

· 临床病理(例)讨论 ·

进行性精神行为异常一年余 反复跌倒一年并进行性加重

陈健华 张莹 高晶 董立玲 崔丽英

【关键词】核上麻痹, 进行性; 痴呆; 额叶; 颞叶; 病例报告

【Key words】Supranuclear palsy, progressive; Dementia; Frontal lobe; Temporal lobe; Case reports

Progressive mental and behavioral disorders for more than one year, and progressively worsened repeated tumble for one yearCHEN Jian-hua¹, ZHANG Ying¹, GAO Jing¹, DONG Li-ling¹, CUI Li-ying^{1,2}¹Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Beijing 100730, China²Neurosciences Center, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China

Corresponding author: CUI Li-ying (Email: pumchcuily@sina.com)

病历摘要

患者 男性, 49 岁, 右利手, 因进行性精神行为异常 1 年余、反复跌倒 1 年并进行性加重, 于 2015 年 12 月 24 日入院。患者 1 年余前(2014 年 2 月)出现反复借钱行为, 借钱次数随时间推移而逐渐增多, 金额每次数百元至数十万元不等, 被借人数超过 50 人, 家属问及钱款去向叙述不清, 反复追问无果。1 年前(2014 年 12 月)出现反复跌倒, 多发生于下楼梯、脚踩地面低洼处或骑自行车避让他人时, 表现为向后倾倒或站起时向后倒退数步, 后背和双膝多处反复擦伤, 发作频率数月 1 次, 于外院行颈椎 MRI 检查显示, C₃₋₄、C₄₋₅、C₅₋₆ 椎间盘向后突出, 伴节段性椎管狭窄(图 1)。临床诊断为“颈椎间盘突出症”, 未予特殊处理。3 个月前(2015 年 9 月)家人发现其目光呆滞, 言语减少, 反应稍迟钝, 问话对答正确, 尚可外出买菜, 无发热、头痛、呕吐、抽搐和意识障碍, 至精神病院就诊, 脑电图(EEG)和头部 MRI 检查均未见异常, 未予处理。2 个月前(2015 年 10 月底)反应迟钝进一步加重, 自发言语进一步减少, 可与他人交流, 频繁跌倒(1~2 次/周)。1 个月前(2015 年 11 月)出现被害妄想, 时常出现梦魇, 重复自诉近 2 个月曾多次向他人借钱, 金额达数十万元, 自发言语进行性减少, 对外界反应较差, 逐渐出现答非所问、叫错物品名称如把剃须刀叫作牙刷, 生活不能完全自理, 无法独自外出, 每 2~4 天出现一次夜间熟睡时小便失禁、偶有大便失禁, 需他

人协助进食和提醒大小便, 肢体活动尚可, 无自伤和攻击行为, 无幻视和幻听。近 1 个月来病情进行性加重, 出现不分场合随地小便、下蹲困难、无法辨认所处地点, 伴出汗增多, 偶有强哭, 近记忆力明显下降, 遂至我院门诊就诊。门诊查体: 神志清楚, 错误回答出生年份, 流利编造所处地点, 双眼上视、下视均不能, 不知孩子姓名, 计算错误(3-2=3), 认钟表错误(11:10 错认为 10:55), 双手快复轮替动作差, 四肢肌力 5 级、肌张力略增高, 病理征阴性。门诊以“进展性痴呆”收入院。患者自发病以来睡眠增多, 情感淡漠、不关心家人, 懒惰, 进食逐渐增多, 间断性大小便失禁, 近 1 个月体重增加约 5 kg。

既往史、个人史及家族史均无特殊。

入院后体格检查 患者体温 36.5 °C, 心率 85 次/min, 呼吸 17 次/min, 血压 129/78 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)。神志清楚, 构音欠清晰、面部表情减少, 反应迟钝, 时间、空间和人物定向力下降, 计算不能(100-7=?), 左右侧失辨认, 视空间结构能力障碍, 自发言语减少; 瞬目减少, 双侧眼裂等大, 双侧瞳孔等大、等圆, 直径约 3 mm, 直接和间接对光反射灵敏, 双眼水平运动可, 上视、下视均不能, 无眼震和复视, 余脑神经检查无异常。四肢肌力 5 级, 双上肢肌张力正常、双下肢略增高; 双手快复轮替动作差, 双侧指鼻试验和跟-膝-胫试验稳准, Romberg 征阳性, 后拉试验阳性; 动作稍迟缓, 直线行走不稳; 四肢腱反射对称亢进, 腹膜反射未引出, 双侧髌阵挛和踝阵挛阴性; 双侧掌颌反射阳性、双侧 Hoffmann 征阳性; 病理征未引出; 四肢浅感觉、音叉振动觉对称存在, 关节位置觉和复合感觉不配合; 脑膜刺激征阴性。

辅助检查 实验室检查: 尿便常规均于正常值范围, 凝血功能试验、肝肾功能试验、血清脂质、电解质、红细胞沉降率(ESR)和动脉血气分析均于正常值范围, 血浆同型半胱氨酸(Hcy)、血清氨、乳酸、肌酸激酶(CK)、铜蓝蛋白、糖化血

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2016.07.014

作者单位: 100730 中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院神经内科[陈健华, 张莹(现在河南省商丘市第一人民医院神经内科, 邮政编码: 476100)、高晶, 董立玲, 崔丽英]; 100730 北京, 中国医学科学院神经科学中心(崔丽英)

通讯作者: 崔丽英(Email: pumchcuily@sina.com)

