

论 著

成人型神经元核内包涵体病的MRI影像表现及鉴别诊断*

李亚琳 姜 兵* 黎芳丽

湖南省第二人民医院(湖南省脑科医院)

放射科 (湖南 长沙 410021)

【摘要】目的 探讨成人型神经元核内包涵体病(NIID)患者的临床表现、磁共振成像(MRI)表现,提高对该疾病的认识。方法 回顾性分析经皮肤活检或基因检测证实的7例NIID患者的临床症状、MRI表现。结果 7例患者中男性3例,女性4例,年龄39-72岁,平均年龄约60岁,病程6小时—4年不等,主要临床表现为头痛、头晕、记忆力下降、反应迟钝、言语功能障碍。MRI表现DWI序列脑实质灰白质交界区曲线样高信号即“绸带征”,7例均累及额叶(7/7),5例累及顶、枕、颞叶(5/7);胼胝体DWI高信号,4例位于胼胝体压部(4/7),1例累及胼胝体全部;T2WI/T2-FALIR脑白质高信号7例(7/7),其中双侧大脑半球对称性大片状高信号4例(4/7),双侧大脑半球散在、多发斑片状高信号3例(3/7),小脑蚓部旁白质对称性斑片状高信号3例(3/7);脑萎缩7例(7/7)。结论 NIID主要MRI表现包括以额叶为主灰白质交界处DWI高信号,幕上脑白质T2WI/T2-FALIR大片状、斑片状分布的高信号;脑萎缩;其次是胼胝体DWI高信号,小脑蚓部旁白质T2WI/T2-FALIR对称性高信号。NIID的MRI表现具有相对特征性,有助于诊断。

【关键词】神经元;核内包涵体;
磁共振成像;弥散加权成像

【中图分类号】R445.2; R741

【文献标识码】A

【基金项目】2024年湖南中医药大学
联合基金(2024XYLH217)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2025.04.007

MRI Findings and Differential Diagnosis of Adult Neuronal Intranuclear Inclusion Disease*

Li Ya-lin, JIANG Bing*, LI Fang-li.

Department of Radiology, The Second People Hospital of Hunan Province(Brain Hospital of Hunan Province), Changsha 410021, Hunan Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the clinical manifestations and magnetic resonance imaging (MRI) findings of patients with adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease (NIID), and improve the understanding of this disease. **Methods** The clinical symptoms and MRI manifestations of 7 NIID patients confirmed by skin biopsy and/or genetic testing were retrospectively analyzed. **Results** Among the 7 patients, there were 3 males and 4 females, aged 39 - 72 years old, with an average age of about 60 years. The disease duration ranged from 6 hours to 4 years. The main clinical manifestations included headache, dizziness, memory decline, slow response, and speech impairment. The main MRI manifestations is curvilinear high signal in the junction area of gray and white matter on DWI sequence, namely "ribbon sign", and there was found in 7 cases (7/7) in the frontal lobe, and in 5 cases (5/7) in the parietal, occipital and temporal lobes. High signal on DWI of corpus callosum was found in 4 cases (4/7) in the splenium of corpus callosum, and 1 case involved the entire corpus callosum. High signal in the white matter of bilateral cerebral hemispheres on T2WI/T2-FALIR was found in 7 cases (7/7), bilateral symmetrical large patches in 4 cases (4/7), bilateral scattered and multiple patchy high signals in 3 cases (3/7). Symmetrical patchy high signal in the white matter beside the vermis of cerebellum was found in 3 cases (3/7). Brain atrophy was found in 7 cases (7/7). **Conclusion** The main MRI manifestations of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease include the ribbon sign at the junction of gray and white matter of bilateral brain parenchyma on DWI(mainly in the frontal lobe), multiple high signals in the white matter on T2WI/T2-FLAIR, mostly symmetrically and in large patches, brain atrophy, and high signal on DWI of corpus callosum. These manifestations are characteristic and helpful for diagnosis.

