

以发作性肢体无力起病的神经元核内包涵体病 1 例

刘苏芳 姚璇 王普清

【中图分类号】 R742 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2025)02-0207-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2025.02.017

神经元核内包涵体病(Neuronal intranuclear inclusion disease, NIID)是一种罕见的神经系统退行性疾病,其病理特征主要表现为神经系统内存在嗜酸性核内包涵体。NIID 临床表现繁杂多样,缺乏特异性。因此,本病早期诊断难度大,十分容易误诊。目前主要通过皮肤活检、基因检测和影像学手段综合协助确诊此病。本研究现报道 1 例以“发作性肢体无力”反复入院,合并多种表型,最终通过基因检测确诊为 NIID 的病例,以期提高各位临床医生对此病的认识及关注。

1 临床资料

1.1 病史及诊疗经过

患者,女,75 岁,因“发作性肢体无力 3 年余,再发加重 8 h”于 2024 年 7 月就诊于本院。患者 2022 年 2 月突然出现四肢无力,伴行动迟缓、站立行走不稳,于本院就诊。查体发现患者面部表情呆板、肌张力增高、行走转身缓慢、精细动作笨拙,结合以上症状诊断为“帕金森综合征”,给予患者服用多巴丝肼改善运动症状、多奈哌齐改善认知功能,患者症状好转后出院;2023 年 12 月再次因“四肢无力”来本院救治,以双下肢症状为甚,行走受限。查体:双上肢肌力Ⅳ级,双下肢肌力Ⅱ级,两侧病理征(-),共济运动不配合。磁共振弥散加权成像(Diffusion weighted imaging, DWI)提示左侧侧脑室旁急性脑梗死病灶,大脑白髓质交界处花边状高信号影,诊断为“急性脑梗死、神经元包涵体病?”;建议患者行皮肤活检,其拒绝;住院期间给予脑血管病二级预防治疗,四肢肌力恢复至Ⅴ级后出院;2024 年 7 月患者突发左侧肢体无力 3 h,伴吐词不清、反应迟钝、行走站立不稳,再次至本院急诊科,急诊查体见左侧鼻唇沟稍浅,口角向右歪斜,左侧肢体肌力Ⅳ级,右侧肢体肌力Ⅴ级,左侧 Babinski 征阳性;急诊头部计算机断层扫描(Computed tomography, CT)未见出血,绿色通道医生建议其行溶栓治疗,患者家属拒绝,以“急性脑梗死”收入病房。既往史:认知功能下降 6 年余,以近事记忆力减退为主,同时伴有空间定向力、理解力减退;高血压病史 3 年;否认其他疾病史。否认家族遗传史。

基金项目:湖北省科技计划项目重点研发专项(2023BCB140);2023 湖北省自然科学基金联合基金项目(2022CFB341 和 2023AFD045)

作者单位:441000 湖北医药学院附属襄阳市第一人民医院神经内科、湖北省帕金森病临床医学研究中心[刘苏芳 王普清(通信作者)],神经内科(姚璇)

1.2 体格检查

体温 36.7℃,呼吸 20 次/min,心率 81 次/min,血压 159/86 mmHg;神志清楚,反应迟钝,吐词不清,面部表情少;双侧瞳孔等大等圆,眼球运动可,无视野缺损;双侧额纹对称,左侧鼻唇沟稍浅,口角向右歪斜,伸舌不配合;颈软无抵抗,左上肢肌力Ⅱ级,左下肢肌力Ⅳ级,右上肢肌力Ⅳ级,右下肢肌力Ⅲ级,四肢肌张力、腱反射、深浅感觉粗查均正常,双侧病理征阴性;共济运动无法配合。美国国立卫生研究院卒中量表(National institute of health stroke scale, NIHSS)评分为 10 分。

1.3 实验室检查

血常规、肝肾功能、电解质:肌酐 107.0 $\mu\text{mol/L}$,尿酸 381 $\mu\text{mol/L}$,预估肾小球滤过率 46.10 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$,余未见明显异常;D-二聚体 1.79 mg/L ;糖化血红蛋白、血同型半胱氨酸、脑钠肽、大便常规、心肌酶水平均正常。简易精神状态检查量表检查不能配合。

