

· 病例报告 ·

对进行性核上性麻痹新诊断标准的思考:附2例病例报告

孙澄玥,彭林柳,杜 夏,刘艺鸣*

山东大学齐鲁医院神经内科,山东 济南 250012

[关键词] 进行性核上性麻痹;诊断标准;病例分析

[中图分类号] R744.8

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2019)04-625-04

doi:10.7655/NYDXBNS20190432

进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)是一种相对少见的神经系统变性病。其典型临床表现为垂直性核上性凝视麻痹、姿势不稳、轴性肌张力障碍、假性球麻痹以及认知功能障碍。近年来,PSP研究取得了一些新进展,尤其在其病理机制、前驱症状以及神经影像方面。2017年5月,国际运动障碍疾病协会(MDS)通过其官方杂志 *Movement Disorders* 发布了PSP的临床新诊断标准,本文由2例PSP病例引发对新诊断标准的思考。

1 临床资料

患者1,男,58岁,大专学历,公务员,2012年9月首次于我科就诊。2010年,患者左下肢静止时出现不自主抖动。2011年,患者出现右下肢静止时不自主抖动,于外院就诊,考虑帕金森病可能,口服多巴丝肼、盐酸普拉克索及盐酸苯海索,症状明显改善。2012年9月首次于我科就诊时神经系统检查:高级认知功能正常。双侧眼球活动灵活、各方向到位。双下肢静止性震颤,左侧为著。左下肢齿轮样肌张力增高。Pull back 试验(-)。2012年9月颅脑MRI:T2WI正中矢状位可见中脑顶盖、被盖部萎缩,呈“蜂鸟征”(图1A),T1WI横断面中脑前后径变短,脚间池变宽,呈“米老鼠征”(图1B),T2WI正中矢状位中脑面积(M)(1.115 ± 0.029) cm^2 ,脑桥面积(P)(5.638 ± 0.046) cm^2 , M/P=0.198(图1A)。患者于2013年3月出现左上肢不自主抖动,上述症状进展缓慢,病情较稳定。2014年11月,患者出现姿势不

稳,无跌倒,体格检查发现Pull back 试验(+)。2016年2月,患者因慢性胃炎自行停药后行走不稳,反复跌倒,伴言语不清、欠流利,神经系统检查发现双侧眼球垂直性扫视减慢。2016年11月复诊,患者行走不稳,助行器辅助可行走,言语不清、欠流利。神经系统检查:言语不清、尾音重复。双侧眼球向上、向下活动受限。左上肢及双下肢静止性震颤。左上肢及双下肢齿轮样肌张力增高。Pull back 试验(+)。2017年11月复诊,患者可自行行走,行走不稳,易跌倒,言语不清、尾音重复,无幻觉、头晕、小便失禁,服药效果可。神经系统检查:言语不清、尾音重复。双侧眼球向上、向下活动受限。左上肢及双下肢静止性震颤,下肢为著。左上肢及双下肢齿轮样肌张力增高。Pull back 试验(+)。双侧病理征(-)。2017年11月颅脑MRI可见“蜂鸟征”及“米老鼠征”,无“十字征”或“裂隙征”(图2),T2WI正中矢状位中脑面积(M)(0.964 ± 0.004) cm^2 ,脑桥面积(P)(5.381 ± 0.095) cm^2 , M/P=0.179(图2A),中脑萎缩加重。自2011年至今,患者曾服用多巴丝肼、卡左双

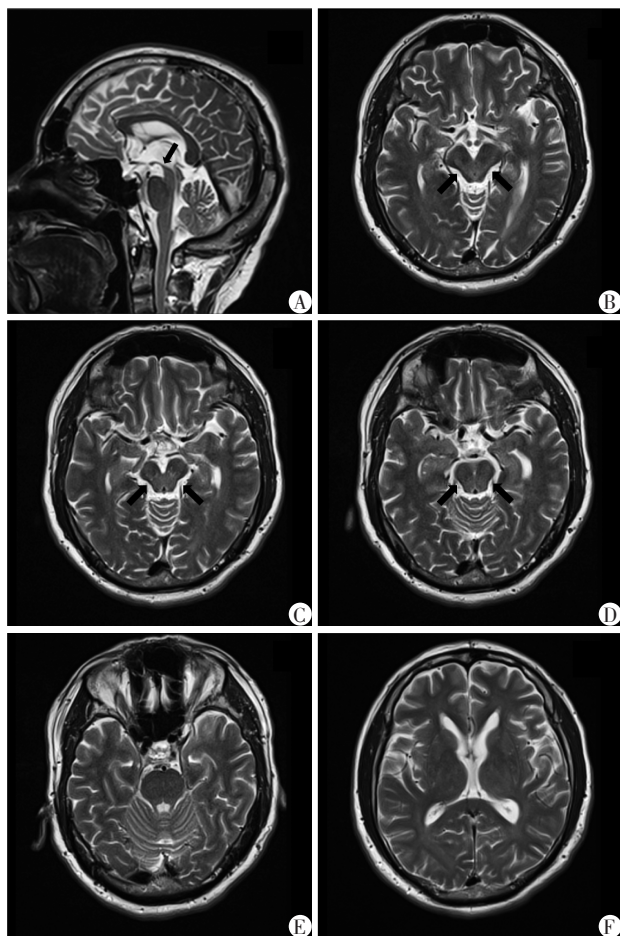


A:T2WI正中矢状位可见“蜂鸟征”;B:T1WI横断面可见“米老鼠征”。

图1 2012年9月患者1颅脑MRI平扫

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81771373)