Keywords: Neurons; Intranuclear Inclusion Bodies; Magnetic Resonance Imaging; Diffusion-weighted Imaging

神经元核内包涵体病(neuronal intranuclear inclusion disease, NIID)是一种进展缓慢的中枢神经系统退行性疾病,其病理特征是在中枢、外周及自主神经系统细胞和内脏器官及皮肤细胞内含有嗜酸性的核内包涵体^[1]。临床症状变化很大,是一种高异质性疾病,难以诊断。本文收集7例经皮肤活检或/和基因检测证实的NIID患者的临床资料、MRI影像,分析其MRI表现,探讨其特点,提高对该病的认识。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析我院2018至2023年7例经皮肤活检和基因检测证实的NIID患者,男性3例,女性4例,年龄39-72岁,平均年龄约60岁,病程6小时至4年不等。主要临床表现为头痛、头晕、记忆力下降、反应迟钝、言语功能障碍,其中头痛3例,头晕3例,反应迟钝3例,急起精神行为异常3例,言语功能障碍3例,肢体震颤2例,其中1例患者直系亲属有类似病史。见表1。

1.2 仪器和方法 7例患者均在飞利浦Ingenia3.0T成像仪完成检查,7例患者均行MR平扫、增强及DWI检查。MRI检查使用头部线圈,常规平扫包括矢状面T1WI、横轴面T1WI、T2WI、DWI、冠状面T2-FLAIR, MRI增强扫描按 0.1mmol/kg剂量经肘静脉注射钆喷酸葡胺注射液,扫描参数:层厚6mm,层间距1.29mm; FOV 230mm×185mm; T2WI: TR 1999ms, TE 54ms; T1WI: TR 224ms, TE 2ms; T2-FLAIR: TR 9000ms, TE 114ms; DWI: TR 2255ms, TE 79ms。

2 结 果

DWI表现脑实质皮髓质交界区曲线样高信号即“绸带征”,位于额叶7例(7/7),顶、枕、颞叶5例(5/7),均以双侧额叶为明显(图1);胼胝体DWI高信号,4例位于胼胝体压部(4/7)(图2),其中2例位于压部偏右侧,1例累及胼胝体全部。T2WI/T2-FALIR白质高信号7例(7/7),双侧对称性大片状4例(4/7)(图3),双侧散在、多发斑片状高信号3例(3/7),位于双侧额叶7例,同时累及双侧顶叶3例、双侧颞叶、枕叶1例,双侧脑室前后角旁2例(图4),双侧小脑蚓部旁3例(图5)。增强扫描1例患者皮层见脑回样强化(图6)。脑萎缩7例(7/7),见表2。

【第一作者】李亚琳,女,主治医师,主要研究方向:中枢神经系统。E-mail: m510441@126.com

【通讯作者】姜 兵,男,副主任医师,主要研究方向:中枢神经系统。E-mail: 41866910@qq.com

表1 NIID患者一般临床资料、皮肤病理、基因检测

	性别	年龄	主诉	有无家族史
病例1	男	54岁	头痛、头昏3个月	无
病例2	男	72岁	反应迟钝、生活自理能力下降，不会自行进食6个月，急性精神行为异常3天	无
病例3	男	64岁	头痛、头昏、记忆力下降、共济失调4年，反应迟钝3天	无
病例4	女	65岁	头晕、呕吐、言语不清6小时	无
病例5	女	62岁	肢体震颤10余年，反应迟钝、记忆力下降伴头昏1个月	父亲有类似病史
病例6	女	39岁	行为异常、疑心重3天	无
病例7	女	63岁	反复头痛，发作时多伴有言语不清、行为异常，肢体震颤3年	无
续表1				
皮肤病理				基因检测
表皮轻度角化不全，真皮胶原纤维增生，小汗腺及脂肪组织细胞中可见个别核内包涵体				76
汗腺细胞、成纤维细胞、脂肪细胞见核内包涵体，免疫组化结果：p62(+), ubiquitin(+)				112
汗腺及脂肪组织细胞中可见核内包涵体				108
汗腺、成纤维细胞及脂肪组织细胞中可见核内包涵体				98
成纤维细胞及脂肪组织细胞中可见核内包涵体				86
汗腺及脂肪组织细胞中可见核内包涵体				156
皮下各层结构清晰，个别成纤维细胞中可见无包膜包涵体				96

表2 NIID患者MRI表现

	DWI皮髓质交界区“绸带征”	DWI胼胝体高信号	T2WI/T2-FLAIR高信号	有无脑萎缩	有无增强
病例1	双侧额、颞、顶、枕叶	压部右侧	散在、多发斑片状高信号	有	无
病例2	双侧额、颞、顶叶及左侧枕叶	压部右侧	双侧额、顶叶对称性大片状高信号； 小脑蚓部旁白质对称性高信号	有	右颞枕叶脑回样强化
病例3	双侧额、颞、顶、枕叶	全部	双侧额、颞、顶、枕叶对称性大片状高信号	有	无
病例4	双侧额、颞、顶、枕叶	无	双侧脑室前后角旁斑片状高信号； 小脑蚓部旁白质对称性高信号	有	无
病例5	双侧额叶	压部	双额叶对称性大片状高信号	有	无
病例6	双侧额叶	压部	双侧额叶、侧脑室旁对称性大片状高信号	有	无
病例7	双侧额、颞、顶、枕叶	无	双侧脑室前后角旁斑片状高信号； 小脑蚓部旁白质对称性高信号	有	无