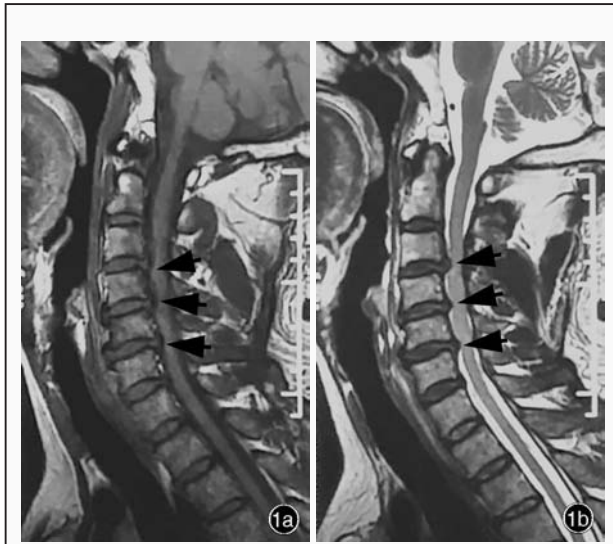


图1 颈椎MRI检查所见 1a 矢状位T₁WI显示,C₃₋₄、C₄₋₅、C₅₋₆椎间盘向后突出,伴节段性椎管狭窄(箭头所示) 1b 矢状位T₂WI显示,C₃₋₄、C₄₋₅、C₅₋₆椎间盘向后突出,伴节段性椎管狭窄(箭头所示)

Figure 1 Cervical MRI findings Sagittal T₁WI showed C₃₋₄, C₄₋₅ and C₅₋₆ intervertebral disc protrusion with segmental spinal stenosis (arrows indicate, Panel 1a). Sagittal T₂WI showed C₃₋₄, C₄₋₅ and C₅₋₆ intervertebral disc protrusion with segmental spinal stenosis (arrows indicate, Panel 1b).

红蛋白(HbA_{1c})、甲状腺功能试验和甲状腺抗体、血清叶酸、维生素B₁₂、尿卟胆原均于正常值范围;肿瘤标志物筛查均呈阴性;乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、梅毒螺旋体(TP)和人类免疫缺陷病毒(HIV)均呈阴性;TORCH 10项[弓形虫(TOX)、风疹病毒(RV)、巨细胞病毒(CMV)、I型和II型单纯疱疹病毒(HSV-1和HSV-2)]、隐球菌抗原、布氏杆菌凝集试验均呈阴性;副肿瘤综合征相关抗体,如抗Hu、Yo、Ri抗体,抗电压门控性钾离子通道(VGKC)抗体、抗N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)抗体均呈阴性;抗核抗体(ANA)谱、抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)、抗可提取性核抗原(ENA)抗体、自身抗体(如抗平滑肌抗体、抗线粒体IgA GM型和IgG型、抗胃壁细胞抗体、抗肝肾微粒体抗体、抗心肌抗体、抗着丝点抗体)均呈阴性。腰椎穿刺脑脊液外观清亮、透明,压力175 mm H₂O(1 mm H₂O = 9.81 × 10⁻³ kPa, 80 ~ 180 mm H₂O),白细胞计数为4 × 10⁶/L[(0 ~ 5) × 10⁶/L],单核细胞计数3 × 10⁶/L、多核细胞计数1 × 10⁶/L,蛋白定量、葡萄糖、氯化物和乳酸均于正常值范围;抗梅毒螺旋体特异性抗体、快速血浆反应素试验(RPR)、癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)均于正常水平,结核分枝杆菌和(或)非结核分枝杆菌核酸测定、墨汁染色、淋球菌涂片、奴卡菌涂片、真菌涂片、细菌涂片、抗伯氏疏螺旋体抗体IgG、免疫荧光染色6项[包括抗CV2/CRMP5抗体,抗PNMA2(Ma2/Ta)抗体,抗Ri、Yo、Hu抗体、抗两性蛋白(amphiphysin)抗体]、免疫组织化学染色6项[包括抗N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)抗体、抗接触蛋白相关蛋白-2(Caspr2)抗体、抗α-氨基-3-羟基-5-甲基-4-异噁唑丙酸受体

(AMPA)抗体、抗富亮氨酸胶质瘤失活基因1(LGI1)抗体、抗γ-氨基丁酸B型受体(GABA_BR)抗体]、IgG 24 h鞘内合成率、EB病毒(EBV)、抗神经节苷脂抗体GM1、柯萨奇病毒(CV)A16型IgM均呈阴性。神经心理学测验:医院焦虑抑郁量表-焦虑部分(HADS-A)评分6分,医院焦虑抑郁量表-抑郁部分(HADS-D)评分12分,汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分10分,汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分12分,日常生活活动能力量表(ADL)评分65分,简易智能状态检查量表(MMSE)评分8分,蒙特利尔认知评价量表(MoCA)评分3分,画钟测验(CDT)0分,连线测验(TMT)A和B 5 min内不能完成,词语流畅性测验(VFT)0分,韦氏成人智力量表(WAIS)之积木测验0分、相似性检验0分,临床记忆量表之联想学习1分,韦氏记忆量表修订版(WMS-R)之情景记忆1.50分,数字符号转换测验(DSST)2分,复杂图形试验1分。腹部B超显示,肝内钙化灶,余未见异常;泌尿系统B超显示,前列腺增大,余未见异常。脑电图呈轻度异常。肌电图未见神经源性或肌源性损害;左上肢交感皮肤反应(SSR)无异常,右上肢和双下肢异常。颈动脉和椎动脉彩色多普勒超声显示,左侧椎动脉纤细,阻力指数增高。头部MRI显示,双侧侧脑室旁和额叶顶部皮质下多发斑片状稍高信号;脑萎缩,尤以双侧额颞叶、岛叶和左侧尾状核头部明显;中脑背侧体积缩小,呈“蜂鸟征”(图2);右侧上颌窦黏膜增厚;增强扫描未见明显强化。MRA检查显示,双侧胚胎型大脑后动脉(PCA),左侧椎动脉纤细(图3)。磁共振波谱成像(MRS)未见明显异常。全身¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET显像显示,额颞顶枕叶、岛叶皮质葡萄糖代谢不均匀降低,尤以左侧额顶叶和岛叶显著,左侧丘脑和右侧小脑半球代谢较对侧降低,脑沟、脑裂增宽(图4);左肺上叶、下叶近膈顶多发性陈旧性钙化灶,左肺下叶肺大泡,右侧上颌窦炎;左侧肋骨椭圆形混杂密度影、边缘高密度硬化,右侧第8和第9后肋不规则高密度影,葡萄糖代谢无变化,均为良性病变;右侧髌关节周围软组织代谢轻度升高伴钙化,为炎症性改变;部分椎体退行性变;余未见异常。血液和脑脊液标本送检北京市疾病预防控制中心(CDC),脑脊液14-3-3蛋白呈阴性;PRNP基因检测未见突变,第129位氨基酸多态性呈M/M型、第219位氨基酸多态性呈E/E型。血液和尿液标本送检解放军第三〇七医院行毒物筛查,汞、铅、铊、砷、铬离子均于正常值范围,且未检出其他毒物。

