

皮质基底节变性诊断1例报道

杨语嫣,朱遂强,黄珊珊

作者单位
华中科技大学同济
医学院附属同济医
院神经内科
武汉 430000
基金项目
国家重点研发计划
重大慢性非传染性
疾病防控研究重点
专项(No. 2017YFC
1310000)
2019中央高校基本
科研业务费专项资
金资助(No. 2019kf
yXKJC075)
收稿日期
2019-06-21
通讯作者
黄珊珊
shanahuang3@
gmail.com

关键词 皮质基底节变性;失用;异己手;18F-FDG-PET
中图分类号 R741;R741.02;R741.04 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.08.019
杨语嫣,朱遂强,黄珊珊. 皮质基底节变性诊断1例报道[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(8): 430-432.

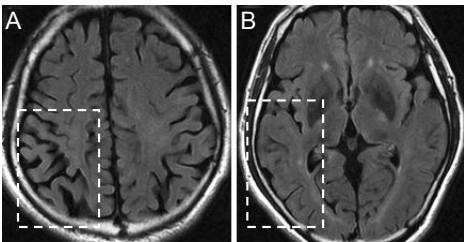
皮质基底节变性(corticobasal degeneration, CBD)是一种进展性tau蛋白神经退行性病。CBD临床表现为以皮质症状为主的皮质基底节综合征(corticobasal syndrome, CBS),包括失用、皮质感觉缺失及异己肢体征,同时还可见非对称性肢体僵硬、运动不能,肌张力障碍和肌阵挛等。CBD患者典型病理改变为大脑皮质、纹状体和黑质神经元的神经元丢失、皮质神经元气球样变和tau蛋白在神经元、星形胶质细胞及少突胶质细胞的异常聚集^[1]。CBD临床罕见,亦因缺乏对本病认识导致此病诊断率低。结合典型临床表现和18F-FDG-PET影像学检查,笔者诊断1例CBD,报道如下,并复习相关文献,以提高对CBD临床及影像学表现的认识。

1 临床资料

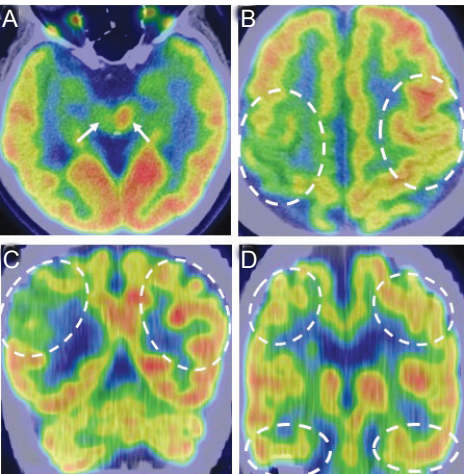
患者,男,65岁,右利手。以“左侧肢体活动不便2年,言语不利半年”于2018年8月21日入院。患者2年前出现左侧肢体活动不灵活,自诉不能有效控制左侧肢体活动,左手不能较好进行精细动作如持物、扣纽扣等并逐渐出现梳头、端碗困难。同时,患者诉因不能控制,其左上肢常做自发动作如上举或反射性动作等。由于左下肢不受控制而出现反复跌倒,摔伤左侧髌骨,并逐渐出现左侧肢体僵硬,行走拖拽。半年前患者再次跌倒,摔伤左侧肘关节后逐渐出现言语不利,吐词不清,找词困难。1年前曾在外院诊断“帕金森病”,给予口服盐酸普拉克索,未见明显疗效,遂至我院进行诊治。既往2年前跌倒致左髌骨骨折,行钢钉植入术。半年前因跌倒导致左肘关节骨折,行手术治疗。高血压病史7年余,血压最高达160/110 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),口服硝苯地平控释片,血压控制可。发现肺气肿2年,长期咳痰、胸闷。长期吸烟史,否认糖尿病、心脏病、卒中病史及饮酒史,否认药物食物过敏史及阳性家族史。