1.4 影像学检查

(1)膀胱残余尿约 347 mL;下肢血管、心脏超声未见明显异常;(2)胸、腰脊髓核磁共振(Magnetic resonance imaging, MRI)示胸、腰髓未见明显异常;腰 3-骶 1 椎间盘膨出,硬脊膜囊受压,两侧椎间孔变窄,局部椎管狭窄;(3)头部 MRI 示 1)两侧大、小脑半球白质、基底节及脑干多发脑梗死及脑白质异常信号(Fazekas 3 级);脑萎缩(图 1);2)DWI 示大脑皮髓质交界处(额顶叶皮层下区)不对称花边状高信号影,未见急性期病灶(图 2);(4)头颈部电子计算机 x 线断层扫描血管成像(Computed tomography angiography, CTA)示(1)右侧大脑中动脉 M1 段、左侧大脑后动脉 P2 段粗细不均,管腔局限狭窄;(2)右侧颈总动脉分叉处少量钙化斑块。

1.5 基因检测

基因检测(图 3):对此样本 NOTCH2NLC 基因 GGC 三碱基重复数(动态突变)进行检测示 GGC 重复次数为 27,99,其中 1 个等位基因的重复数不正常(≥ 60 次具有致病性),支持神经元包涵体病(NIID)的诊断。

1.6 治疗及随访

急诊入院后出现四肢无力进展加重,立即给予脑血管病二级预防治疗;完善头部 MRI 平扫 + DWI 示未见急性期病灶,可见大面积脑白质病变,皮髓质交界处高信号影(与 2023 年相比未见明显变化),考虑 NIID 可能性大;再次建议患者完善皮肤活检和基因检测,患者家属仅接受基因检测提示患者 NOTCH2NLC GGC 重复扩增 99 次,结合患者既往病史及影像学表现,最终确诊 NIID;给予患者脑血管病二级预防、改善

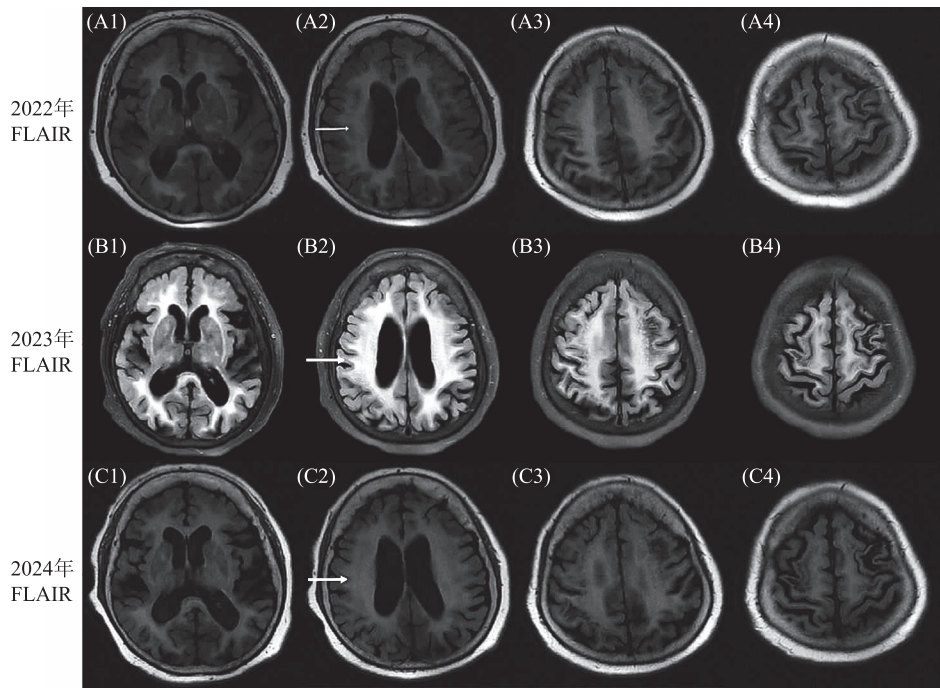


图 1 患者 MR 液体衰减反转恢复序列 (Fluid-attenuated inversion-recovery sequency, FLAIR) 可见片状高信号影 (白色箭头) 和明显的脑萎缩; 对比 2022 年 (A1-A4)、2023 年 (B1-B4)、2024 年 (C1-C4) 脑白质病范围未见明显变化

