

进行性皮质下胶质细胞增生症:不应忽视的神经变性痴呆

冯枫 张海峰 王鲁宁

【摘要】 进行性皮质下胶质细胞增生症是临床少见的神经变性痴呆,病理学特点主要是额叶、颞叶等部位星形胶质细胞增生;临床表现为人格改变、进行性痴呆、构音障碍和肌阵挛等;头部MRI可见与神经胶质增生相关的T₂WI高信号。由于临床表现和辅助检查缺乏特异性,明确诊断主要依靠尸体解剖。神经影像学与特征性病理改变相结合必将为进行性皮质下胶质细胞增生症的生前诊断带来希望。

【关键词】 痴呆; 神经变性疾病; 神经胶质增生; 综述

Progressive subcortical gliosis: neurodegenerative dementia should not be ignored

FENG Feng, ZHANG Hai-feng, WANG Lu-ning

Department of Neurology, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: WANG Lu-ning (Email: lnw_301@163.com)

【Abstract】 Progressive subcortical gliosis (PSG) is a rare neurodegenerative dementia, which is characterized of astrocytic proliferation in the frontal and temporal lobe. Clinical symptoms of PSG include personality changes, progressive dementia, dysarthria, myoclonia, etc. Brain MRI shows T₂WI hyperintense, which is related to astrocytic hyperplasia. Due to poor specification both in clinical manifestation and examination, the definite diagnosis of PSG mainly depends on the result of autopsy. The combination of neuroimage and pathology will definitely give hope to build the diagnosis of PSG while patient is living.

【Key words】 Dementia; Neurodegenerative diseases; Gliosis; Review

This study was supported by Special Scientific Research on Health Care of Chinese PLA General Hospital (No. 15BJZ38).

随着人口老龄化的日益突出,发生于老年期的痴呆发病率逐年增加,主要包括阿尔茨海默病(AD)、路易体痴呆(DLB)、额颞叶痴呆(FTD)和皮质基底节变性(CBD)等,以及嗜银颗粒病(AGD)和进行性皮质下胶质细胞增生症(PSG)等少见神经变性痴呆,增加重视和提高认识有助于鉴别诊断和治疗。本文拟对进行性皮质下胶质细胞增生症的病因和发病机制、组织病理学特点及临床表现进行简要综述。

一、概述

进行性皮质下胶质细胞增生症最早于1949年由Neumann^[1]描述,共报告7例明显额颞叶萎缩患

者,病理改变与Pick病相似,但其中3例以皮质下显著胶质纤维增生为特征,而皮质损害不明显,且无Pick细胞和Pick小体。1967年,Neumann和Cohn^[2]又报告4例痴呆患者,其皮质下白质可见不伴髓鞘脱失的星形胶质细胞增生,基底节、丘脑、脑干灰质和脊髓腹侧亦可见明显的星形胶质细胞增生,同时缺乏阿尔茨海默病或Pick病生物学标志物。目前认为,进行性皮质下胶质细胞增生症是一组具有特征性临床病理学特点的疾病,尚待明确定义。

二、病因及发病机制

目前,进行性皮质下胶质细胞增生症的病因和发病机制尚不明确,多呈散发,亦有家族性的报道。Lanska等^[3]报告2个家系共7例进行性皮质下胶质细胞增生症患者,呈常染色体显性遗传。Goedert等^[4]研究显示,进行性皮质下胶质细胞增生症tau基因突变可以引起4倍折叠的可溶性tau蛋白过表达,导致大量神经元和神经胶质内出现tau蛋白。17q21~q22相关性进行性皮质下胶质细胞增

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2017.08.012

基金项目:解放军总医院保健专项科研课题(项目编号:15BJZ38)

作者单位:100853 北京,解放军总医院南楼神经内科

通讯作者:王鲁宁(Email:lnw_301@163.com)

生症(PSG1型)家系和表现为其他非典型痴呆的家系均属第17号染色体相关性额颞叶痴呆和帕金森病范畴^[5-6],部分存在*tau*基因突变^[7]。进行性皮质下胶质细胞增生症还与朊蛋白(PrP)沉积相关。1995年,Petersen等^[5]报告1个家系2例进行性皮质下胶质细胞增生症患者可见散发性大脑皮质朊蛋白,以及2个家系5例进行性皮质下胶质细胞增生症患者中4例可见蛋白酶抑制性朊蛋白片段。Will等^[8]于1988年报告1例临床表现相似并经病理学证实的进行性皮质下胶质细胞增生症患者;1995年,Revesz等^[9]对该例患者进行免疫组织化学染色,发现小脑颗粒细胞层神经毡存在朊蛋白阳性沉积物。