入院时心、肺、腹查体无异常。神经系统查体:神志清楚,言语不流利,找词困难。四肢肌力5级。左侧肢体肌张力升高,左上肢观念运动性失用,存在异己手现象。左侧巴氏征阳性。左侧指鼻、轮替运动差。左侧偏身感觉障碍。行走时左上肢摆动不灵活,颈软,克氏征阴性。简易智能精神状态检查量表(mini-mental state examination, MMSE)评分

30分。实验室检查:血常规:白细胞计数 $10.33\times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $7.02\times 10^9/L$,单核细胞计数 $0.74\times 10^9/L$ 。肝功能、肾功能、电解质、凝血功能、糖化血红蛋白、尿常规、粪常规、甲状腺功能、甲状腺免疫功能、血清铜、铜蓝蛋白、脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、心梗标志物、肿瘤标志物、传染病指标均正常。头部磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)平扫示大脑表面脑沟增宽,右侧顶叶、颞叶萎缩较对侧略重,双侧额顶叶缺血灶,见图1。头颈部磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)未见明显血管狭窄,血管硬化。考虑诊断CBD,为进一步明确诊断,予以头部18F-FDG PET检查示右侧额叶、右侧顶叶、右侧颞叶局部放射性分布较左侧减低,右侧底丘脑放射性分布较左侧减低,右侧红核、黑质放射性分布较左侧轻度减低,见图2。

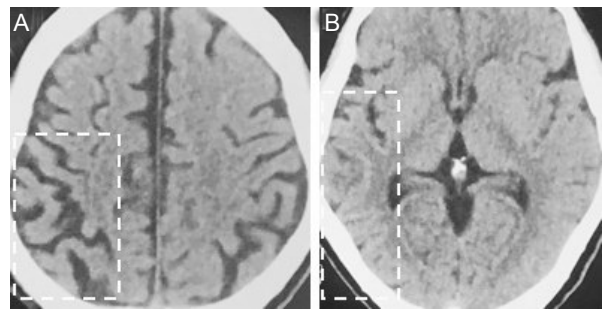


注:(A)右顶叶;(B)颞叶,较对侧稍萎缩
图1 患者头部MRI影像(2018.8.27同济医院)



注:(A)右侧红核;(B-C)顶叶;(D)颞顶叶虚线框内代谢较对侧减低
图2 患者头部18F-FDG PET影像(2018.8.31同济医院)

患者入院后使用降脂、抗血小板治疗,同时予以辅酶Q₁₀、艾地苯醌、维生素E胶丸等进行改善脑代谢治疗,症状改善不明显出院。出院后随访9月,患者左侧肢体活动不灵活加重,左上肢更甚,已无法完成如吃饭穿衣精细动作,左下肢不受控制及肢体僵硬症状加重,但仍能自行行走。神经科查体:神志清楚,言语缓慢,找词困难。四肢肌力5级。左侧肢体肌张力较前明显升高呈铅管样,左上肢观念运动性失用,异己肢体征象。左上肢静息状态呈左前臂屈曲位,可见左手不自主握拳,左脚趾可见不自主浮动。左侧巴氏征阳性。左侧指鼻、轮替运动差。左侧偏身感觉障碍。行走时左上肢摆动不灵活,左侧转身缓慢。出院后随访5月,头颅CT右侧顶叶、颞叶萎缩,见图3。



注:(A)右顶叶;(B)右颞叶萎缩

图3 患者头部CT影像(2019.2.27外院)

2 讨论

CBD是一类罕见的慢性进展性神经系统退行性病变,主要表现为帕金森症状如肌强直、运动迟缓及皮质功能减退如失用、异己手、皮质感觉障碍等^[2]。最近有报道,额颞叶变性、进行性核上性麻痹及皮质基底节综合征组合发病率为10.6/100,000,日本学者认为可能本病发病率更高,熟悉本病临床表型及相关辅助检查尤为重要^[3]。

