

DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2024.03.023

以肢体抖动为首发症状的神经元核内包涵体病 1 例及文献复习

杨君¹ 颜辉² 张丽曼³ 李新铎² 张国荣¹

(¹ 济宁医学院附属医院神经内科; ² 济宁医学院附属医院神经功能检查室; ³ 济宁医学院附属医院病理科, 济宁 272000)

摘要 **目的** 分析神经元核内包涵体病(NIID)的临床特点、影像学及皮肤病理特征,提高临床医生对该病的认识,减少误诊漏诊。**方法** 回顾性分析我院 1 例确诊的 NIID 患者的临床资料及症状治过程,并结合文献进行分析及总结。**结果** 本例患者老年男性,以左上肢肢体抖动起病,初步诊断“帕金森病”,给予多巴丝肼药物治疗后症状无明显缓解,后逐渐出现头晕、步态不稳,再次就诊于我院,完善颅脑 MRI 提示 DWI 像可见额顶叶皮髓质高信号,考虑 NIID 可能,进一步完善皮肤活检及基因检测最终明确诊断。**结论** NIID 临床罕见,临床表现具有高度异质性,易漏诊误诊,对不明原因的肢体抖动,应尽早完善影像学检查,必要时需结合皮肤病理检查,明确诊断。

关键词 神经元核内包涵体病;肢体抖动;临床表现异质性

中图分类号:R742 **文献标识码**:A **文章编号**:1000-9760(2024)06-265-04

Limb shaking as the first symptom in neuronal inclusion body disease: a report of one case and literature review

YANG Jun¹, YAN Hui², ZHANG Liman³, LI Xinci², ZHANG Guorong¹

(¹ Department of Neurology, Affiliated Hospital of Jining Medical University;

² Department of Neurological Function Examination, Affiliated Hospital of Jining Medical University;

³ Department of pathology, Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining 272000, China)

Abstract: Objective Analyze the clinical, imaging and cutaneous pathological features of neuronal intranuclear inclusion body disease (NIID), improve understanding of NIID and reduce misdiagnosis and missed diagnosis for clinicians. **Methods** The clinical data, diagnosis and treatment process of the patient with NIID in our hospital were retrospectively analyzed, combined with literature analysis. **Results** The patient was initially diagnosed as Parkinson's disease due to limb trembling in the left upper limb. After the treatment with dopamazid, there was no obvious relief, and then he felt dizziness and walking instability gradually. Brain MRI showed high signal on DWI image. NIID was finally diagnosed by skin biopsy and genetic testing. **Conclusion** NIID is rare and highly heterogeneous. Imaging examination should be improved as soon as possible for definite diagnosis of unexplained limb shaking.

Keywords: Neuronal inclusion body disease; Limb shaking; Heterogeneity of clinical manifestations

神经元核内包涵体病 (neuronal intranuclear inclusion disease, NIID) 是一种临床罕见、以中枢和周围神经系统神经元细胞核内嗜酸性透明包涵体形成为特征的慢性进展性神经变性疾病^[1]。NIID 发病机制尚不明确,临床表现具有高度异质性,常

以痴呆或肢体无力为早期症状,然而临床上有一部分的患者以少见的临床表现起病,容易造成漏诊、误诊。本文对 1 例 2 次就诊于济宁医学院附属医院 (我院),以左上肢肢体抖动为首发症状,完善影像学及病理检查,最终明确诊断 NIID 患者的临床资料报道如下,并结合相关文献探讨该病的临床特点及误诊原因,旨在提高神经内科医生对 NIID

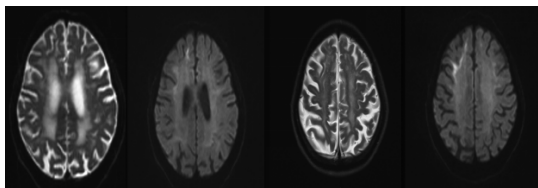
[基金项目] 山东省自然科学基金青年项目 (ZR2020QH110)