诊断与治疗经过 临床诊断为行为异常型额颞叶痴呆合并进行性核上性麻痹。予维生素B₁ 10 mg/次、3次/d,甲钴胺500 μg/次、3次/d,维生素B₆ 10 mg/次、1次/d口服营养神经,予美金刚10 mg/次、2次/d,左旋多巴100 mg/次、3次/d口服,行走不稳较前稍改善,认知功能障碍无明显好转。患者共住院22 d,出院时神志清楚,经皮质混合性失语,能够简单重复问话,书写能力降低,贪食,行为幼稚。出院3个月后电话随访,患者认知功能障碍仍逐渐加重,行走不稳逐渐加重,跌倒次数增加。

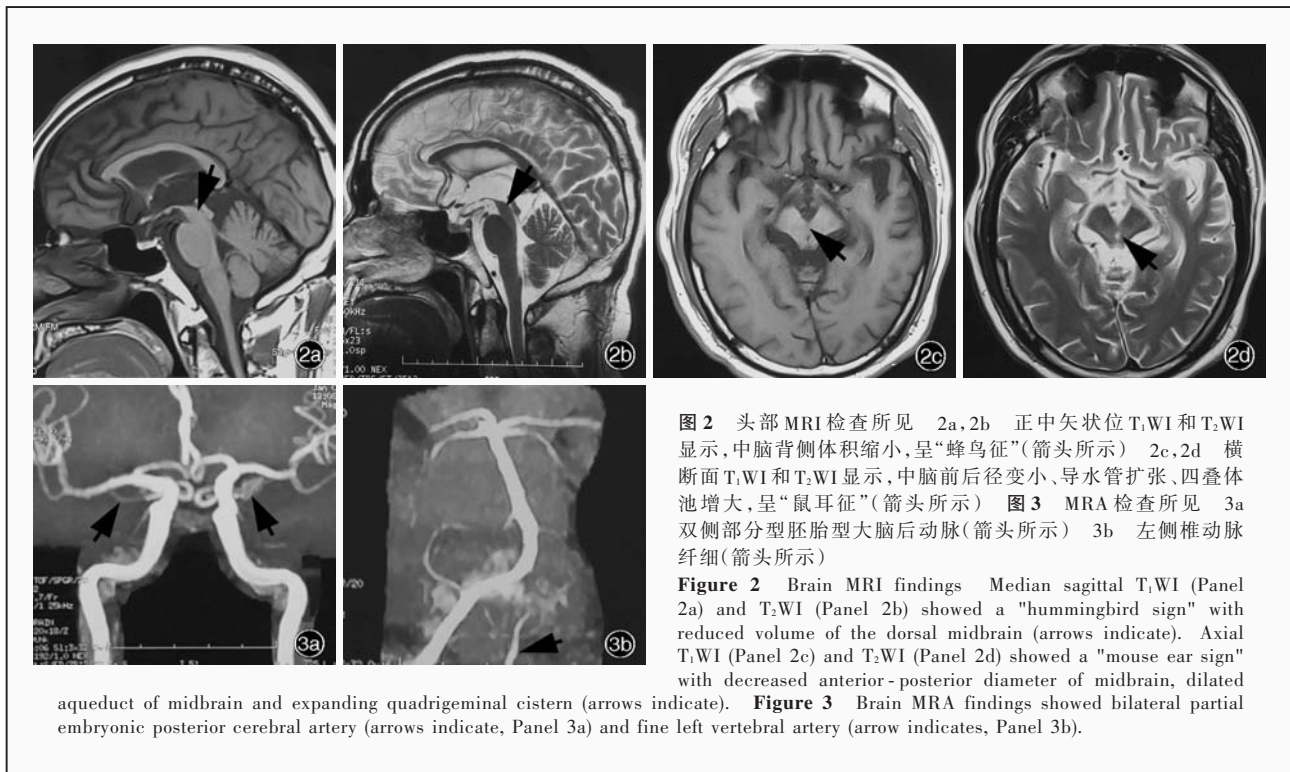


图2 头部MRI检查所见 2a,2b 正中矢状位T₁WI和T₂WI显示,中脑背侧体积缩小,呈“蜂鸟征”(箭头所示) 2c,2d 横断面T₁WI和T₂WI显示,中脑前后径变小、导水管扩张、四叠体池增大,呈“鼠耳征”(箭头所示) 图3 MRA检查所见 3a 双侧部分型胚胎型大脑后动脉(箭头所示) 3b 左侧椎动脉纤细(箭头所示)

Figure 2 Brain MRI findings Median sagittal T₁WI (Panel 2a) and T₂WI (Panel 2b) showed a "hummingbird sign" with reduced volume of the dorsal midbrain (arrows indicate). Axial T₁WI (Panel 2c) and T₂WI (Panel 2d) showed a "mouse ear sign" with decreased anterior-posterior diameter of midbrain, dilated aqueduct of midbrain and expanding quadrigeminal cistern (arrows indicate). Figure 3 Brain MRA findings showed bilateral partial embryonic posterior cerebral artery (arrows indicate, Panel 3a) and fine left vertebral artery (arrow indicates, Panel 3b).