CBD的临床表现包括运动症状和皮质功能障碍症状。运动症状主要表现为对左旋多巴不敏感的帕金森表现及肌阵挛。最常见的运动症状表现为肌强直及运动迟缓,占75%以上。27%的患者在起病时可出现躯干强直,69%的患者在病程中出现。73%的患者出现了步态异常,33%发生在起病时,容易导致摔倒^[4]。在先前的诊断方案中,持续性对左旋多巴敏感通常为CBD排除诊断的条件^[5]。部分患者经过左旋多巴的治疗可以得到轻中度缓解,但不会呈持续性好转^[6]。38%的CBD出现了肢体失用^[4]。27%的患者出现了肌阵挛。肌阵挛可能会叠加在肢体失用上,通常出现在上肢及面部^[7]。高级皮质功能受损的症状包括失用、异己手和皮质感觉减退、认知损害、行为异常和失语。观念运动性失用是CBD患者中最为常见的失用^[8]。异己手现象为患侧手或肢体的外来感,或肢体按自己的意愿行事,及可见的非意愿性活动^[8]。一项关于神经心理方面的研究显示,CBD患者出现包括学习困难、言语不流利、理解困难等方面的认知障碍^[9]。根据2013年提出的CBD新的诊断标准,依据患者的起病形势、起病年龄、临床表现及有无相关家族史、相关其他疾病基因突变,分为可能的CBD及很可能的CBD^[4]。依据该诊断标

准,本例患者起病隐匿,逐渐进展,病程>1年,发病年龄>50岁,无相关家族史,症状上存在肌强直、上肢失用的核心症状,且出现典型异己手现象、皮质感觉减退,符合很可能CBD诊断。

因CBS患者进行病理学检查时绝大多数患者表现为阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)病理改变,CBD早期亦可能存在认知损害^[10]。因此需与AD鉴别。目前可通过检测脑脊液β样淀粉蛋白42和tau蛋白含量及基因与AD鉴别。AD患者有明显的脑脊液β样淀粉蛋白42降低和tau蛋白含量增高^[11],部分CBD患者可有类似表现^[12],因此有条件的情况下需行AD相关基因突变检测以进一步排除AD。本例患者因为拒绝脑脊液检查,未检测相关基因与脑脊液β样淀粉样蛋白42和tau蛋白,未能进行明确鉴别。但患者主述肢体活动障碍,患者及家属均否认其认知功能下降相关临床表现亦无家族史,MMSE评分正常可排除AD诊断。

本例患者锥体外系症状与体征需与进行性核上性麻痹、多系统萎缩等疾病鉴别。在tau蛋白病谱系中,各种疾病临床表型重叠,甚至病理学检查也很难鉴别。普通头颅MRI检查在疾病早期难以及早分辨不同的退行性病变,然而18F-FDG PET脑代谢显像在疾病的早期即可敏感地区分上述疾病的脑代谢改变:进行性核上性麻痹患者18F-FDG PET显像脑代谢出现额叶、颞叶、尾状核头、中脑代谢对称性降低,通过18FDG-PET检查计算非对称性半球受累情况可以用于鉴别CBD和进行性核上性麻痹^[13];多系统萎缩患者则多为小脑和基底节对称性代谢降低;CBD的患者在18FDG-PE检查中可表现为不对称大脑皮质摄取代谢减低,受累肢体对侧大脑皮质以额顶叶最为显著,基底节核团也可出现代谢减低^[14]。虽然新的诊断标准并未将影像学特别是18F-FDG PET脑代谢显像纳入,但本例患者是基于典型临床症状体征与特征性的18F-FDG PET脑代谢显像改变而确诊。本例患者临床症状与体征表现典型,但常规MRI检查并未发现典型的影像学异常(如图1),9月复诊才出现右侧顶叶相对对侧轻度萎缩(如图3)。然而,18F-FDG PET脑代谢显像在初诊时已示左侧肢体对侧的右侧额顶颞叶皮质及底丘脑、红核、黑质出现代谢减低,同国内外文献报道一致。因此本例病例突出18F-FDG PET影像学检查在诊断CBD的意义。

综上所述,CBD是神经系统罕见疾病,临床表现复杂,其运动症状和高级皮质功能症状的不同组合体现了其表现的多样性,造成临床上对该病认识不足和诊断困难,认知功能评定及精神心理评估有助于CBD的诊断,影像学检查如18FDG-PET对CBD患者亦存在临床诊断意义。

参考文献

[1] Dickson DW, Bergeron C, Chin SS, et al. Office of rare diseases neuropathologic criteria for corticobasal degeneration[J]. J Neuropathol Exp Neurol, 2002, 61: 935-946.
[2] Boeve BF, Lang AE, Litvan I. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia [J]. Ann Neurol, 2003, 54: S15-19.
[3] Ali F. Corticobasal degeneration: key emerging issues[J]. J Neurol, 2018, 265: 439-445.
[4] Armstrong MJ, Litvan I, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of

corticobasal degeneration[J]. Neurology, 2013, 80: 496-503.

