进展^[6]。一项研究收集 1988 年 1 月至 2021 年 10 月发表在 PubMed、万方数据库、中国知网的相关文章, 显示在 325 例皮肤病理活检确诊的 NIID 患者中, 32.00% 的患者存在精神行为异常症状^[7]。NIID 的不典型

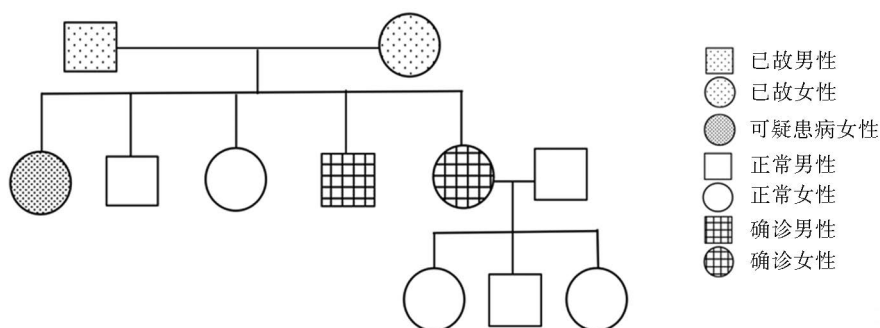
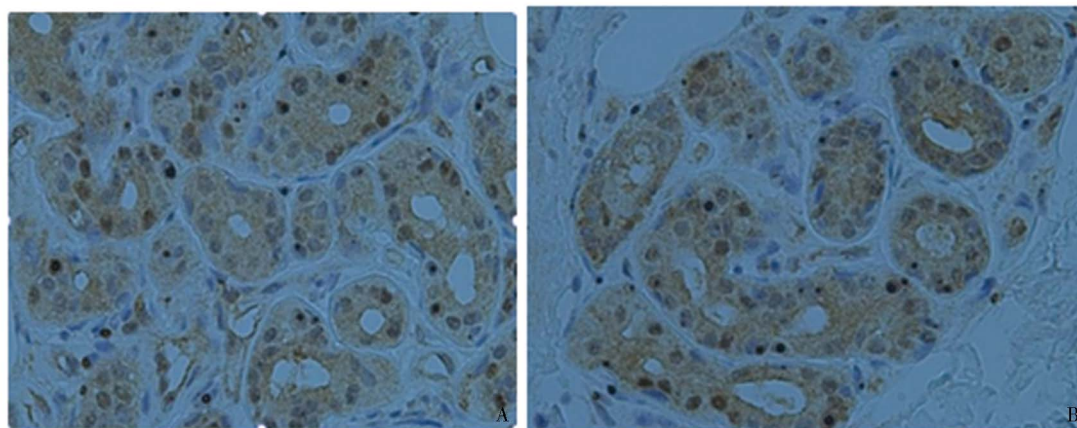
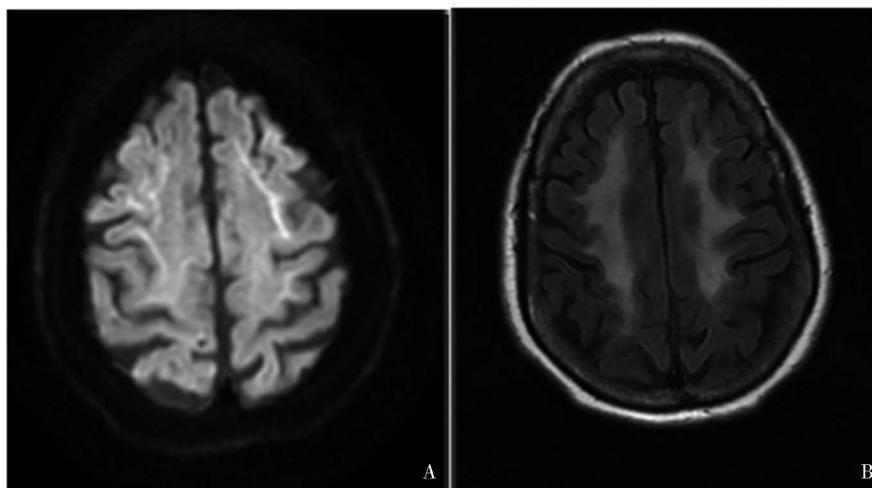