[通信作者] 张国荣, E-mail: rongrong.2.14@163.com

的认识及诊治能力。

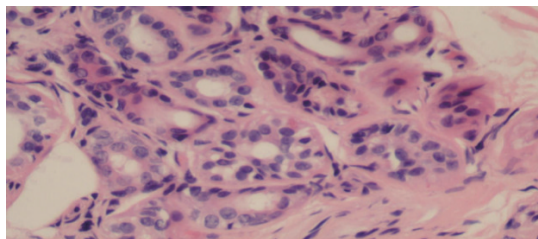
1 临床资料

患者男性,64 岁,农民,主因“左上肢抖动 1 年余,头晕 1 月”于 2021 年 6 月 24 日入住我院神经内科。既往否认高血压、糖尿病、冠心病病史;烟酒已戒多年,父母均已故,无家族遗传性疾病史。患者 1 年多前无明显原因出现左上肢不自主抖动,静止时明显,每次持续时间 8~10min,能自行缓解消失,症状反复发作,约 1~2d 发作 2~3 次,无反应迟钝、行动迟缓,无步态异常,无言语不清、肢体麻木,无饮水呛咳、吞咽困难,曾就诊于我院门诊,具体检查不详,诊断“帕金森病”,给予服用“多巴丝肼 0.125g Q8H”,症状无明显减轻。1 月前患者出现头晕、头胀,表现为头部晕沉感,头重脚轻,伴有步态不稳,左上肢抖动较前加重,为进一步诊治,再次就诊于我院门诊,查体后收住入院。入院查体:身高 173cm,体重 74kg,T36.5℃,P89 次/分,R20 次/分,站立位 BP 134/68mmHg,卧立位 BP 128/60mmHg,神志清楚,言语流利,粗测高级皮层功能正常,双侧眼球运动正常,双侧瞳孔等大等圆,直径约 3mm,对光反射灵敏,双侧鼻唇沟对称,伸舌居中,四肢肌力 5 级,左上肢不自主抖动,左上肢肌张力增高,余肢体肌张力正常。四肢腱反射、深浅感觉正常,指鼻试验、轮替试验及跟膝胫试验稳准,闭目难立征阳性,脑膜刺激征阴性,双侧病理征阴性。入院后完善化验提示血常规、生化全套、凝血常规、肿瘤标志物、尿便常规均无异常;简易智力状态检查量表(MMSE):29 分(正常范围:>24);蒙特利尔认知评估量表(MOCA):27 分(正常范围:大于 26);四肢神经传导速度检查提示未见明显异常;颅脑 MR:双侧额顶叶皮髓质交界处多发异常 DWI 高信号(图 1);根据病史及影像学资料分析,考虑 NIID 可能性大,与患者家属沟通后进一步于山东齐鲁医院行皮肤组织病理活检,取病人左侧外踝上方 10cm 皮肤组织,包含完整脂肪细胞、纤维细胞、汗腺细胞,行苏木精-伊红(HE)染色完善提示送检皮肤在汗腺细胞内查见嗜酸性包涵体(图 2),免疫组化染色提示 P62 阳性(图 3);基因检测提示 NOTCH2NLC 基因三碱基重复区域(GCC)重复次数 21/103(图 4)。考虑 NIID 诊断明确,其家属拒绝进一步行家系验证,给予营养脑细胞、多巴丝肼等药物治疗后出院,随访半年病情无加重。



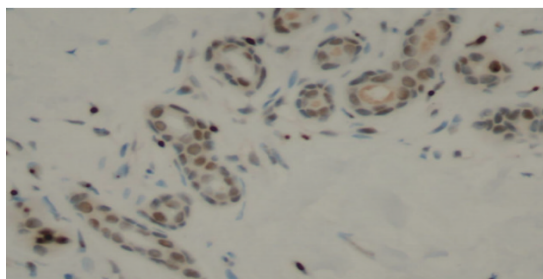
注:双侧额顶叶皮髓质交界处多发异常 DWI 高信号

图 1 患者颅脑 MR



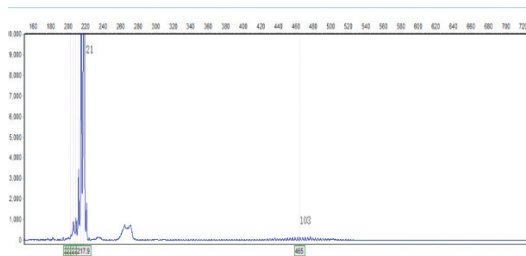
注:汗腺细胞内查见嗜酸性包涵体

图 2 患者皮肤组织病理活检(HE 染色)