临床讨论

神经内科主治医师 定位诊断:(1)精神行为异常、认知功能降低,定位于额颞叶和边缘系统;包括TMT-B测验在内的执行功能降低,定位于额叶,尤其是左侧额叶。(2)淡漠、强迫性借钱行为、贪食,考虑与扣带回前部、岛叶、眶额叶或下丘脑受累有关。(3)双眼上视、下视不能,定位于四叠体。(4)四肢腱反射亢进、双侧掌颌反射阳性、双侧 Hoffmann 征阳性,定位于双侧皮质脊髓束和皮质核束。(5)Romberg 征阳性,直线行走不稳,定位于脑干及其小脑联系纤维。(6)步态不稳、肌张力增高,定位于锥体外系。(7)广泛性皮肤汗液分泌增多定位于自主神经系统。定性诊断:患者中年男性,表现为渐进性进展的精神行为异常,高级皮质功能下降,面部表情减少,言语减少,意识不清,语义错误,被害妄想,反应迟钝,运动迟缓,大小便失禁,生活不能自理,步态共济失调,垂直性核上性眼肌麻痹,腱反射亢进,双侧掌颌反射和 Hoffmann 征阳性,无明显锥体外系和延髓麻痹表现,头部MRI显示中脑背侧体积缩小,中脑/脑桥比值为 1/2,呈“蜂鸟征”改变。首先考虑:(1)额颞叶痴呆(FTD),表现为精神行为异常、进行性非流畅性失语(PNFA)和语义性痴呆(SD),可与皮质基底节变性(CBD)、进行性核上性麻痹、运动神经元病(MND)等存在重叠表现,MRI显示额颞叶萎缩或¹⁸F-FDG PET呈不对称性额颞叶代谢降低有助于诊断,但须排除其他原因导致的痴呆。(2)进行性核上性麻痹,系神经变性病,临床主要表现为姿势不稳、帕金森综合征、垂直性核上性眼肌麻痹、假性延髓麻痹和轻度痴呆,影像学常伴脑干“蜂鸟征”和中脑“鼠

耳征”,中脑/脑桥比值 < 1/2,组织活检术为诊断“金标准”,该例患者存在垂直性核上性眼肌麻痹、姿势不稳和痴呆,且影像学改变典型,为诊断支持点;但痴呆进展迅速且病情较重,无帕金森综合征和延髓麻痹表现,为不支持点。应注意与以下疾病相鉴别。(1)Creutzfeldt-Jakob病(CJD):好发于成人,无性别差异,以快速进展性痴呆、视觉障碍或小脑症状、锥体束征和(或)锥体外系症状、无动性缄默、肌阵挛为主要表现,脑电图显示典型三相波,脑脊液14-3-3蛋白阳性,扩散加权成像(DWI)可见“花边征”和基底节区高信号,明确诊断依靠脑组织活检术,该例患者临床表现部分符合,但脑脊液检查、脑电图和MRI表现不符,故不支持诊断。(2)Whipple病(WD):系肠道感染Whipple杆菌后进一步侵犯颞叶、海马、中脑和基底节,导致眼肌-咀嚼肌节律性运动、垂直性核上性眼肌麻痹、痴呆、睡眠障碍和运动障碍,不予治疗可迅速发展为进展性痴呆、无动性缄默,甚至死亡,其典型症状还包括病程中游走性关节痛、贫血、慢性腹痛和腹泻、发热、淋巴结肿大、消瘦,头部MRI可见皮质下白质和下丘长T₂信号,该例患者临床表现不支持。(3)其他以痴呆为主要表现的神经变性病:①阿尔茨海默病(AD),65岁以下病程进展迅速患者多有家族史,以早期遗忘为突出表现,垂直性核上性眼肌麻痹少见,¹⁸F-FDG PET显示颞顶叶葡萄糖低代谢,脑脊液β-淀粉样蛋白(Aβ)和tau蛋白可呈阳性,该例患者病史和辅助检查不支持。②路易体痴呆(DLB),该例患者无明显幻视,病程进行性加重,无症状波动,故不支持诊断。③皮质基底节变性,临床表现为行为异常和痴呆,运动障碍进行性加重,失用明显,有异己手综合征,锥体外系症状呈非对称性,该例患者临