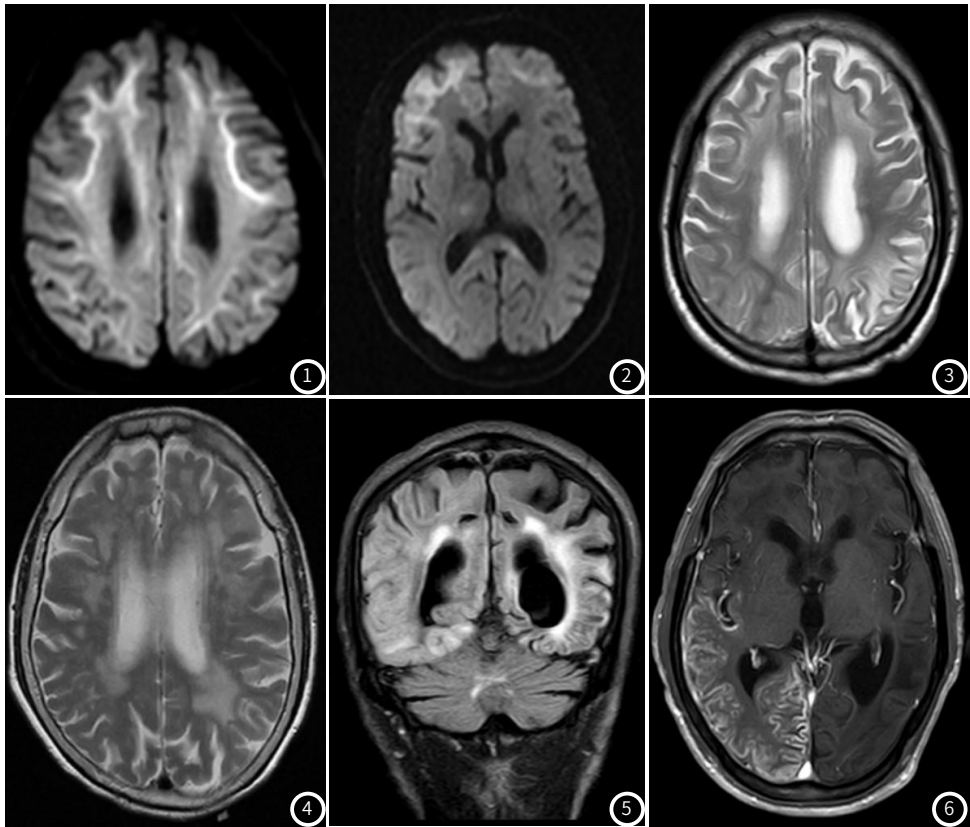


图1 DWI双侧额、顶叶皮髓质交界区曲线样高信号即“绸带征”。图2 DWI双侧额叶皮髓质交界区曲线样高信号，胼胝体压部斑片状高信号。图3 横断位T2WI双侧额、顶叶白质对称性大片状高信号。图4 横断位T2WI双侧脑室前、后角旁对称性片状高信号。图5 冠状位T2-FLAIR双侧小脑蚓部旁白质对称性斑片状高信号呈“H征”。图6 T1WI增强扫描右侧额、枕叶皮层见脑回样强化。

3 讨论

NIID是一种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系统变性疾病,其病因及病理生理机制尚不明确,有研究提出NIID的核内包涵体内含有能引起泛素蛋白酶体蛋白降解系统出现功能障碍的蛋白,进而引起相关蛋白聚集所致^[2]。2019年,来自不同研究组的研究人员报告了家族性和散发性亚洲NIID患者NOTCH2NLC基因的GGC重复扩增,提示NOTCH2NLC可能与该病的发病机制有关^[3-6]。