三、组织病理学特征

进行性皮质下胶质细胞增生症主要表现为不同程度对称性脑萎缩,以额叶和颞叶白质受累为主,少数累及顶叶或枕叶^[1-2,10]。

典型组织学形态为纤维型星形胶质细胞增生,大脑皮质IV层、灰白质交界区短皮质联络纤维(U纤维)和软脑膜下皮质最易受累。神经胶质增生主要发生于额叶、颞叶,尤其是扣带回和岛叶下灰白质交界区;增生部位髓鞘脱失不显著。大脑皮质神经胶质增生与该区域神经元缺失不成比例。部分大脑皮质II~III层存在不同程度层状海绵样变性,呈局灶性,较少累及大脑皮质深层、基底节、脑干和小脑。这种海绵样变性通常见于疾病晚期,与阿尔茨海默病和Pick病相似,而与亚急性海绵状脑病(SSE)不同^[10-12]。

现有的染色方法未发现进行性皮质下胶质细胞增生症患者脑组织存在神经元和(或)胶质细胞骨架异常。少数患者可见“气球”样神经元。部分家族性进行性皮质下胶质细胞增生症患者脑组织可见*tau*蛋白阳性神经元和胶质细胞变性,如大脑皮质可见少量*tau*蛋白阳性“气球”样神经元;软脑膜下皮质、额颞叶白质、基底节、黑质等部位可见*tau*蛋白阳性“洋葱”状星形胶质细胞和含“线圈”样小体的少突胶质细胞^[3-5,13]。

组织病理学方面,应注意与Pick病相鉴别,二者均以额颞叶病变为主,但进行性皮质下胶质细胞增生症无“刀背”样界限清晰的脑萎缩,而以皮质下灰白质交界区(U纤维区)和大脑皮质浅层进行性神经胶质增生为主要特点,且大脑皮质神经元变性和缺失较轻微,无Pick细胞和Pick小体,“气球”样神经元少见;还应注意与原发丘脑变性相鉴别^[12],

主要表现为丘脑神经元缺失伴大量神经胶质增生,以及大脑皮质、皮质下白质、基底节和脑干神经核团继发性神经胶质增生,进行性皮质下胶质细胞增生症也可见丘脑神经元缺失和神经胶质增生,但不累及丘脑放射联络纤维,不伴上述纤维髓鞘缺失和变性^[11]。

四、临床表现

进行性皮质下胶质细胞增生症根据发病年龄可以分为早发型和晚发型,临床表现各有特点。

1. 早发型进行性皮质下胶质细胞增生症 首发症状通常发生于40或50岁,家族性早发型进行性皮质下胶质细胞增生症患者可提早至30余岁,呈慢性或亚急性发病,病程缓慢进展,无缓解期。最初表现为人格改变,社会功能减退,常有脱抑制和精神症状,亦可有记忆障碍或抑郁症状;此后出现进行性痴呆,词语固定,语言输出减少,模仿语言或Klüver-Bucy综合征;晚期可以出现严重痴呆、缄默、吞咽困难和锥体外系症状^[3]。

2. 晚发型进行性皮质下胶质细胞增生症 通常于60岁或以后发病,临床表现多样,有时难以与阿尔茨海默病或Pick病相鉴别。Lanska等^[14]报告2例散发性晚发型进行性皮质下胶质细胞增生症患者,发病年龄65和78岁,均符合美国国立神经病学、语言障碍和卒中研究所-阿尔茨海默病及相关疾病协会(NINCDS-ADRDA)很可能(probable)阿尔茨海默病诊断标准,以及总结文献报道的6例晚发型进行性皮质下胶质细胞增生症患者,均无家族史,临床表现类似Creutzfeldt-Jakob病(CJD)、血管性痴呆(VaD)或Pick病。部分患者还可以表现为构音障碍和多种形式的肌阵挛等局灶性神经系统症状。Bergmann等^[11]报告1例79岁发病的进行性皮质下胶质细胞增生症患者,表现为广泛性左下肢动作性肌阵挛,逐渐进展为左侧部分性癫痫持续状态(SE),并出现痴呆。部分患者亦与进行性核上性麻痹(PSP)相似。Will等^[8]报告1例临床诊断为进行性核上性麻痹患者,组织病理学可见广泛性皮质和皮质下神经胶质增生,最终经病理学证实为进行性皮质下胶质细胞增生症。

3. 辅助检查 脑电图可见广泛性慢波改变,局部可见尖波或痫样放电。有文献报道,经病理学证实的进行性皮质下胶质细胞增生症患者头部MRI可见与神经胶质增生相对应的T₂WI高信号^[15]。部分表现为额颞叶萎缩,¹⁸F-脱氧葡萄糖(¹⁸F-FDG)PET

或SPECT显像显示额颞叶代谢降低^[16]。

4. 转归与预后 散发性晚发型进行性皮质下胶质细胞增生症患者生存期为6个月至5年,平均3.50年;而家族性早发型进行性皮质下胶质细胞增生症患者生存期为10年或更长,推测可能与发病年龄本身的生存预期存在差异有关^[14]。疾病晚期多出现严重痴呆,最终死于肺部感染等并发症^[14]。

综上所述,进行性皮质下胶质细胞增生症临床表现和辅助检查均缺乏特异性,明确诊断主要依靠尸体解剖,故生前诊断困难,然而,影像学改变对明确诊断有一定提示意义,如T₂WI高信号可能与神经胶质增生相关^[15]。如果将神经影像学与特征性病理改变相结合,并深入探讨,必将为进行性皮质下胶质细胞增生症的生前诊断带来希望。