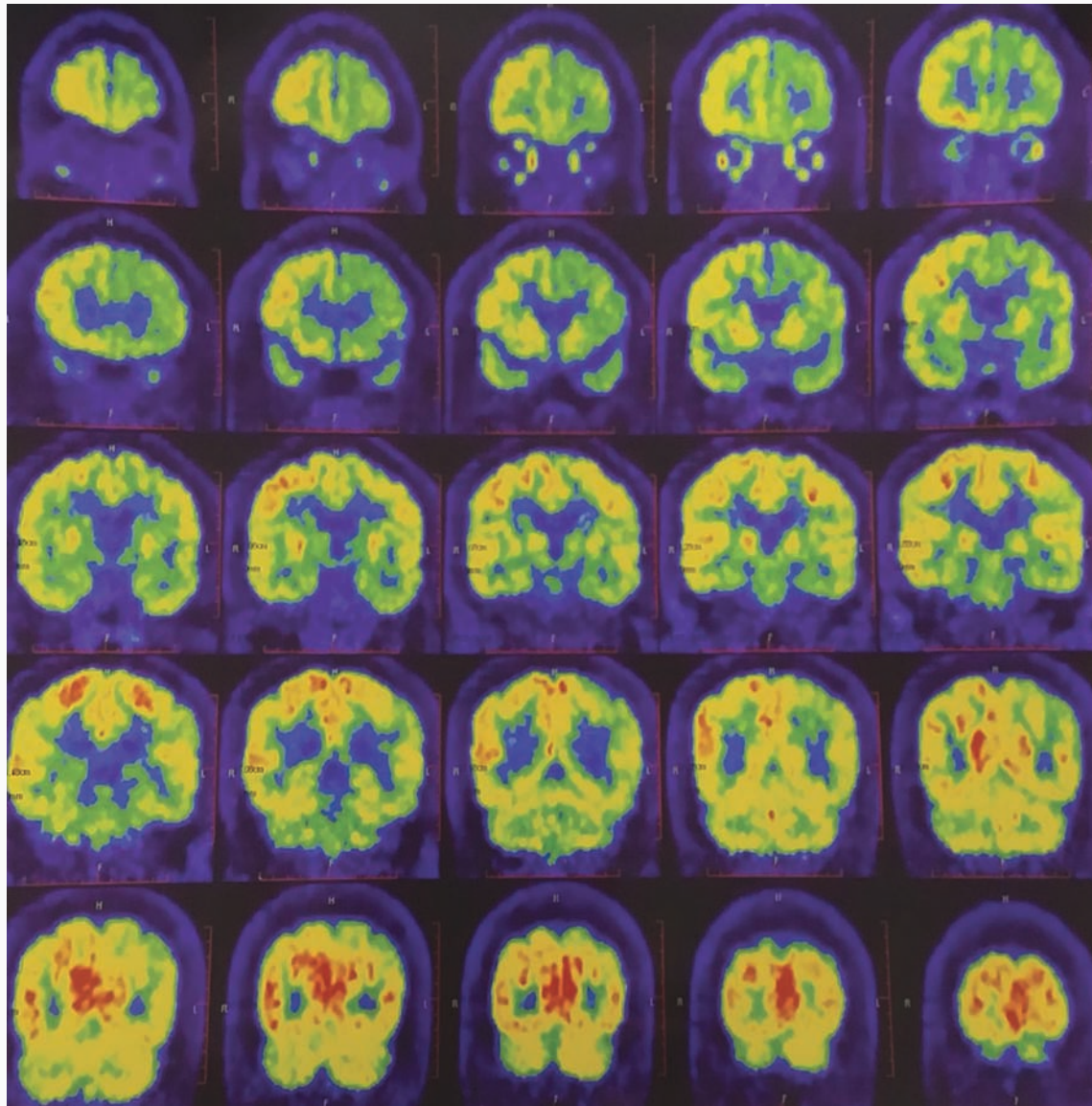


图 4 头部¹⁸F-FDG PET 显像显示, 额颞顶枕叶皮质葡萄糖代谢不均匀降低, 尤以左侧额顶叶和岛叶显著(黄色和绿色区域所示), 左侧丘脑和右侧小脑半球代谢较对侧降低(黄色和绿色区域所示)

Figure 4 Brain ¹⁸F-FDG PET showed uneven reduced glucose metabolism in frontal, temporal, parietal and occipital cortex, especially in left frontal, parietal and insular cortex (yellow and green areas indicate). Reduced glucose metabolism was found in left thalamus and right cerebellum compared with contralateral parts (yellow and green areas indicate).

床表现不支持。④亨廷顿病(HD), 有家族史, 病情缓慢加重, 除精神症状和痴呆外还表现为舞蹈样不自主动作, 情感障碍常见, 故不支持诊断。(4) 感染性疾病: 该例患者无发热和感染中毒症状, 脑膜刺激征阴性, 不支持病毒性脑炎(如 EB 病毒、巨细胞病毒、HIV 感染致脑炎), 梅毒血清学检测呈阴性, 不支持神经梅毒, 无周围神经系统受累表现且相关实验室检测呈阴性, 不支持迟发性莱姆病, 无疫苗接种史、长期应用激素史和免疫力低下病史, 且影像学不支持进行性多灶性白质脑病(PML)、真菌性脑膜炎和隐球菌性脑膜炎, 进一步完善病毒和细菌检测、抗伯氏疏螺旋体抗体、抗隐球菌抗体等均呈阴性, 可排除诊断。(5) 中枢神经系统肿瘤或副肿瘤

综合征(PNS): 影像学表现不支持胶质瘤和中枢神经系统淋巴瘤(CNSL), 副肿瘤性脑炎多累及边缘系统但无全身肿瘤证据(全身 PET-CT 未见肿瘤), 肿瘤标志物筛查和副肿瘤综合征相关抗体均呈阴性, 故不支持诊断。(6) 脑血管病: 病史和影像学均不支持原发性和继发性系统性血管炎和血管性痴呆(VaD)。(7) 中毒: 高血氨、肝肾功能衰竭、电解质紊乱, 以及一氧化碳、有机溶剂和海洛因中毒均可快速出现进展性痴呆, 但该例患者肝肾功能试验正常、无化学物品和毒物接触史、无脑白质病变影像学改变, 故不支持诊断。(8) 遗传性或代谢性疾病: 临床表现为精神异常、认知功能障碍, 进一步完善血清乳酸、血清氨、叶酸、维生素 B₁₂ 等检查均呈阴性, 该

例患者发病年龄较晚,进展相对迅速,故不支持诊断。(9)免疫性疾病:该例患者既往无甲状腺功能亢进症状,甲状腺功能试验和甲状腺抗体检测均呈阴性,影像学检查未见相关病灶,故不支持桥本脑病(HE);免疫学检测各项指标均呈阴性,血管相关检测亦未见明显异常,无头痛症状,故不支持系统性血管炎。

神经科副教授 患者中年男性,起病隐匿,逐渐进展,病程中反复跌倒、认知功能障碍进展迅速、双眼上视和下视不能、贪食。定位诊断:双眼上视、下视均不能,定位于四叠体;命名障碍、左右侧失辨认、手指失认、失写,定位于颞上回、缘上回;计算力下降、成语解释不能、TMT-A 测验差、TMT-B 测验不能完成、VFT 测验差、DSST 测验差、CDT 测验和临摹测验差、动作模仿差,提示执行功能和视空间结构能力损害,定位于额顶叶皮质和皮质下;贪食、体重增长快,是一种口部过度活动表现,与额叶、岛叶或下丘脑受累有关;Romberg 征阳性、深感觉正常,定位于小脑蚓部;双侧掌颌反射阳性,定位于皮质脑干束;Hoffmann 征阳性、腱反射亢进、双侧掌颌反射阳性,定位于皮质脊髓束和皮质核束;双手快复轮替动作差、Romberg 征阳性,不排除脑干及其小脑联系纤维受累。定性诊断:(1)神经变性病,①进行性核上性麻痹,可以表现为易跌倒、类帕金森综合征,影像学显示第三脑室扩大,该例患者影像学表现典型,但不支持点为痴呆较重,不能用单一疾病解释。②额颞叶痴呆,是早发性痴呆的常见病因,可表现为行为异常、进行性非流利性失语和语义性痴呆,额颞叶萎缩明显,执行功能减退突出,与该例患者临床症状相符,结合¹⁸F-FDG PET 显像典型改变,应予考虑,且以精神行为异常起病,故考虑行为异常型额颞叶痴呆。此类患者的行为改变较其他神经变性病更易诊断为精神障碍。该例患者 HADS-D 评分 12 分、HADS-A 评分 6 分、HAM-D 评分 12 分、HAMA 评分 10 分,尽管其情感淡漠、主动活动减少,易与重度抑郁相混淆,但仔细分析发现,HAMD 量表主要在工作兴趣和、迟缓、自知力、能力减退感方面评分减少,HAMA 量表主要在认知功能障碍、生殖泌尿系统症状、自主神经系统症状方面评分减少,而患者并无明显抑郁或焦虑症状、对自身病情毫无担忧、食欲佳、无自卑感、无负罪感、无自杀念头、无坐立不安、无入睡困难、无胆怯或惊恐表现,其工作和生活能力下降、动作迟缓、生殖泌尿系统症状可以原发病解释。③阿尔茨海默病,多于 60 岁后发病,早发型阿尔茨海默病多有家族史,早期出现理解力下降、情景记忆障碍、找词困难、词汇贫乏,影像学表现为额叶和边缘系统萎缩,该例患者早期不以记忆障碍为突出表现,理解力尚可,且头部¹⁸F-FDG PET 显像不支持诊断。④路易体痴呆,病理改变为铁离子沉积于壳核和尾状核,临床突出表现为帕金森综合征,该例患者症状波动不明显,无锥体外系症状,无明显幻觉,故不支持诊断。⑤帕金森病痴呆(PDD),该例患者表现为皮质下痴呆,无帕金森病经过,暂不予考虑。(2)感染性疾病,①Creutzfeldt-Jakob 病,多呈亚急性起病,可见肌阵挛,脑电图表现为三相波,该例患者无