[5] Bak TH, Hodges JR. Corticobasal degeneration: clinical aspects[J]. Handb Clin Neurol, 2008, 89: 509-521.

[6] Ling H, O' Sullivan SS, Holton JL, et al. Does corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation[J]. Brain, 2010, 133: 2045-2057.

[7] Wenning GK, Litvan I, Jankovic J, et al. Natural history and survival of 14 patients with corticobasal degeneration confirmed at postmortem examination[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1998, 64: 184-189.

[8] Doody RS, Jankovic J. The alien hand and related signs[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992, 55: 806.

[9] Vanvoorst WA, Greenaway MC, Boeve BF, et al. Neuropsychological findings in clinically atypical autopsy confirmed corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2008,

14: 376-378.

[10] Boyd C, Tierney M, Wassermann E, et al. Visuo-perception test predicts pathologic diagnosis of Alzheimer disease in corticobasal syndrome[J]. Neurology, 2014, 83: 510-519.

[11] Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, et al. Alzheimer's disease[J]. Lancet, 2016, 388: 505-517.

[12] Constantinides VC, Paraskevas GP, Emmanouilidou E, et al. CSF biomarkers β -amyloid, tau proteins and α -synuclein in the differential diagnosis of Parkinson-plus syndromes[J]. J Neurol Sci, 2017, 382: 91-95.

[13] Niethammer M, Tang CC, Feigin A, et al. A disease-specific metabolic brain network associated with corticobasal degeneration[J]. Brain, 2014, 137: 3036-3046.

[14] Shinotoh H, Hirano S. Neuroimaging in corticobasal syndrome[J]. Brain Nerve, 2013, 65: 41-53.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第417页)

ERP包括外源性电位(N1、P2)和内源性电位(N2、P3),两者都是收到刺激信号后大脑皮质出现的诱发电位变化。外源性电位反映神经传入整合过程,取决于刺激的物理物质,而内源性电位则反映出感觉、判断等心理活动过程,是表达大脑皮质认知功能的客观指标。VD患者内源性电位N2、P3潜伏期较健康对照组明显延长,P300波幅较健康对照组明显降低^[16]。而本观察提示治疗组N2、P3潜伏期明显短于对照组,P3波幅明显高于对照组,且与认知功能有良好的匹配性,表明丁苯酞联合认知康复训练能对VD患者的认知功能有一定的疗效。

综上所述,丁苯酞胶囊联合认知康复训练治疗可能通用调节患者的ERP,改善认知功能,减轻VD患者的临床症状,提高其生活质量。

参考文献

[1] S acdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a statement[J]. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2014, 28: 206-218.

[2] Biessels GJ. Diagnosis and treatment of vascular damage in dementia[J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1862: 869-877.

[3] 罗燕. 血管性痴呆的诊断和治疗进展[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2017, 44: 550-554.

[4] 田志强, 牛延良, 姜炎, 等. 依达拉奉联合丁苯酞治疗急性脑梗死的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2013, 8: 3742-3744.

[5] 孙晓晖, 刑秋燕, 李雪洁. 综合认知训练对养老院轻度认知障碍老人认识功能的影响[J]. 现代医药卫生, 2018, 2: 526-528.

[6] 张胜利, 赵富力, 杨永刚, 等. 综合康复训练联合盐酸多奈哌齐对阿尔茨海默病患者效果及对事件相关电位的影响[J]. 国际精神病学杂志, 2018, 45: 100-102.