3.1 NIID临床特点 NIID依据起病年龄分为婴幼儿型、青少年型和成年型,国内以成年型为主。成年型可根据遗传方式分为散发型和家族型。本组病例男性3例,女性4例,年龄39-72岁,平均年龄约60岁,7例均为成年型,6例为散发型,1例患者的父亲有与其相似的症状,我们推测该病例可能为家族性,与既往文献报道成年散发型NIID累及神经系统的发病年龄一致。临床表现按受累部位可分为中枢神经、周围神经、自主神经和其他器官的多组症状。有学者根据NIID患者的主要临床表现^[7],将其分为认知障碍为主型、发作性神经源性事件为主型、运动障碍为主型、神经肌肉疾病为主型和自主神经功能障碍为主型5种类型,NIID患者的首发症状包括认知障碍、发作性脑病、偏头痛、发作性肢体无力等,且首发症状与之后的主要症状也有出入,反映了NIID临床呈异质性,这一特点也给临床及早期诊断带来了挑战,本组病例头痛3例,头晕3例,记忆力下降、反应迟钝3例,急起精神行为异常3例,言语功能障碍3例,肢体震颤2例,与文献报道一致,临床症状无特异性。研究报道^[5]发现皮肤汗腺细胞核内包涵体病理学特点与神经元核内包涵体一致,从而认为皮肤活检是确诊NIID的可靠手段,NIID组织病理学特点为HE染色呈嗜酸性透明包涵体,免疫组织化学可见抗泛素抗体和抗P62抗体阳性,在电镜下可见包涵体为无膜结构的纤维物质。近年来,国外学者研究认为NOTCH2NLC基因的GGC突变重复扩增致神经元毒性可能是NIID的病因。此外,GGC重复扩增已被确定为中国人群NIID发病的致病变异。

3.2 NIID的MRI表现特征及分析

3.2.1 DWI大脑半球皮髓质交界区高信号即“绸带征” 2016年,SONE等^[6]对38例成人散发型NIID患者MRI表现分析发现弥散加权成像(DWI)沿皮髓质交界区的高信号是NIID的影像学标志,本组7例患者DWI均有大脑半球皮髓质交界区曲线样高信号即“绸带征”,且以额叶为明显,7例均累及额叶(7/7),5例同时累及颞、顶、枕叶,与文献报道一致。研究报道^[8]大脑皮质-髓质交界区DWI高信号可能与核内异常蛋白的堆积和蛋白降解系统的功能障碍有关,其病理改变为U型纤维多发灶性海绵样变性,这种海绵状变性导致水分子扩散受限,同时提示NIID患者皮层下U型纤维最易受累。

3.2.2 DWI胼胝体高信号 胼胝体联络纤维和皮层下U型纤维都属于投射纤维,研究报道^[9]NIID患者胼胝体联络纤维与皮层下U型纤维具有类似的受累性,所以早期易累及胼胝体,本组病例5例有胼胝体DWI高信号,其中4例仅累及胼胝体压部,1例累及胼胝体全部,提示NIID患者胼胝体易受累,且主要累及压部,与文献报道符合^[10],并推测胼胝体受累范围与NIID疾病进展相关。

3.2.3 T2WI/T2-FLAIR脑白质高信号 NIID患者脑白质异常信号的发生被认为与星形胶质细胞功能障碍有关^[11],是神经元的髓鞘和轴突脱失导致的白质损害,其出现的时间可能比DWI异常信号更早,本组7例均有大脑半球脑白质对称性大片状、斑片状高信号,其中7例均累及双侧额叶,6例同时累及颞、枕、顶叶,4例同时累及双侧小脑蚓部旁,冠状位呈“H”征象。

3.2.4 脑萎缩 本组病例均有不同程度脑室系统扩大,脑沟裂池增宽加深,提示NIID为全脑性损害,脑萎缩与痴呆、记忆力下降、共济失调等症状有关。

3.2.5 MRI其他征象 本组7例患者增强扫描6例未见强化,其中1例患者右侧颞顶枕叶皮层肿胀,DWI皮层出现高信号,增强扫描可见脑回样强化,该患者半年前曾在外院诊断为“自身免疫性脑炎”,但此次血常规及脑脊液生化、染色、自免脑抗体并未发现异常,笔者推测前次可能与此次一样,是NIID的亚急性脑炎样发作,病变区