注:皮肤 P62 阳性

图 3 患者皮肤组织免疫组化染色



注:NOTCH2NLC 基因三碱基重复区域(GCC)重复次数 21/103

图 4 患者基因检测结果

2 讨论

NIID 是一种临床上罕见的进行性多系统神经变性疾病,以大脑、周围神经和内脏器官的细胞中出现核内包涵体为病理特征。1968 年 LINDENBERG 首次报道 1 例青年男性,以智能减退、精神行为异常为主要临床表现,通过尸检发现了大脑神

神经元、内脏细胞中存在大量典型的嗜酸性核内包涵体,最先提出了 NIID 的诊断^[2]。随着影像技术的发展和对该病认识的增加,许多国家报道了越来越多的 NIID 病例。NIID 遗传方式未明,其病因及发病机制目前尚不完全明确,可能与 NOTCH2NLC 基因 5'区域 GGC 异常重复扩增有关^[3]。NIID 可在任何年龄阶段起病,根据发病年龄可分为婴儿型、青少年型和成年型,其中成年型根据有无家族史又分为散发型和家族型。成人型 NIID 发病年龄常为 51~76 岁,男女比例约为 1:2^[4]。

NIID 临床表现复杂多样,可出现大脑皮层、小脑、锥体束、锥体外系、周围神经系统、内脏系统以及自主神经等多组受损症状^[5],其中痴呆、震颤、精神行为异常被称为 NIID 患者临床 3 大核心症状,有研究表明,NIID 临床表现高度异质性与发病年龄有关。儿童及青少年 NIID 患者多表现为共济失调、精神行为异常等小脑以及锥体外系症状^[6],少数患者表现出急性脑病的特征症状,如头痛、呕吐和意识障碍等^[7],病程进展相对较快。成人散发型 NIID 患者 94.7% 以痴呆为首发症状和主要临床表现,意识障碍约占 39%,肌无力约占 27%,其中以肌无力为主要表现的 NIID 患者平均发病年龄 37 岁,多从双下肢起病,逐渐发展至咽喉肌及面部肌肉^[8]。帕金森病样症状被认为是成人 NIID 患者的另一种常见和典型的代表性体征,包括静止震颤、僵硬、行走困难、笨拙和共济失调,目前国内外报道以帕金森病样为主要表现的 NIID 患者共有 10 余例,患者通常对左旋多巴治疗反应良好,但容易出现症状波动,临床上很容易与帕金森病混淆^[9]。另外,NIID 临床表现的多样性可能与 NOTCH2NLC 基因 GGC 异常重复扩增次数有关,国外文献报道以震颤为主要临床表现的患者 GCC 重复次数接近 60 次,以认知功能障碍为主要表现者其重复次数在 120 次,肢体无力型患者 GCC 重复次数在 200 次^[10]。Hirose 报道 NIID 患者会出现周围神经受累,临床表现为肢体麻木、疼痛等,神经电生理检查可见运动和感觉神经传导速度延迟或幅度降低,神经传导速度和体感诱发电位异常有可能成为 NIID 的诊断依据^[11]。同时,多系统损害也是 NIID 患者常见的临床体征,国外一项多中心研究报道 78% 的 NIID 患者出现呼吸系统症状,72% 患者出现循环系统症状,66% 的患者累及泌尿系统,64% 的患者累及消化系统,43% 的 NIID 患者有

