

· 中枢神经影像学 ·

成人型神经元核内包涵体病的颅脑 MR 表现(附 8 例报道及文献复习)

贺伟光, 王维平, 李又洁, 孙雅静, 马春忠, 邱建星

【摘要】 目的:探讨成人散发型神经元核内包涵体病(NIID)的 MR 表现特点并文献复习。**方法:**回顾性分析 8 例成人散发型 NIID 的临床表现、MR 表现及皮肤病理学特征,并综述多篇文献报道的 NIID 的影像特点。**结果:**8 例 NIID 患者临床表现为自主神经功能紊乱,痴呆,共济失调等。头颅 MR 主要表现为:7 例(7/8)扩散加权成像(DWI)皮层下皮髓质交界区曲线样高信号,8(8/8)例均可见液体衰减反转恢复序列(FLAIR)侧脑室旁脑白质对称性高信号,6(6/8)例可见胼胝体 DWI 及 FLAIR 序列高信号,2(2/8)例外囊 DWI 线样高信号,4(4/8)例脑萎缩,FLAIR 序列小脑蚓部旁白质区及小脑中脚高信号分别占 2 例(2/8)。6 例皮髓质交界区高信号的 ADC 值均低于深部脑白质的 ADC 值。皮肤组织病理学发现皮肤的脂肪细胞、血管内皮细胞及汗腺细胞核内均含有嗜酸性包涵体。**结论:**成人型 NIID 的 MR 表现有一定特征性,尤其是对称性脑白质变性及 DWI 序列上大脑半球皮髓质交界区"绸带样"高信号、结合皮肤活检发现细胞核内嗜酸性包涵体可以提示 NIID 的诊断。

【关键词】 神经元核内包涵体病; 神经元; 磁共振成像

【中图分类号】 R445.2; R742 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2022)11-1343-05

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2022.11.002

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



MR findings of adult neuronal intranuclear inclusion disease: report of 8 cases and literature review HE Wei-guang, WANG Wei-ping, LI You-jie, et al. Department of Radiology, the Fifth Central Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China

【Abstract】 Objective: To investigate the MRI findings of adult-onset sporadic neuronal intranuclear inclusion disease (NIID) and to review literature. **Methods:** The clinical manifestations, MRI findings and dermatopathological features of 8 adult-onset sporadic NIID were analyzed retrospectively. The imaging features of NIID were summarized based on literature. **Results:** 8 patients with NIID showed dysfunction of autonomic nervous system, dementia, ataxia, etc. 7(7/8) cases showed curvilinear high-intensity signal along the corticomedullary junction on DWI. The ADC values of the high signal at the corticomedullary junction were lower than those of the deep white matter in 6 cases. All (8/8) cases showed the symmetrical high-intensity signal of paraventricular white matter on FLAIR images. There was also hyperintensity in the corpus callosum on FLAIR (6/8), and linear hyperintensity in external capsule on DWI (2/8). 2 cases (2/8) showed high-intensity signal in the cerebellar white matter beside the vermis and pedunculus cerebellaris medius on FLAIR images. There was cerebral atrophy in 4 cases (4/8). Skin biopsy revealed eosinophilic intranuclear inclusion bodies in the skin adipocytes, vascular endothelial cells, and sweat gland cells. **Conclusion:** MR findings of adult-onset NIID show some certain features, especially the symmetrical high-intensity signal of cerebral white matter and linear distribution of high-intensity signal along the corticomedullary junction on DWI, combined with dermatopathological findings of eosinophilic intranuclear inclusion bodies can indicate the diagnosis of the NIID.

【Key words】 Neuronal intranuclear inclusion disease; Neurons; Magnetic resonance imaging

作者单位: 300450 天津,天津市第五中心医院放射科(贺伟光、王维平、李又洁、马春忠),病理科(孙雅静);100034 北京,北京大学第一医院放射科(邱建星)

作者简介: 贺伟光(1981-),男,河南沁阳人,硕士,主治医师,主要从事中枢神经系统影像诊断工作。

基金项目: 天津市自然科学基金(19JCQNJC11900)

神经元核内包涵体病(neuronal intranuclear inclusion disease, NIID)是一种相对罕见的多系统、慢性、进展性神经退行性疾病,其病理特征为在多种系统

的组织细胞中出现嗜酸性的核内包涵体。该病最早由 Lindenberg 等^[1]报道,以往主要通过尸检、直肠组织或周围神经活组织检查确诊。2014 年,日本学者发现皮肤活检可以诊断该病后^[2],NIID 的相关报道逐渐增多。笔者分析本院 8 例成人散发型 NIID 患者的临床、MR 特点及皮肤病理学特点,并进行文献复习,旨在提高临床及影像科医师对该病的认识。