[7] 田智慧, 江钟立, 丛芳, 等. 词联导航训练法与Schuell刺激疗法改善卒中后言语功能的对比研究[J]. 中国康复医学杂志, 2014, 29: 119-123.

[8] 危英, 李海军. 丁苯酞对急性脑梗死后认知功能和生活质量的改善作用[J]. 中国医药导报, 2013, 11: 79-80.

[9] 王曙红, 冯晓敏, 刘凤兰, 等. 穴位按摩对轻度认知功能障碍老年人社会功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36: 4596-4598.

[10] Torre R, Sola S, Hernandez G, et al. Safety and efficacy of cognitive training plus epigallocatechin-3-gallate in young adults with Down's syndrome (TESDAD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. Lancet Neurol, 2016, 15: 801-810.

[11] Cooney C, Murphy S, Tessema H, et al. Use of low-dose gabapentin for aggressive in vascular and mixed vascular/alzheimer dementia[J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2013, 25: 120-125.

[12] 雷文馨. 丁苯酞治疗血管性痴呆的疗效及安全性分析[J]. 中国实用医刊, 2015, 42: 89-90.

[13] 张英, 杨颖华, 武士勇, 等. 轻度认知障碍认知训练的研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2018, 33: 249-253.

[14] 韩笑, 石岱青, 周晓文, 等. 认知训练对健康老年人认知能力的影响[J]. 心理科学进展, 2016, 24: 909-922.

[15] 李范强, 梁海棠, 吴巧云. 早期强化认知功能训练结合被动运动队脑卒中患者康复的影响[J]. 广东医学, 2015, 21: 2392-2393.

[16] 宋景贵, 张朝辉, 穆俊林, 等. 老年性痴呆患者事件相关电位P300和多导睡眠图对照研究[J]. 中国康复医学杂志, 2009, 24: 133-135.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第429页)

参考文献

[1] Kil TH, Kim JB. Severe respiratory phenotype caused by a de novo Arg528Gly mutation in the CACNA1S gene in a patient with hypokalemic periodic paralysis[J]. Eur J Paediatr Neurol, 2010, 14: 278-281.

[2] 吴江, 贾建平, 主编. 神经-肌肉接头和肌肉疾病//神经病学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 428-429.

[3] 王辰, 席修明, 主编. 血钠和血钾异常//危重症医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 218-225.

[4] Cannon SC. Channelopathies of Skeletal Muscle Excitability[J]. Compr Physiol, 2015, 5: 761-790.

[5] Ke Q, He F, Lu L, et al. The R900S mutation in CACNA1S associated with hypokalemic periodic paralysis[J]. Neuromuscul Disord, 2015, 25: 955-958.

[6] Statland JM, Fontaine B, Hanna MG, et al. Review of the Diagnosis and Treatment of Periodic Paralysis[J]. Muscle Nerve, 2018, 57: 522-530.

[7] Patel H, Wilches LV, Guerrero J. Thyrotoxic periodic paralysis:

diversity in America[J]. J Emerg Med, 2014, 46: 760-762.

[8] Tang ZW, He Y, Yao Y, et al. Size of quadriceps femoris may contribute to thyrotoxic periodic paralysis[J]. Med Hypotheses, 2015, 85: 749-753.

[9] 邵怡, 曲玉清, 王先令, 等. 肾小管酸中毒195例临床诊疗分析[J]. 解放军医学院学报, 2016, 37: 923-927.

[10] 王昌林, 何丹, 陈红兵. 延髓内侧梗死7例临床特点及影像学特征分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2018, 13: 181-183.

[11] Sansone VA, Burge J, McDermott MP, et al. Randomized, placebo-controlled trials of dichlorphenamide in periodic paralysis[J]. Neurology, 2016, 86: 1408-1416.

[12] Stunnenberg BC, Deinum J, Links TP, et al. Cardiac arrhythmias in hypokalemic periodic paralysis: Hypokalemia as only cause[J]? Muscle Nerve, 2014, 50: 327-332.

[13] 夏琳, 李小菊, 昌军, 等. 双通道治疗重度低钾血症58例临床分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2015, 10: 91-92.

(本文编辑:唐颖馨)