图1 神经元核内包涵体病患者的家族谱系图



注: A、B 中汗腺细胞、纤维细胞和脂肪细胞的细胞核内可见 P62、泛素抗体强阳性染色的包涵体

图2 神经元核内包涵体病患者皮肤组织免疫组化染色结果(×400)



注: A为MRI-DWI序列,显示双侧额顶叶皮髓质交界区对称高密度信号影;B为MRI-T2FLAIR序列,显示广泛白质脱髓鞘;MRI磁共振成像;DWI扩散加权成像

图3 神经元核内包涵体病患者影像学资料

症状除精神行为异常表现之外,还有突发的意识障碍、脑炎症状、癫痫发作、谵妄状态、发作性头痛等症状^[8-10],此类症状又被统称为发作性脑病,为成人不典型NIID提供了重要的诊断线索。急性NIID的发作性脑病症状经过对症治疗可在几天内迅速恢复好转,但部分NIID患者随着病情进展,发作性脑病症状难以控制,恢复时间也会逐渐延长^[10]。本例患者发病及症状恢复时间与上述既往研究中部分NIID患者的病情进展模式相同。

NIID的首发症状也可表现为头痛或者偏头痛^[7]。2020年报道的1例长期患有偏头痛的患者最终确诊为NIID^[11]。本例患者家族中1姐及1弟有头痛病史,其姐已故(未行皮肤病理活检及头颅MRI影像学检查明确诊断),其弟经皮肤病理活检确诊NIID。结合本例患者家族发病情况,考虑本例患者家族型NIID诊断。

目前,NIID的发病机制尚不明确。2019年首次提出NOTCH2NLC基因5'端的GCC序列重复扩增与NIID患者相关^[12]。相关研究指出,健康成人细胞内NOTCH2NLC基因5'区域GCC重复扩增次数少于40次,当重复次数超过60次时增加该病的发病率。NIID的不同临床症状与该基因GCC序列的重复次数有关^[13]。相关研究显示,NOTCH2NLC基因中的GCC序列异常扩增也可在PD、AD、多系统萎缩、特异性脑白质病和原发性震颤等神经退行性疾病中被发现^[12, 14-16]。因此,NOTCH2NLC基因的异常扩增对NIID的诊断仍需要临床长期观察,且不足以替代皮肤病理活检诊断NIID。

成人NIID的MRI-DWI以沿皮质髓质交界区呈现双侧对称的曲线样高信号为其特征性影像学表现,被称为“绸缎征”“鸡冠花征”或“锯齿征”^[11]。相关研究认为,此征象与U形纤维近端海绵样变密切相关,也可能与星形胶质细胞中存在嗜酸性包涵体而致白质受损有关^[12]。我国发现的3例以精神行为异常为首发症状的NIID患者的头颅MRI-DWI均出现双侧额叶、顶叶、颞叶、枕叶皮髓交界区对称分部的曲线样高信号表现^[17-19],与NIID患者典型的影像学表现无明显差异,但以精神行为异常起病的非成人型NIID患者并无此种典型的影像学表现^[20]。另有研究显示,NIID患者典型的DWI皮髓交界区高信号影会逐渐消退^[21]。因此,典型的影像学DWI像可高度提示该疾病诊断,但并非无此征象就能排除该病。目前,NIID的致病因素尚不十分明确,仍认为皮肤病理检出核内包涵体是该病的确诊依据。

综上所述,NIID发病模式多样且复杂,目前的研究发现,以精神行为异常起病的NIID患者在我国较罕见,当患者头颅DWI像呈现皮髓交界区连续高信号影时,应高度重视该病诊断,可进一步行皮肤病理活检以进一步确诊NIID。

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 资料收集为贾肖扬、李谦、彭阳阳、张帅帅、黄宇靖,论文撰写为贾肖扬、彭阳阳、张帅帅,论文修订和审核为杜爱玲