材料与方法

1. 临床资料

回顾性收集 2016 年 1 月—2021 年 9 月在本院就诊并经皮肤活检、临床诊断为成人散发型 NIID 的 8 例临床及影像资料,年龄 52~74 岁,女 6 例,男 2 例。8 例均有不同程度的认知障碍,头晕、运动迟缓、步态不稳等,病程 2~6 年,3 例合并震颤,2 例合并自主神经功能紊乱,表现为不明原因的尿潴留、反复发作性胸闷,消化道紊乱、反复发热。8 例均无家族史。

2. 检查设备及方法

8 例 NIID 患者均行头颅 MR 检查。采用 Philips Achieva 3.0T 超导型 MR 扫描仪,16 通道头颈联合线圈,常规横轴面、矢状面扫描。扫描序列及参数: T_1 WI (TR 200 ms, TE 20 ms), T_2 WI (TR 1985.1 ms, TE 80 ms),FLAIR (TR 7000 ms, TE 120 ms),EPI-DWI (TR 2101.1 ms, TE 82.5 ms),层厚 6 mm,层间距 1 mm,FOV 230 mm×230 mm。

结 果

8 例 T_2 WI/FLAIR 序列侧脑室旁脑白质呈对称

性高信号(图 1),7 例 DWI 皮层下皮髓质交界区曲线样高信号(图 2),6 例可见胼胝体 DWI 及 FLAIR 序列高信号(图 3),2 例外囊 DWI 线样高信号(图 4),4 例脑萎缩,FLAIR 序列小脑蚓部旁白质区及小脑中脚高信号分别占 2 例(图 5),见表 1。6 例皮髓质交界区高信号的 ADC 值均低于深部脑白质的 ADC 值(表 2)。

皮肤活检(踝部以上 10 cm):在部分脂肪细胞、血管内皮细胞的核内可见嗜酸性包涵体(图 6);在部分汗腺细胞的核内可见 P62 阳性的嗜酸性包涵体(图 7)。

讨 论

1. NIID 的机制、临床与病理

NIID 是一种慢性进展性神经系统变性疾病,病因及病理生理机制尚不明确,可能的发生机制是细胞核内蛋白过度积累和(或)蛋白降解系统出现功能障碍(如泛素-蛋白酶体依赖的降解途径),近年来有研究^[3]提出 NOTCH2NL 基因 50 区 GGC 重复扩增可导致 NIID。

NIID 分为婴儿型、青少年型及成人型,其中东亚地区主要以成年型为主^[4]。本组 8 例患者的家族史并无特殊,诊断为成人型散发型。成人散发型多见于 51~76 岁,临床表现有高度异质性,可出现运动障碍(小脑共济失调、震颤、帕金森病)、痴呆、周围神经病变或自主神经功能紊乱(如不明原因的尿潴留或尿失禁、瞳孔缩小、胃肠道功能紊乱、体位性低血压、心律失常、性功能障碍)等,其中以痴呆为首发和最主要的临床表现。本组 8 例均有不同程度的认知障碍,3 例合并震