性功能障碍^[12],因此,全面的评估对于 NIID 的诊断具有非常重要的意义。本例患者 64 岁,临床首发表现为单侧肢体抖动,病程 1 年余,无家族遗传背景,初步诊断为帕金森病,后出现头晕、步态不稳,经我院 2 次诊治,最终完善颅脑 MR 检查及皮肤活检、基因检测,明确诊断为成人散发型 NIID。国内外报告以震颤为首发症状的 NIID 病例极少,该患者误诊分析原因主要考虑由于肢体抖动为 NIID 病人相对少见的症状^[13],且本例患者无智能障碍、肢体无力,很容易与帕金森病混淆,从而忽略了早期的影像学检查,给 NIID 的诊断带来困难。

影像学检查对 NIID 的临床诊断具有重要价值,早期报道的颅脑 MR 检查多为小脑半球萎缩,小脑蚓部旁及小脑中脚可见高信号^[14],随着影像学检测技术的进步,发现 DWI 上皮质-髓交界处高强度信号是 NIID 特征性的影像学改变,被称为皮层下颞带征、尿布征。研究表明,该病变可能与星形胶质细胞中嗜酸性透明质包涵体的存在有关,从而导致脑白质的损害^[15]。DWI 成像显示特征性改变,作为诊断 NIID 的重要工具,但不能作为诊断 NIID 的金标准,还需要与其他皮层及皮层下 DWI 高信号的疾病相鉴别:1) 克-雅病:该病由朊蛋白感染,表现为精神障碍、痴呆、帕金森病样表现、共济失调、肌阵挛、肌肉萎缩症状的慢性或亚急性进展性疾病,DWI 皮层病灶呈特征性“花边样”高信号,影像学特点与 NIID 表现相似,但是病程进展特点与此不相符。2) 自身免疫性脑炎:由于自身免疫机制介导的针对中枢神经系统抗原所导致的脑炎,临床以精神行为异常、癫痫发作、近事记忆障碍等多灶或弥漫性脑损害为主要表现,DWI 可表现为皮层损害,但病程较短,进展迅速,与 NIID 特点不相符。3) 线粒体脑肌病:是指因遗传基因的缺陷导致细胞呼吸链及能量代谢障碍的一组多系统疾病,临床多有身材矮小,不能耐受疲劳,有卒中样发作,伴有脑组织肿胀,皮层损害显著,多有家族史,与 NIID 的病史特点不相符。同时需要警惕的是,报道发现也有在 NIID 发病早期 DWI 皮质-髓质交界处没有高强度信号,随着疾病的发展,MR 检查才出现特征性改变的病例,所以在临床需考虑到无典型影像学表现的 NIID 患者存在的可能。病理检查是诊断 NIID 的金标准,2011 年 Sone 等^[16]发现在皮肤活检的标本中脂肪细胞、成纤维细胞和汗腺细胞内可见嗜酸性的核内包涵体,电镜显示这些

核内包涵体特征与神经元细胞中的相同,从此确定了皮肤活检在 NIID 诊断的重要作用。本例患者以 DWI 上皮髓质之间的高信号为线索,通过皮肤活检发现汗腺上皮细胞的细胞核、脂肪细胞和成纤维细胞中存在嗜酸性球形包涵体,最终确诊 NIID。目前诊断 NIID 尚无统一的标准,结合文献报道,以下条件可作为诊断参考标准:1) 中枢神经、周围神经、内脏多系统受累症状;2) 影像学检查提示皮层下绸带征、尿布征;3) 皮肤活检可见核内包涵体;4) 排除其他疾病。

NIID 尚未发现有效的治疗方法,患者一般在发病 10 余年后死亡。对于表现为急性脑病起病的 NIID 患者,有报道指出静脉注射激素、免疫球蛋白后短期内有效^[17],激素及免疫调节治疗可能是改善 NIID 急性脑病的有效方法。本例患者主要表现为肢体抖动,给予多巴胺制剂治疗,临床症状无明显缓解。目前治疗 NIID 的病例数量有限,缺少大量的临床试验研究,有效治疗 NIID 的方案还有待进一步探索。