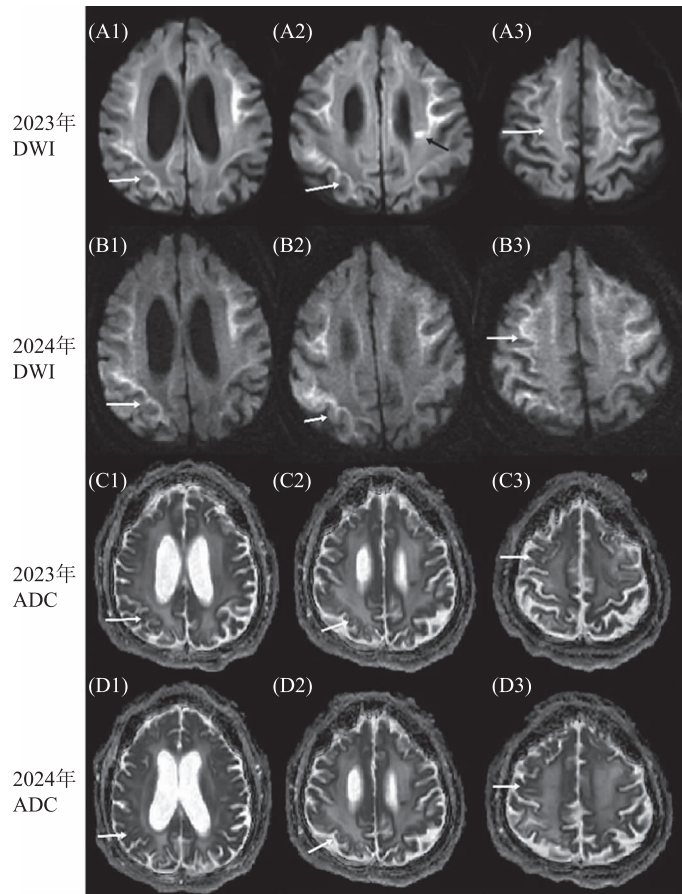


图 2 A-B 为 2024 年 DWI 示大脑双侧额顶叶皮髓质交界处不对称曲线样高信号影, 即“花边征” (白色箭头), 与 2023 年相比未见明显变化; A2 为左侧侧脑室旁急性期脑梗死病灶 (黑色箭头); C-D 为 MR 表观弥散系数 (Apparent diffusion coefficient, ADC) 低信号影对应 DWI 上高信号影 (白色箭头)

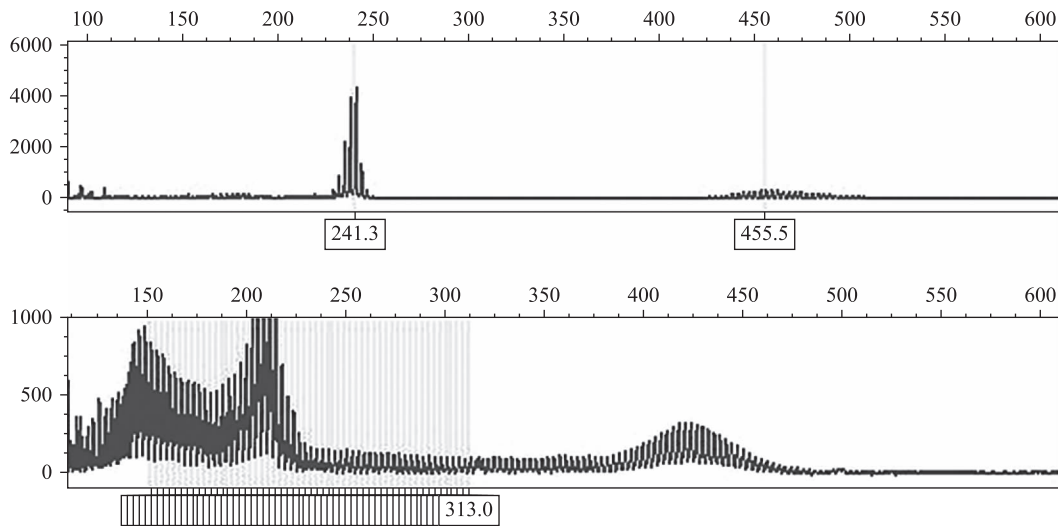


图 3 NOTCH2NLC 基因 GGC 重复次数为 99 次(≥60 次具有致病性)

认知功能等对症治疗,患者症状好转,四肢肌力恢复正常后出院;出院 1 月后随访,患者表现为认知功能差,行动迟缓、生活不能完全自理(较 2024 年 7 月出院时无明显变化)。

2 讨论

NIID 作为一种相对罕见的退行性神经系统疾病,具有一定的家族遗传性。NIID 可累及全身多个系统,临床表现具有高度异质性,包括中枢、周围神经系统症状、自主神经症状、其他症状等。我国一项大型横断面研究进一步将其概括为四种亚型:痴呆型、运动障碍型、肌无力型、阵发症状型。随着病情的进展,患者常以多种表型重叠形式出现。本研究的患者合并了以上四种表型,且属于散发成人型,以发作性四肢无力反复入院,就诊中曾被误诊为帕金森综合征、急性脑梗死。此次入院结合 DWI 上皮髓质交界处不对称高密度影和 NOTCH2NLC 基因检测表现确诊为 NIID。