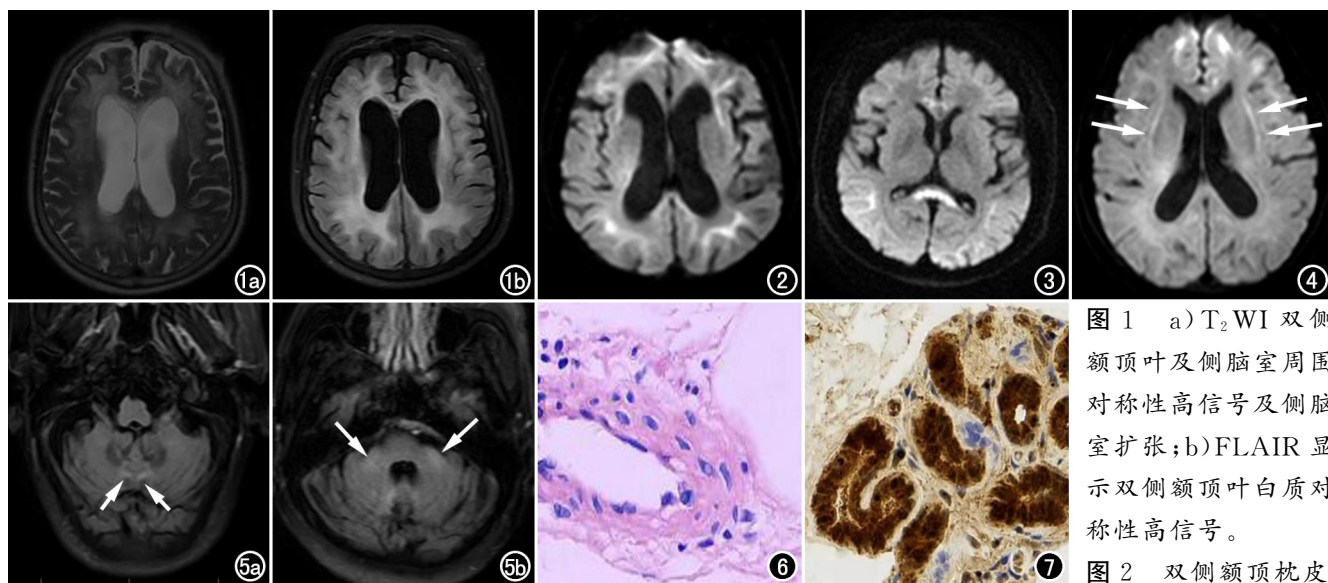


图 1 a) T_2 WI 双侧额顶叶及侧脑室周围对称性高信号及侧脑室扩张;b)FLAIR 显示双侧额顶叶白质对称性高信号。

图 2 双侧额顶枕皮

层下弓状纤维对称性曲线样高信号。图 3 DWI 胼胝体高信号。图 4 DWI 双侧外囊对称性高信号

(箭)。图 5 a)FLAIR 小脑中线旁白质对称性高信号(箭);b)FLAIR 小脑中脚对称性高信号(箭)。

图 6 皮肤活检部分脂肪细胞及血管内皮细胞核内可见嗜酸性包涵体(HE,×200)。图 7 皮肤活检汗腺导管上皮细胞核内可见 P62 阳性的嗜酸性包涵体(×200)。

表 1 神经元核内包涵体病患者 MR 表现

编号	性别/ 年龄 (岁)	脑白质变性 (T ₂ WI/FLAIR)	绸带征 (DWI)	胼胝体高信号 (T ₂ WI/FLAIR)	外囊高信号 (T ₂ WI/DWI)	小脑蚓旁高信号 (FLAIR)	小脑中脚高信号 (FLAIR)	脑萎缩
1	女/56	+	+	+	—	—	—	—
2	女/65	+	+	+	+	+	—	+
3	男/73	+	+	+	—	+	+	+
4	女/47	+	+	+	—	—	—	+
5	男/58	+	+	—	—	—	—	+
6	女/52	+	+	+	+	—	+	—
7	女/66	+	—	—	—	—	—	—
8	女/74	+	+	+	—	—	—	—

注:绸带征,DWI 序列大脑半球皮层下弓形纤维(或 U 形纤维)曲线样高信号。脑白质变性,T₂WI/FLAIR 序列大脑半球白质区对称性高信号。十为阳性,—为阴性。

表 2 神经元核内包涵体病患者绸带征的部位及 ADC 值

编号	绸带征部位	U 形纤维 ADC 值 (mm ² /s)	脑白质变性区 ADC 值 (mm ² /s)
1	双额、顶、枕叶	754	774
2	双额、顶、枕及颞叶	1081	1311
3	双额、顶、枕叶	850	1289
4	双额、顶、枕叶	723	1329
5	左额叶	755	698
6	双额、顶、枕	846	1048
7	—	1011	1000
8	双额、顶、枕叶	833	1377