参 考 文 献

- [1] Neumann MA. Pick's disease. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1949, 8:255-282.
- [2] Neumann MA, Cohn R. Progressive subcortical gliosis, a rare form of presenile dementia. *Brain*, 1967, 90:405-418.
- [3] Lanska DJ, Currier RD, Cohen M, Gambetti P, Smith EE, Bebin J, Jackson JF, Whitehouse PJ, Markesbery WR. Familial progressive subcortical gliosis. *Neurology*, 1994, 44:1633-1643.
- [4] Goedert M, Spillantini MG, Crowther RA, Chen SG, Parchi P, Tabaton M, Lanska DJ, Markesbery WR, Wilhelmsen KC, Dickson DW, Petersen RB, Gambetti P. Tau gene mutation in familial progressive subcortical gliosis. *Nat Med*, 1999, 5:454-457.
- [5] Petersen RB, Tabaton M, Chen SG, Monari L, Richardson SL, Lynch T, Manetto V, Lanska DJ, Markesbery WR, Currier RD, Autilio - Gambetti L, Wilhelmsen KC, Gambetti P. Familial progressive subcortical gliosis: presence of prions and linkage to chromosome 17. *Neurology*, 1995, 45:1062-1067.
- [6] Foster NL, Wilhelmsen K, Sima AA, Jones MZ, D'Amato CJ, Gilman S. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a consensus conference. Conference Participants. *Ann Neurol*, 1997, 41:706-715.
- [7] Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, Nemens E, Garruto RM, Anderson L, Andreadis A, Wiederholt WC, Raskind M, Schellenberg GD. Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. *Ann Neurol*, 1998, 43:815-825.
- [8] Will RG, Lees AJ, Gibb W, Barnard RO. A case of progressive subcortical gliosis presenting clinically as Steele - Richardson - Olszewski syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1988, 51: 1224-1227.
- [9] Revesz T, Daniel SE, Lees AJ, Will RG. A case of progressive subcortical gliosis associated with deposition of abnormal prion protein (PrP). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995, 58:759-760.
- [10] Mitsuyama Y, Itoi K. Autopsy case of progressive subcortical gliosis. *No To Shinkei*, 1976, 28:761-767.
- [11] Bergmann M, Gullotta F, Weitbrecht WU. Progressive subcortical gliosis. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 1991, 59:28-334.
- [12] Verity MA, Wechsler AF. Progressive subcortical gliosis of Neumann: a clinicopathologic study of two cases with review. *Arch Gerontol Geriatr*, 1987, 6:245-261.
- [13] Seth L, Herbert B, James I, Arie P. Greenfield's neuropathology. 9th ed. Florida: CRC Press, 2015: 917.
- [14] Lanska DJ, Markesbery WR, Cochran E, Bennett D, Lanska MJ, Cohen M. Late - onset sporadic progressive subcortical gliosis. *J Neurol Sci*, 1998, 157:143-147.
- [15] Vermersch P, Daems - Monpeurt C, Parent M, Pruvo JP, Delacourte A, Petit H. Subcortical dementia of the Neumann type: contribution of diagnostic imaging. *Rev Neurol (Paris)*, 1994, 150:354-358.
- [16] Foster NL, Gilman S, Berent S, Sima AA, D'Amato C, Koeppe RA, Hicks SP. Progressive subcortical gliosis and progressive supranuclear palsy can have similar clinical and PET abnormalities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55:707-713.

(收稿日期:2017-06-27)

第八届世界华人神经外科学术大会征文通知

由世界华人神经外科协会、北京市神经外科研究所和北京王忠诚医学基金会联合主办,江西省医学会神经外科学分会和南昌大学第一附属医院承办的第八届世界华人神经外科学术大会拟定于2018年5月11-13日在江西省南昌市召开。大会自2004年举办以来,每两年一届,已成功举办7届,成为世界华人神经外科规模最大、水平最高的盛会。欢迎全国神经外科同道积极参会,踊跃投稿。

1. 征文内容 中枢神经系统肿瘤、脑血管病、颅脑创伤、神经外科重症管理、功能神经外科、脊柱脊髓疾病、小儿神经外科、先天性疾病、神经介入、神经内镜、护理、基础研究(含转化医学)等基础与临床研究。

2. 征文要求 具有一定创新性、科学性,尚未在国内外公开发表的论文摘要1份,字数800~1000字,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和通讯作者姓名、单位(含科室)、联系方式、邮政编码、Email和基金资助项目。

3. 投稿方式 (1)网络投稿途径:请登录会议官方网站 icfns.cnming.com 在线注册并投稿。(2)Email投稿:请发送至 master@icfns.com。

4. 截稿日期 2018年2月28日。

5. 联系方式 联系人:何乐,汪阳,郑苏月。联系电话:(010)67022886和67028663,13970966877,18507915590。详情请登录会议官方网址 <http://icfns.cnming.com>。