综上所述,NIID 患者临床表现复杂多样,如有患者出现不明原因的肢体抖动,应尽早完善影像学检查,若发现 DWI 上皮质-髓质高信号,应考虑到 NIID 可能,进一步行皮肤活检、基因检测等明确诊断。本研究报道旨在提高神经科医生对 NIID 的认识,从而进行早期诊断,减少误诊误治。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

参考文献:

- [1] 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.
- [2] Lindenberg R, Rubinstein J, Herman MM, et al. A light and electron microscopy study of an unusual widespread nuclear inclusion body disease [J]. *Acta Neuropathol*, 1968, 10: 54-73. DOI: 10.1007/BF00690510.
- [3] Sone J, Mitsuhashi S, Fujita A, et al. Long-read sequencing identifies GGC repeat expansions in NOTCH2NLC associated with neuronal intranuclear inclusion disease [J]. *Nat Genet*, 2019, 51 (8): 1215-1221. DOI: 10.1038/s41588-019-0459-y.
- [4] Wang F, Ma X, Shi Y, et al. Cognitive profiles in adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease: a case series from the memory clinic [J]. *Neurol Sci*, 2020 (42): 2487-2495. DOI: 10.1007/s10072-020-04864-x.
- [5] 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.
- [6] Malandrini A, Villanova M, Tripodi S, et al. Neuronal intranuclear inclusion disease: neuropathologic study of a case [J]. *Brain Dev*, 1998, 20 (5): 290-294. DOI: 10.1016/s0387-7604 (98) 00032-1.
- [7] Chen H, Lu L, Wang B, et al. Essential tremor as the early symptom of NOTCH2NLC gene-related repeat expansion disorder [J]. *Brain*, 2020, 143 (7): e56. DOI: 10.1093/brain/awaa142.
- [8] Vermilion J, Johnson M, Srinivasan J, et al. Neuronal Intranuclear Inclusion Disease: Longitudinal Case Report of Motor and Non-motor Symptoms [J]. *J Child Neurol*, 2019, 34 (13): 801-805. DOI: 10.1177/0883073819860566.
- [9] Takahashi-Fujigasaki J. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease [J]. *Neuropathology*, 2003, 23 (4): 351-359. DOI: 10.1046/j.1440-1789.2003.00524.x.
- [10] 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.
- [11] Hirose B, Hisahara S, Uesugi H, et al. [Sporadic adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease with abnormal electroretinogram, nerve conduction studies and somatosensory evoked potential] [J]. *Rinsho Shinkeigaku*, 2018, 58 (6): 407-410. DOI: 10.5692/clinicalneuro. cn-001154.
- [12] Araki K, Sone J, Fujioka Y, et al. Memory loss and frontal cognitive dysfunction in a patient with adult onset neuronal intranuclear inclusion disease [J]. *Intern Med*, 2016, 55: 2281-2284.
- [13] 付胜奇, 宋良, 田芸, 等. 神经元核内包涵体病 1 例报告并文献复习 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2019, 12 (36): 78-82.
- [14] Abe K, Fujita M. Over 10 years MRI observation of a patient with neuronal intranuclear inclusion disease [J]. *BMJ Case Rep*, 2017; 1-2. DOI: 10.1136/bcr-2016-218790.
- [15] Yu WY, Xu Z, Lee HY, et al. Identifying patients with neuronal intranuclear inclusion disease in Singapore using characteristic diffusion-weighted MR images [J]. *Neuroradiology*, 2019, 61 (11): 1281-1290. DOI: 10.1007/s00234-019-02257-2.
- [16] Sone J, Kitagawa N, Sugawara E, et al. Neuronal intranuclear inclusion disease cases with leukoencephalopathy diagnosed via skin biopsy [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85 (3): 354-356. DOI: 10.1136/jnnp-2013-306084.
- [17] 任光丽, 曾庆意, 周凯, 等. 二例成年散发型神经元核内包涵体病临床分析 [J]. *中华神经医学杂志*, 2019, 18 (6): 609-612. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2019.06.012.

(收稿日期 2023-02-14)

(本文编辑: 甘慧敏)