注:U 形纤维即 DWI 序列皮髓质交界区高信号部位

颤,2 例合并自主神经功能紊乱,表现为尿潴留、反复发作性胸闷及消化道紊乱,与文献报道^[4]一致。

2.NIID 的 MR 表现

结合文献查阅,该病的 MR 表现有以下特点:①DWI 序列皮髓质交界区(弓状纤维)高信号:陈为安等^[6]称其为“绸带征”,国内文献报道此征象局限于皮髓质交界区的弓状纤维,具有高度特异性及敏感性^[7],也是该病的经典影像学表现,并具有从额叶向顶枕叶、进行性发展及不易消退的趋势,但也有少数文献^[8]报道部分患者没有出现此征象,有文献^[9]报道此征象随时间延长可以消失。因此如果过度依靠某一征象可能出现误诊或漏诊;国外学者 Yokoi 等^[5]通过尸检研究发现患者大脑出现不同程度萎缩,神经细胞丢失、脑白质广泛脱髓鞘,尤其是皮髓质交界区靠近 U 形纤维部位出现多灶性海绵样变,该病理可以解释患者颅脑 MR 的特异性改变。DWI 高信号区的 ADC 值低于深部脑白质区 ADC 值^[10],可能的机制为弓状纤维的海绵样变性限制了附近的皮层下病变,而深部的脑白质以脱髓鞘为主,扩散不受限,ADC 值较高^[5]。本组 6 例 DWI 序列均可见双侧额叶、顶叶及枕叶弓状纤维曲线样、对称性高信号,1 例左侧额叶局限性线样高信号,与文献报道一致,1 例 DWI 未见异常。6 例 DWI 高信号区的 ADC 值均低于深部脑白质区 ADC 值,2 例未见异常(1 例无 DWI 高信号),可能与病灶区 U 形纤维比较局限有关。②脑白质变性:表现为 T₂WI/

FLAIR 脑白质弥漫高信号,病灶对称或不对称,可融合成片,所有以痴呆为主要临床表现的病例均可出现这种表现,且白质区异常信号越广泛,痴呆症状越严重^[7],本组病例 8 例均可见此征象,与文献报道一致。③胼胝体高信号:以 DWI 及 FLAIR 序列为著,汪露露等^[11]报道了 1 例以胼胝体 DWI 高信号为首发表现,随后出现了“绸带征”,说明深部脑白质大的联合纤维和弓状纤维一样具有类似的易受累性,本组 6 例(6/8)均出现胼胝体萎缩,DWI 呈高信号,ADC 图信号未见减低,与文献报道^[7,12]一致。④外囊 DWI 线样高信号:文宝红等^[13]报道了 3 例,其中 2 例出现外囊 DWI 高信号,本组 2 例出现了 DWI 对称性高信号,具体机制尚不明确,笔者推测可能机制为外囊区的联合纤维和弓状纤维一样出现不同程度的变性,尚需继续收集病例,扩大样本量进一步研究。⑤小脑中轴蚓部旁白质区高信号、小脑中脚高信号:FLAIR 序列观察明显,Sugiyama 等^[14]报道了 8 例患者小脑 MR 表现,发现 6 例(75%)出现小脑蚓部旁白质区高信号,4 例(50%)出现小脑中脚高信号,并认为这些征象的出现与患者的共济失调有关,具有一定特征性。楼海燕等^[7]报道了 4 例患者,2 例出现小脑深部白质内高信号,这种蚓部旁及小脑中脚的高信号具体机制不清,可能同上述弓状纤维、胼胝体及外囊区白质一样具有易受累性,本组小脑蚓部旁白质区对称性高信号及小脑中脚高信号出现了 2 例,低于 Sugiyama 等^[14]的报道,可能与样本量较小及人种差异有关系。⑥与年龄不相符的、不同程度的脑萎缩,本组 4 例出现明显的脑萎缩,4 例未见明显萎缩,可能与病程时间短有关。⑦增强后可强化或不强化:如果亚急性脑炎发作,可出现脑膜强化或皮层脑回样强化^[7]。

3.鉴别诊断

脆性 X 相关震颤共济失调综合征(fragile X-associated tremor/ataxia syndrome, FXTAS):一种罕见的遗传性神经退变疾病,两者临床及神经影像学鉴别十分困难,T₂WI/FALIR 序列小脑中脚对称性高信号

为其经典影像表现,然而,Lim 等^[15]报道了两例最初诊断为 FXTAS 的华裔患者,具有经典的影像学表现,然而死后通过基因测序诊断为 NIID,作者认为两种疾病有人种差异,FXTAS 更容易发生在白种人群中,两者最终鉴别需要行基因检测鉴别。

克雅病:克雅病 DWI 高信号的分布在皮层,呈飘带样^[16],不同于 NIID 的皮层下弓状纤维(白质)。

线粒体脑肌病伴卒中样发作: T₂WI 及 DWI 上皮层和皮层下白质高信号,深部脑白质不受累,功能成像如磁共振波谱成像可发现异常增高的乳酸峰,灌注成像为异常高灌注^[17]。但 Tasuku 等^[18]报道了 1 例表现为线粒体脑肌病的患者,31 岁患病,45 岁时 MR 检查被诊断为线粒体脑肌病,2 年后经皮肤活检确诊为 NIID,作者认为线粒体功能障碍可能与 NIID 相关的急性脑病发作有关。