仅凭借临床表现难以识别 NIID,而影像学作为无创的检查手段对疾病的诊断具有提示意义。NIID 的典型头部 MRI 示(1)可见双侧大范围的大脑白质病变;(2)可见大脑皮髓质交界处对称或不对称的曲线样高信号影,即“绸带征”、“花边征”。在疾病早期部分患者不能观察到此征象,少数患者随病程进展还会出现“绸带征”消失的现象。本例患者此次入院检查头部 MRI 平扫 + DWI 表现与去年相比未见明显变化。Mao 等人的研究发现 NIID 患者的脑室周围脑白质病变率可高达 100%。此外,他们还得出痴呆与脑白质病显著相关,Fazekas 得分与 NIID 的整体认知、执行和语言功能显著相关。本例患者头部 MRI 提示两侧大、小脑半球白质、基底节及脑干多处脑白质异常信号(Fazekas 3 级),且 DWI 显示大脑皮髓质交界处不对称花边状高信号影,符合 NIID 典型影像学表现。

影像学表现可以为诊断此病提供线索,而皮肤活检和基因检测才是确诊的依据。2019 年在世界范围内有多个研究

团队相继报道了人类特异性 NOTCH2NLC 基因 5'非翻译区的 GGC 重复扩增是 NIID 的遗传机制的结论,大大减少了疾病识别和早期诊断的创伤性。基因检测作为简单有效且相对无创的检测手法,能够被绝大多数患者接受。正如我国唐北沙教授团队在研究中指出的一样,NIID 并不罕见,只是容易误诊。值得注意的是 NOTCH2NLC GGC 重复次数增加还可出现在阿尔茨海默病、肌萎缩性侧索硬化、特发性震颤、帕金森病、多系统萎缩等疾病中。

在对我国 247 例确诊为 NIID 的患者研究中发现有 21.1% 的患者有帕金森样表现。帕金森综合征作为 NIID 最常见的运动障碍类型,在无任何辅助手段的前提下时常会被误诊。本研究以“帕金森综合征”和“神经元核内包涵体病”作为关键词在 Pubmed 和知网上检索近 10 年的病例报告,共检索到 4 篇(表 1)。国外学者 Ma 等人通过对 1000 例帕金森病患者进行 NOTCH2NLC 基因检测发现,仅 3 例表现为 NOTCH2NLC GGC 序列重复超过 60 次,但他们对小剂量的左旋多巴反应良好,且在后续随访中未发现 NIID 的其余并发症及影像学表现。Liu 等人对 941 例中国散发的帕金森病患者进行基因测序时仅发现 3 例伴有 NOTCH2NLC 致病性扩增(GGC 重复 > 60 次)的帕金森病患者。因此,临床上遇到帕金森病患者合并多系统症状且药物效果不佳时应完善头部 DWI 鉴别此病,若发现典型影像学表现时则需进一步完善基因检测、皮肤活检来明确诊断。

在临床工作中脑卒中样发作的 NIID 患者常会被误诊为急性脑血管病。经验不足的临床医生容易把患者 DWI 显示的皮髓质高信号影当做是由于脑梗死后脑灌注不足引起的,而忽略此病。实际上急性脑梗死患者 DWI 上的高信号影会随着病情的恢复而逐渐变成软化灶,而在 NIID 患者的这种高信号影则可能会长期存在,甚至会进展加重。本例患者 2023 年以脑卒中样发作入院,但患者头部 DWI 上显示的梗死灶并不能解释其体征,即这个病灶并不是患者本次症状的责任病灶,此时不仅要关注急性脑血管病可能,还应关注

表 1 帕金森样表现起病的 NIID 患者临床资料

指标	Wang 等	Wang 等	Yu 等	李松容等	本例患者
性别	男	女	女	男	女
年龄(岁)	68	58	65	53	75
家族史	无	无	无	无	无
症状	静止性震颤、肌强直	震颤、四肢无力	静止性震颤、运动迟缓	震颤、运动迟缓	四肢无力、运动迟缓
有无认知障碍	+	+	+	-	+
初步诊断	帕金森病	帕金森病	帕金森病	帕金森病	帕金森综合征
药物是否有效	-	-	+	-	-
DWI 序列皮髓质交界高信号影	+	-	+	+	+
脑白质病变	+	-	+	+	+
脑萎缩	+	+	+	+	+
皮肤活组织检查	+	+	+	+	/
NOTCH2NLC 基因的 GGC 重复扩增	105 次	107 次	103 次	111 次	99