域动脉扩张充血,周围脑组织水肿,增强扫描引起强化。

3.3 鉴别诊断 对于成年型NIID,主要需与以下疾病相鉴别:(1)脆性X相关的震颤/共济失调综合征(FXTAS),是一种由FMR1基因的CGG三核苷酸重复序列有限扩增导致的晚发型神经变性病,主要表现为意向性震颤、小脑性共济失调,帕金森症候群、自主神经功能障碍、周围神经病变等,其典型MRI影像表现为双侧小脑中脚对称性T2WI/T2-FLAIR高信号,而NIID患者DWI双侧额叶皮髓质交界处曲线状高信号,且小脑T2WI/T2-FLAIR高信号位于小脑蚓部旁白质有一定的鉴别意义^[12],FMR1基因内CGG重复次数的检测是NIID与FXTAS进行鉴别的“金标准”^[13]。(2)MELAS,又名线粒体脑肌病,是母系遗传的线粒体结构和功能遗传导致的ATP合成障碍而出现的以脑和肌肉受累为主的多系统疾病^[14],好发于儿童及年轻人,MRI表现为位于皮层或伴基底节DWI高信号,深部白质不受累,具有游走性、反复发作的特点,而NIID病变合并亚急性脑炎时可表现为T2WI/T2-FLAIR为大片状皮层高信号,但DWI皮髓质交界区曲线状高信号为其重要征象,可予以鉴别。(3)皮质下动脉硬化性脑病为老年人在脑动脉硬化的基础上,大脑半球白质供血的终末血管壁变厚、管腔狭窄,引起供血不足等原因出现弥漫性脱髓鞘性脑病,MRI特点为不同程度脑萎缩,常见基底节区、丘脑和半卵圆中心的腔隙性脑梗死灶,脑室周围白质对称性T1WI低信号、T2WI高信号灶,不会出现DWI皮髓质交界区曲线状高信号。(4)克-雅氏病是一种罕见的致命性中枢神经系统退行性疾病,由朊蛋白引起,典型MRI表现为皮层DWI高信号,呈“飘带样”,变异型累及丘脑可见“曲棍棍征”,与NIID表现不同,可作为鉴别诊断。

成人散发型NIID临床表现多样,异质性高,DWI脑皮髓质交界区曲线状高信号即绸带征,额叶为主,T2WI/T2-FLAIR大脑半球脑白质、双侧小脑蚓部旁对称性片状、斑片状高信号,脑萎缩,胼胝体DWI高信号,均高度提示NIID诊断,给临床指明诊断方向,进行皮肤活检和基因检测予以明确诊断,可避免误诊误治。

参考文献

- [1] Bao L, Zuo D, Li Q, et al. Current advances in neuronal intranuclear inclusion disease[J]. *Neurol Sci*, 2023, 44(6): 1881-1889.
- [2] Boivin M, Charlet-Berguerand N. Trinucleotide CGG repeat diseases: an expanding field of polyglycine proteins? [J]. *Front Genet*, 2022 Feb 28, 13: 843014.
- [3] Chen Z, Xu Z, Cheng Q, et al. Phenotypic bases of NOTCH2NLC GGC expansion positive neuronal intranuclear inclusion disease in a Southeast Asian cohort [J]. *Clin Genet*, 2020, 98(3): 274-281.
- [4] Ishiura H, Shibata S, Yoshimura J, et al. Noncoding CGG repeat expansions in neuronal intranuclear inclusion disease, oculopharyngodistal myopathy and an overlapping disease [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(8): 1222-1232.
- [5] Zhang T, Bao L, Chen H. Review of phenotypic heterogeneity of neuronal intranuclear inclusion disease and NOTCH2NLC-related GGC repeat expansion disorders [J]. *Neurol Genet*, 2024, 10(2): e200132.
- [6] 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.
- [7] Ni Y, Yang Z, Zhou Q, et al. The clinical and neuroimaging features of sporadic adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease [J]. *Can J Neurol Sci*, 2023, 50(2): 243-248.
- [8] Bao L, Zuo D, Li Q, et al. Current advances in neuronal intranuclear inclusion disease [J]. *Neurol Sci*, 2023, 44(6): 1881-1889.
- [9] 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.
- [10] Abe K, Fujita M. Over 10 years MRI observation of a patient with neuronal intranuclear inclusion disease [J]. *BMJ Case Rep*, 2017, 24: bcr2016218790.
- [11] 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.
- [12] Padilha IG, Nunes RH, Scortegagna FA, et al. MR imaging features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease may be indistinguishable from fragile x-associated tremor/ataxia syndrome [J]. *Am J Neuroradiol*, 2018, 39(9): E100-E101.
- [13] 佟强, 居克举, 朱晓峰, 等. 皮肤活检确诊成年起病神经元核内包涵体病二例 [J]. *中华内科杂志*, 2019, 58(9): 685-687.

(收稿日期: 2024-10-07)

(校对编辑: 姚丽娜)