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] Lu X, Hong D. Neuronal intranuclear inclusion disease: recognition and update[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2021, 128(3): 295-303. DOI: 10.1007/s00702-021-02313-3.
- [4] Han X, Han M, Liu N, et al. Adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease presenting with typical MRI changes[J]. *Brain Behav*, 2019, 9(12): e01477. DOI: 10.1002/brb3.1477.
- [5] Takumida H, Yakabe M, Mori H, et al. Case of a 78-year-old woman with a neuronal intranuclear inclusion disease[J]. *Geriatr Gerontol Int*, 2017, 17(12): 2623-2625. DOI: 10.1111/ggi.13174.
- [6] Yadav N, Raja P, Shetty SS, et al. Neuronal intranuclear inclusion disease: a rare etiology for rapidly progressive dementia[J]. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2019, 33(4): 359-361. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000312.
- [7] 陈阿楠. 神经元核内包涵体病的神经变性相关机制及临床研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(4): 423-427. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.04.019.
Chen AN. Neurodegeneration-related mechanism and clinical research progress of neuronal intranuclear inclusion body disease[J]. *Chin J Diffic and Compl Cas*, 2022, 21(4): 423-427.
- [8] Liang H, Wang B, Li Q, et al. Clinical and pathological features in adult-onset NIHD patients with cortical enhancement[J]. *J Neurol*, 2020, 267(11): 3187-3198. DOI: 10.1007/s00415-020-09945-7.
- [9] Qin X, Chen H, Zhou C, et al. Neuronal intranuclear inclusion disease: two case report and literature review[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(1): 293-296. DOI: 10.1007/s10072-020-04613-0.
- [10] Wang Y, Wang B, Wang L, et al. Diagnostic indicators for adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease[J]. *Clin Neuropathol*, 2020, 39(1): 7-18. DOI: 10.5414/NP301203.
- [11] Wang R, Nie X, Xu S, et al. Interrelated pathogenesis? Neuronal intranuclear inclusion disease combining with hemiplegic migraine[J]. *Headache*, 2020, 60(2): 382-395. DOI: 10.1111/head.13687.
- [12] Tian Y, Wang JL, Huang W, et al. Expansion of human-specific GGC repeat in neuronal intranuclear inclusion disease-related disorders[J]. *Am J Hum Genet*, 2019, 105(1): 166-176. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.05.013.
- [13] 陈浩, 徐传英, 鲍磊, 等. 神经元核内包涵体病和 NOTCH2NLC 基因[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2020, 27(5): 341-342. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2020.05.002.
- [14] Fang P, Yu Y, Yao S, et al. Repeat expansion scanning of the NOTCH2NLC gene in patients with multiple system atrophy[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7(4): 517-526. DOI: 10.1002/acn3.51021.
- [15] Okubo M, Doi H, Fukai R, et al. GGC repeat expansion of NOTCH2NLC in adult patients with leukoencephalopathy[J]. *Ann Neurol*, 2019, 86(6): 962-968. DOI: 10.1002/ana.25586.
- [16] Sun QY, Xu Q, Tian Y, et al. Expansion of GGC repeat in the human-specific NOTCH2NLC gene is associated with essential tremor[J]. *Brain*, 2020, 143(1): 222-233. DOI: 10.1093/brain/awz372.
- [17] 赵静, 韩新生, 李改, 等. 成人发病的散发型神经元核内包涵体病二例[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(32): 2557-2558. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2019.32.019.
- [18] 伍瑶佳, 周娟, 冯刚华, 等. 成人散发型神经元核内包涵体病 1 例报告[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2019, 45(9): 556-558. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2019.09.009.
- [19] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.12.023.
Zhang LB, Cao LQ, Yu YH, 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.
- [20] 王宇新, 高培毅. 神经元核内包涵体病 6 例报告及文献复习[J]. *临床放射学杂志*, 2020, 39(5): 857-859.
Wang YX, Gao PY. Neuronal intranuclear inclusion disease: six case report and review of literature[J]. *Journal of Clinical Radiology*, 2020, 39(5): 857-859.
- [21] Kawarabayashi T, Nakamura T, Seino Y, et al. Disappearance of MRI imaging signals in a patient with neuronal intranuclear inclusion disease[J]. *J Neurol Sci*, 2018, 388: 1-3. DOI: 10.1016/j.jns.2018.02.038.

(收稿日期: 2022-09-21)

(本文编辑: 赵金鑫)