肌阵挛表现且小脑症状不明显,眼球活动障碍,结合脑脊液 14-3-3 蛋白阴性和基因检测阴性可以排除诊断。②亚急性硬化性全脑炎(SSEP),通常于麻疹后出现进展性痴呆,脑电图异常,该例患者无麻疹病史且影像学表现亦不支持诊断。③麻痹性痴呆,梅毒血清学和脑脊液检测均呈阴性,可排除诊断。④病毒性脑炎,该例患者无发热,脑膜刺激征阴性,影像学未见颞叶出血等改变,故不支持诊断。(3)代谢性疾病,①Wernicke 脑病(WE),维生素 B₁ 缺乏可造成认知功能减退,该例患者无长期大量饮酒史和营养不良病史,故不支持诊断。②脑桥中央髓鞘溶解症(CPM),一般有电解质紊乱致快速补钾史,且临床症状与该例患者不符,可排除诊断。③低血糖性痴呆,该例患者实验室检查血糖正常,可排除诊断。④其他,如桥本脑病、肝肾功能衰竭、尿毒症、血清氨增高等,完善相关检查均不支持诊断。(4)系统性血管病,如系统性红斑狼疮(SLE)、干燥综合征(SS)、神经白塞综合征(NBS)等亦可表现为痴呆,该例患者免疫学检测不支持诊断。(5)脑血管病,如淀粉样脑血管病(CAA)、常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下脑梗死和白质脑病(CADASIL)、Binswanger 病(BD)、脑小血管病性痴呆,结合影像学表现均不支持诊断。(6)中毒,如铅、汞、一氧化碳中毒等,该例患者否认化学物品和毒物接触史,进一步完善毒物筛查呈阴性,可排除诊断。(7)中枢神经系统肿瘤和副肿瘤综合征,可累及边缘系统,临床突出表现为精神行为异常,进一步完善肿瘤标志物筛查均呈阴性,故不支持诊断。(8)自身免疫性脑炎,表现为发热、头痛,尤以精神行为异常突出,与该例患者临床症状不符,进一步完善相关抗体检测均呈阴性,可排除诊断。

神经科教授 患者病程中相继出现的核心症状包括隐匿起病、逐渐进展、自知力缺失、情感淡漠、懒惰、社交能力减退、反复跌倒等,以及客观体征包括卫生习惯变差、思维不灵活、注意力不集中、大小便障碍、运动障碍(向后跌倒)、眼球垂直活动受限、假性延髓麻痹、锥体外系体征等;结合病史、体格检查、实验室检查、神经心理学测验,以及头部 MRI 显示的以额颞叶为主的脑萎缩、中脑“蜂鸟征”、中脑/脑桥比值 < 1/2,¹⁸F-FDG PET 显示左侧额颞叶和岛叶不对称性葡萄糖代谢降低,除外其他诊断,目前临床考虑行为异常型额颞叶痴呆合并进行性核上性麻痹,属 tau 蛋白病。治疗上继续服用美金刚,积极康复治疗,定期门诊随访。

讨 论

进行性核上性麻痹(PSP)亦称 Steele-Richardson-Olszewski 综合征,是目前公认的一种并非常见、亦非罕见的非典型性帕金森综合征。进行性核上性麻痹特征性表现为进行性核上性眼肌麻痹、步态异常、姿势不稳、构音障碍、吞咽困难、肌强直,以及额叶认知功能障碍和睡眠障碍,其典型特征包括垂直性核上性凝视麻痹、姿势不稳伴无法解释的跌倒。病理学特征包括神经元缺失、神经原纤维缠结(NFTs),以及主要发生于基底神经节、小脑、脑干和大脑皮质的程度

较轻的神经胶质增生^[1]。1996 年,美国国立神经病学与卒中研究所-国际进行性核上性麻痹协会(NINDS-SPSP)提出进行性核上性麻痹的诊断标准^[2],明确可能(possible)、很可能(probable)和确诊(definite)进行性核上性麻痹的必备纳入标准,以及必备排除标准和支持标准。该例患者符合必备纳入标准中的拟诊标准,即逐渐进展性疾病;40 岁或 40 岁以后发病;发病第 1 年内出现垂直性(向上或向下凝视)核上性眼肌麻痹和显著的姿势不稳伴跌倒^[2]。入院后临床评估和相关检查无必备排除标准中列出的、可解释上述症状的其他疾病证据。此外,该例患者头部 MRI 证实中脑萎缩,呈经典“蜂鸟征”和“鼠耳征”,即正中矢状位可见中脑被盖区明显萎缩形成“蜂鸟”形或“企鹅”形轮廓,以及横断面 T₂WI 可见中脑前后径变小、导水管扩张、四叠体池扩大,呈现“鼠耳”状改变,二者均系中脑明显萎缩、脑桥相对保留所致^[3]。¹⁸F-FDG PET 显示中脑葡萄糖代谢降低是进行性多灶性白质脑病的最早征象,此后,随着疾病进展,尾状核、壳核和前额叶皮质代谢降低^[4],该例患者¹⁸F-FDG PET 显像符合中脑、尾状核、壳核葡萄糖代谢降低,而前额叶出现以左侧显著的不对称性代谢降低。