注：+ 为有或阳性；- 为无或阴性；/ 为未做

头部磁共振有无大面积脑白质病变及皮髓质高信号影，必要时可行皮肤活检和基因检测鉴别 NIID 可能。

综上所述，NIID 极其容易误诊。在临床遇到有帕金森综合征样表现和反复脑卒中样发作的患者，应警惕 NIID，此时完善影像学检查十分有必要，皮肤活检和基因检测对于确诊此病具有临床意义。目前此病暂无有效治疗方法，主要通过对症治疗缓解患者症状，如服用左旋多巴改善震颤、强直，服用维生素营养神经等。通过对此病的分享和学习，希望越

来越多的青年医生在日常诊疗工作中能够做到早期发现、正确鉴别和及时治疗，从而避免此病的误诊和漏诊。

伦理声明：患者及患者家属均已签署知情同意书。

利益冲突声明：无。

作者贡献声明：刘苏芳撰写文章；姚璇收集病历资料；王普清指导及修改论文。

(2024-09-05 收稿)

(上接第 163 页)

[14] Liu L, Luo GQ, Liu Q, et al. Hemorrhagic risk factors after rt PA thrombolysis in acute cerebral infarction[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2023, 27(12): 5542-5551.

[15] Liu S, Xiong L, Yu Z, et al. Icaritin alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by regulating NMDA receptors through ERK signaling[J]. Eur J Pharmacol, 2023, 57(2): 175492-175503.

[16] Wu CT, Yang TH, Chen MC, et al. Therapeutic effect of icaritin on cerebral ischemia-reperfusion-induced senescence and apoptosis in an acute ischemic stroke mouse model[J]. Molecules, 2022, 27(18): 5783.

[17] Orellana-Urzúa S, Briones-Valdivieso C, Chichiarelli S, et al. Potential role of natural antioxidants in countering reperfusion injury in acute myocardial infarction and ischemic stroke[J]. Antioxidants, 2023, 12(9): 1760-1773.

[18] Hu CY, Chen XP, Wang MY, et al. Analgescine protects against cerebral ischemia-reperfusion through apoptosis inhibition and anti-neuroinflammation in rats[J]. Neuropeptides, 2022, 93: 102230.

[19] Cai Z, Wang C, Chen Y, et al. An antioxidant role by minocycline via enhancing the activation of LKB1/AMPK signaling in the process of cerebral ischemia injury[J]. Curr Mol Med, 2018, 18(3): 142-151.

[20] Tu X, Zhang H, Chen S, et al. LncRNA CEBPA-AS1 alleviates cerebral ischemia-reperfusion injury by sponging miR-340-5p regulating APPL1/LKB1/AMPK pathway [J]. FASEB J, 2022, 36(1): e22075-e22086.

[21] 陈剑. 淫羊藿素通过 AMPK 信号通路改善 APP/PS1 小鼠学习记忆能力[D]. 遵义医科大学, 2022.

(2024-07-30 收稿)

(上接第 206 页)

氧分压差会诱导贴敷血管与皮层分支之间形成自发吻合血管；桥血管及新生的吻合血管增加的血流可以改善脑缺血缺氧，减轻脑损伤，改善患者生活质量及长期预后，

目前研究结果多支持单侧烟雾病的手术治疗效果优于双侧烟雾病，本组病例提示联合血运重建术能够有效治疗单侧烟雾病的头痛症状，可能是单侧烟雾病患者仅一侧大脑半球病变，术后比双侧的烟雾病患者能够更有效地改善脑血流、增加脑的氧供、降低血管切应力，纠正脑灌注的失代偿，修正遭到破坏的大脑内环境，从而改善头痛症状。但是，目

前有研究者对于仅以头痛为临床表现，而无严重神经功能症状的患者，是否需要积极进行手术治疗存在疑问，本研究认为头痛型烟雾病虽然是烟雾病中较轻的类型，但是由于烟雾病为终生进展性疾病，单侧烟雾病可进展为双侧，而且头痛型烟雾病也可以进展为其它更重类型的烟雾病，所以对于排除其它器质性疾病导致头痛的患者，建议积极手术治疗。但是，由于本组病例为单中心研究，样本量较少，故对于头痛型单侧烟雾病患者临床症状进展、手术指征选择和长期疗效仍待进一步研究观察。

(2024-09-02 收稿)