CADASIL 病(伴皮层下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病):部分患者未出现经典的 DWI 上 U 形纤维高信号,而仅表现为脑白质病变,因此需和此病鉴别,临床上,具有家族史的中青年患者在无明显卒中风险因素的情况下反复出现卒中发作常提示 CADASIL 病,MR 上可发现白质高信号、多发梗死灶及微出血,其中,颞叶前部和外囊白质高信号具有一定特异性。

可逆性胼胝体压部脑病:如病变仅累及胼胝体,需和此病鉴别。临床上抗癫痫药物的使用或突然撤药、低血糖、高血钠等电解质紊乱的病史,MR 动态复查,病灶消失,临床症状好转,可提示该病。

NIID 属于相对罕见病,国内尚无大宗病例报道,影像学表现有一定特征,如脑白质弥漫性变性、DWI 皮层下弓状纤维“绸带样”高信号、胼胝体 DWI 及 FLAIR 高信号、小脑蚓部旁白质区及小脑中脚 FLAIR 高信号等,尤其是“绸带征”及脑白质病变具有较高特异性。最终诊断需要皮肤活检及基因检测。该病虽然无特殊治疗,但早期认识、早期诊断、对症治疗,可以延缓病情,提高生活质量,MR 检查对该病的早期诊断具有重要价值。

参考文献:

- [1] Lindenberg R, Rubinstein LJ, Herman MM, et al. A light and electron microscopy study of an unusual widespread nuclear inclusion body disease[J]. *Acta Neuropathol*, 1968, 10(1): 54-73.
- [2] 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.
- [3] Sone J, Mitsuhashi S, Fujita A, et al. Long-read sequencing identifies GGC repeat expansions in NOTCH2NL associated with neuronal intranuclear inclusion disease[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(8): 1215-1221.
- [4] Wang Y, Wang B, Wang L, et al. Diagnostic indicators for adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease[J]. *Clin Neuropathol*, 2020, 39(1): 7-18.
- [5] Yokoi S, Yasui K, Hasegawa Y, et al. Pathological background of subcortical hyperintensities on diffusion-weighted images in a case of neuronal intranuclear inclusion disease[J]. *Clin Neuropathol*, 2016, 35(6): 375-380.
- [6] 陈为安, 厉向, 朱维谦, 等. 成人型神经元核内包涵体病一例并文献复习[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(11): 905-908.
- [7] 楼海燕, 严志强, 王小丽, 等. 成人神经元核内包涵体病的脑部 MRI 表现[J]. *中华放射学杂志*, 2019, 53(9): 772-774.
- [8] Shun O, Makoto, T Keisuke, A, et al. A case of neuronal intranuclear inclusion disease with recurrent vomiting and without apparent DWI abnormality for the first seven years[J]. *Heliyon*, 2020, 6(8): e04645.
- [9] Kasaki T, Tadayuki T, Kodai K, et al. Long-term MRI findings of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2021, 201: 106456.
- [10] 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.
- [11] 汪露露, 王环, 朱敏, 等. 老年男性排尿障碍 9 年, 发作性意识障碍 7 年——神经元核内包涵体病[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2020, 46(3): 185-188.
- [12] 赵静, 韩新生, 李改, 等. 成人发病的散发型神经元核内包涵体病二例[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(32): 2557-2558.
- [13] 文宝红, 程敬亮, 张勇, 等. 成人型神经元核内包涵体病脑磁共振成像表现分析[J]. *中华医学杂志*, 2020, 100(35): 2791-2793.
- [14] Sugiyama A, Sato N, Kimura Y, et al. MR imaging features of the cerebellum in adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease: 8 cases[J]. *Am J Neuroradiol*, 2017, 38(11): 2100-2104.
- [15] Lim SY, Ishiura H, Ramli N, et al. Adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease mimicking Fragile X-associated tremor-ataxia syndrome in ethnic Chinese patients[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2020, 74: 25-27.
- [16] 黄承芳, 金红花, 杨卫, 等. 散发性克-雅氏病一例[J]. *放射学实践*, 2015, 30(12): 1235-1236.
- [17] 胡颖, 张跃, 朱文珍. 多模态影像学检查诊断 MELAS 综合征的价值分析[J]. *放射学实践*, 2020, 35(8): 993-998.
- [18] Tasuku I, Tomoko O, Ken S. Neuronal intranuclear inclusion disease presenting with an MELAS-like episode in chronic polyneuropathy[J]. *Neurol Genet*, 2020, 6(6): e531.

(收稿日期: 2021-11-23 修回日期: 2022-05-05)