目前已经明确的进行性核上性麻痹至少有 6 种临床表型^[5],包括 Richardson 综合征(RS)型即经典型、帕金森综合征为主型(PSP-P 型)、纯运动不能伴冻结步态型(PSP-PAGF 型)、进行性非流利性失语型(PSP-PNFA 型)、小脑共济失调型(PSP-C 型)、皮质基底节综合征型(PSP-CBS 型)。RS 型的最常见首发特征是导致跌倒的步态异常,进行性核上性眼肌瘫痪或麻痹是该病特征性表现(故由此得名),其他常见症状与体征为构音障碍、吞咽困难、假性延髓麻痹、肌强直、额叶认知功能障碍和睡眠障碍。PSP-P 型特征性表现为非对称性起病的肢体症状、震颤,以及左旋多巴治疗初始反应为中度。与 RS 型相比,PSP-P 型跌倒和认知功能障碍出现较晚。PSP-PAGF 型临床特征为早期(发病初始或发病 1 年内)步态冻结、运动迟缓,可伴明显口语和书写障碍,不伴震颤、肌强直、痴呆或眼球活动障碍。与 RS 型相比,PSP-PAGF 型跌倒出现较晚。PSP-PNFA 型主要表现为自发言语欠流利、发音错误和语法缺失,影像学以前额叶萎缩为主、无明显中脑萎缩。PSP-C 型以小脑共济失调为首发和突出症状。PSP-CBS 型主要表现为进行性不对称性肢体肌张力失常和动作迟缓、复合感觉缺失、肌阵挛、观念运动性失用和异己肢现象,通常左旋多巴治疗无效。该例患者临床表现部分符合 RS 型的姿势不稳伴跌倒、垂直性核上性眼肌麻痹和认知功能障碍,但该例患者首发症状为精神行为异常,此后出现导致跌倒的步态异常,但构音障碍、吞咽困难、假性延髓麻痹等症状缺失,认知功能障碍突出且程度较重,与 RS 征型不符。

额颞叶变性(FTLD)是以局限性额颞叶变性为特征的非阿尔茨海默病型变性痴呆,占早老性痴呆的 12.0%~14.7%^[6]。额颞叶变性临床表现为额颞叶痴呆,是一组以进行性精神行为异常、执行功能障碍和言语障碍为主要特征的

痴呆症候群,其病理学特征为选择性额叶和(或)颞叶进行性萎缩。主要分为 3 种亚型,即行为异常型额颞叶痴呆(bvFTD)、进行性非流利性失语和语义性痴呆^[7],后两者又统称为原发性进行性失语(PPA)。额颞叶变性可以合并进行性核上性麻痹、皮质基底节变性或相关运动神经元病、肌萎缩侧索硬化症(ALS)等退行性运动障碍,并且成为其特殊亚型^[8]。

额颞叶变性的诊断主要依据临床评估;影像学检查用以辅助诊断或排除其他疾病;神经心理学测验有助于认知功能评价,但不具有诊断意义;其他实验室检查常用于排除可能的、可逆的、认知功能障碍的协同因素或病因。额颞叶变性患者临床表现为人格改变并缺乏自知力,可能以一种不同于发病前的行为方式违反社会规范,他们的礼仪观念似乎改变,可能出现不合时宜的冒犯性言论和行为,个人卫生方面亦可能受到影响,可能失去自控能力在不合适的地方大小便,严重者可能做出反社会甚至犯罪行为。此类患者可出现刻板行为或仪式化行为,如坚持吃相同的食物,反复使用某一“标语”式语句,不断囤积、计数和踱步。饮食模式常改变为暴食,可能会大吃大喝或发展为暴饮暴食。情感迟钝和缺乏移情可能被认为更加以自我为中心,不关心家人和朋友,以及“冷酷”,事实上他们可能难以识别他人的情感表达^[9]。不知变通地坚持惯例,同样也无法适应新环境或无法理解他人观点,也可表现为注意力涣散且不连贯,执拗行为,反复使用和再使用他们视线范围内的物品,尽管这些物品与当时的场合并无关系。此外,有些患者还表现出利用行为^[10]。一般而言,异常社会行为、进食异常、刻板行为、运动不能和(或)情感淡漠,以及不伴明显记忆障碍或视空间结构能力障碍,对额颞叶变性的诊断具有高特异度(接近 99%)和中度灵敏度(80%~85%)^[11]。头部 MRI 显示,80%的行为异常型额颞叶痴呆患者左侧眶额回和尾状核萎缩,95%患者左侧岛叶萎缩;¹⁸F-FDG PET 显像显示,85%的行为异常型额颞叶痴呆患者左侧尾状核葡萄糖代谢降低^[12]。该例患者以强迫借钱行为为首发,逐渐出现情感淡漠、痴呆、懒惰、社交能力低下等,MRI 显示额颞叶萎缩,¹⁸F-FDG PET 显像显示,非对称性额颞顶枕叶和岛叶皮质葡萄糖代谢不均匀降低,尤以左侧额顶叶和岛叶显著,执行功能障碍(TMT 测验、VFT 测验、DSST 测验差)、日常生活活动能力障碍,故支持行为异常型额颞叶痴呆的诊断^[13]。该例患者表现为少见的进行性核上性麻痹合并行为异常型额颞叶痴呆。研究显示,进行性核上性麻痹患者出现精神行为异常不仅是疾病进展的必然结果,也很可能是新的亚型——进行性核上性眼肌麻痹合并额颞叶痴呆型(PSP-FTD 型)^[14]。而原发性进行性失语临床突出表现为进行性失语,出现行为异常前失语为唯一症状且症状持续 2 年以上,故不支持原发性进行性失语的诊断。

目前,尚无有效治疗方法可以改变进行性核上性麻痹和行为异常型额颞叶痴呆的自然病程,胆碱酯酶抑制剂和美金刚对行为异常型额颞叶痴呆的治疗无明确效果,选择性 5-羟

色胺再摄取抑制剂(SSRI)可能对行为异常型额颞叶痴呆的精神症状有效。进行性核上性麻痹的中位死亡时间为明确诊断后 6~12 年,大部分患者自症状出现后 3 或 4 年内进展至生活不能自理、生活质量显著下降^[15];合并行为异常型额颞叶痴呆的患者生存期尚待进一步随访研究。应早期诊断并采用数种非药物和药物治疗以及联合多学科治疗。

参 考 文 献

- [1] Liu YM, Li JZ. Research on progressive supranuclear palsy. Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi, 2011, 11:22-26. [刘艺鸣, 李佳珍. 进行性核上性麻痹研究进展. 中国现代神经疾病杂志, 2011, 11:22-26.]
- [2] Litvan I, Agid Y, Calne D, Campbell G, Dubois B, Duvoisin RC, Goetz CG, Golbe LI, Grafman J, Growdon JH, Hallett M, Jankovic J, Quinn NP, Tolosa E, Zee DS. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. Neurology, 1996, 47:1-9.
- [3] Stamelou M, Knake S, Oertel WH, Höglinger GU. Magnetic resonance imaging in progressive supranuclear palsy. J Neurol, 2011, 258:549-558.
- [4] Mishina M, Ishii K, Mitani K, Ohyama M, Yamazaki M, Ishiwata K, Senda M, Kobayashi S, Kitamura S, Katayama Y. Midbrain hypometabolism as early diagnostic sign for progressive supranuclear palsy. Acta Neurol Scand, 2004, 110: 128-135.
- [5] Barsottini OG, Felício AC, Aquino CC, Pedroso JL. Progressive supranuclear palsy: new concepts. Arq Neuropsiquiatr, 2010, 68: 938-946.
- [6] Ikeda M, Ishikawa T, Tanabe H. Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration. Dement Geriatr Cogn Disord, 2004, 17:265-268.
- [7] Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, Cairns NJ, Alafuzoff I, Kril J, Kovacs GG, Ghetti B, Halliday G, Holm IE, Ince PG, Kamphorst W, Revesz T, Rozemuller AJ, Kumar - Singh S, Akiyama H, Baborie A, Spina S, Dickson DW, Trojanowski JQ, Mann DM. Nomenclature for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: consensus recommendations. Acta Neuropathol, 2009, 117:15-18.
- [8] Writing Group of Expert Consensus for Frontotemporal Lobar Degeneration, Geriatric Neurology Study Group, Geriatric Branch of Chinese Medical Association. Expert consensus for treatment of frontotemporal lobar degeneration. Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi, 2014, 47:351-355. [中华医学会老年医学分会老年神经病学组额颞叶变性专家共识撰写组. 额颞叶变性专家共识. 中华神经科杂志, 2014, 47:351-355.]
- [9] Kipps CM, Nestor PJ, Acosta-Cabrero J, Arnold R, Hodges JR. Understanding social dysfunction in the behavioural variant of frontotemporal dementia: the role of emotion and sarcasm processing. Brain, 2009, 132(Pt 3):592-603.
- [10] Ghosh A, Dutt A. Utilisation behaviour in frontotemporal dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010, 81:154-156.
- [11] Kertesz A, Blair M, McMonagle P, Munoz DG. The diagnosis and course of frontotemporal dementia. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2007, 21:155-163.
- [12] Buhour MS, Doody F, Laisney M, Pitel AL, de La Sayette V, Viader F, Eustache F, Desgranges B. Pathophysiology of the behavioral variant of frontotemporal lobar degeneration: a study combining MRI and FDG - PET. Brain Imaging Behav, 2016. [Epub ahead of print]
- [13] Piguet O, Hornberger M, Shelley BP, Kipps CM, Hodges JR. Sensitivity of current criteria for the diagnosis of behavioral variant frontotemporal dementia. Neurology, 2009, 72:732-737.
- [14] Kobylecki C, Jones M, Thompson JC, Richardson AM, Neary D, Mann DM, Snowden JS, Gerhard A. Cognitive - behavioural features of progressive supranuclear palsy syndrome overlap with frontotemporal dementia. J Neurol, 2015, 262:916-922.
- [15] Winter Y, Spottke AE, Stamelou M, Cabanel N, Eggert K, Höglinger GU, Sixel - Doering F, Herting B, Klockgether T, Reichmann H, Oertel WH, Dodel R. Health-related quality of life in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. Neurodegener Dis, 2011, 8:438-446.

(收稿日期:2016-06-24)

中华医学会神经外科学分会第 15 次学术会议通知

由中华医学会和中华医学会神经外科学分会主办,甘肃省医学会神经外科学分会和兰州大学第二医院共同承办的中华医学会神经外科学分会第 15 次学术会议拟定于 2016 年 9 月 8-10 日在甘肃省兰州市举行。届时将邀请国内外神经外科领域专家进行专题报告,并分享神经外科在基础、临床等诸多领域取得的进展和成就。大会将秉承老一辈神经外科专家开创的优良传统,对神经外科领域的热点问题进行深入讨论和经验交流,进一步搭建国际和国内神经外科学术交流平台,鼓励青年医师积极参与互动和交流,增进区域间合作交流,进一步提高我国神经外科领域的研究及诊断与治疗水平。

1. 征文内容 脑肿瘤、脑血管病、颅脑创伤、功能神经外科、脊柱脊髓疾病、神经介入、神经内镜、小儿神经外科、神经重症、神经电生理学、护理、转化医学等基础与临床研究。

2. 征文要求 尚未在国内外公开发表的论文摘要 1 份,字数 800 字左右,请按照目的、方法、结果、结论四部分格式书写。并于文题下注明作者、工作单位、邮政编码、通讯作者及其联系方式 and Email 地址。

3. 投稿方式 会议仅接收网络投稿,请登录会议网站 2016cns.medmeeting.org,进行在线注册并投稿。

4. 联系方式 北京市东城区东四西大街 42 号中华医学会学术会务部。邮政编码:100710。联系电话:(010)85158148, 89292552 转 811, 18612976547。Email: cnsmeeting@126.com, 10075882@qq.com。详情请登录会议官方网站 2016cns.medmeeting.org。