*通信作者(Corresponding author),E-mail:amyliu831@163.com



A: T2WI正中矢状位可见“蜂鸟征”;B、C、D: T1WI横断面可见“米老鼠征”;E、F: 无“十字征”或“裂隙征”。

图2 2017年11月患者1颅脑MRI平扫

多巴、普拉克索、盐酸苯海索及盐酸司来吉兰治疗,服药后症状可明显改善。神经心理学评估结果见表1。

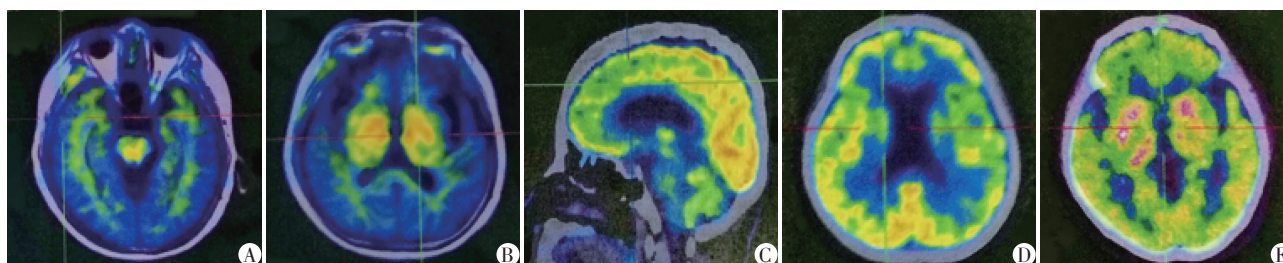
患者2,女,63岁,大专学历,退休医生,2017年5月首次于我科就诊。2015年底,患者出现重复语言,单个字、词重复,语言不清、不流利。2016年初,患者出现动作迟缓、行走不稳,转身、后退时易向后摔倒,伴左面部不自主抖动,左眼不易睁开,于外院就诊,考虑帕金森综合征,口服多巴丝肼、盐酸司来吉兰及盐酸多奈哌齐等药物,上述症状有改善。2017年4月,患者出现双上肢不自主抖动,能握笔,但不会写字,服药效果变差。患者无其他重大疾病史,无神经退行性疾病家族史。神经系统检查:定向力、记忆力受损。言语不清,重复语言。双侧眼球向上、向下活动受限。左眼睑痉挛。左面部不自主抖动。双上肢静止性震颤。Romberg征睁闭眼均不稳。颅脑MRI示:T2WI正中矢状位可见中脑顶盖、被盖部萎缩,呈“蜂鸟征”,T1WI横断面中脑前后径变短,脚间池变宽,呈“米老鼠征”,中脑明显萎缩。量表评估:UPDRS-Ⅲ:32分(关期)。MMSE:23分。MOCA:19分。HAMA:11分。HAMD:6分。ADL:50分。颅脑MRI示中脑萎缩。颅脑Tau-PET示中脑及纹状体区阳性显影,颅脑FDG-PET示双侧额叶皮质及纹状体代谢减低,颅脑DAT-PET示双侧尾状核及壳核多巴胺转运蛋白分布减低,符合PSP改变(图3)。

表1 患者1量表评估结果

(分)

量表	2012年9月	2014年11月	2016年2月	2016年11月	2017年11月	正常范围
UPDRS-Ⅲ(关期)	13	20	26	34	34	0
MMSE	30	30	30	29	29	≥27
MOCA	30	29	29	27	28	≥26
HAMA	3	4	5	5	5	<7
HAMD	4	5	6	6	6	<7
ADL	100	90	80	80	80	100

UPDRS-Ⅲ:统一的帕金森病评估量表第三部分;MMSE:简明精神状态检查;MOCA:蒙特利尔认知评估量表;HAMA:汉密尔顿焦虑量表;HAMD:汉密尔顿抑郁量表;ADL:日常生活能力量表。



A、B: 2017年11月患者2颅脑Tau-PET示中脑及纹状体区阳性显影;C: 颅脑FDG-PET示双侧额叶皮质及纹状体代谢减低;D、E: 颅脑DAT-PET示双侧尾状核及壳核多巴胺转运蛋白分布减低。

图3 患者2颅脑PET

2 讨 论

传统观点认为,垂直性核上性凝视麻痹(或垂直性扫视变慢)和姿势不稳摔倒是临床诊断PSP的必要条件^[1]。但由于PSP的临床表现异质性很大,尤其是在病程早期,既往诊断标准敏感性较低,存在较高的漏诊率和误诊率^[2]。回顾近年PSP各领域的研究进展,包括异常的Tau蛋白病理改变在PSP发生发展中地位的确立、PSP从早期无临床症状到晚期临床症状全面表现的连续过程的提出以及PSP神经影像学的研究等均取得了突破性进展,这些成果促使了PSP诊断标准的修订。2017年5月,MDS发布的新版PSP诊断标准^[3]将核心诊断标准由眼球运动障碍和姿势不稳2个扩展为眼球运动障碍、姿势不稳、少动以及认知功能障碍4个,借助神经心理学量表,同时参照神经影像学及实验室检查结果,提高了诊断标准的敏感性。

如果PSP患者病程早期即出现典型的临床表现,则有助于临床医生明确诊断。如患者2,以重复语言、言语不清起病(C1),病程第1年出现动作迟缓(A2)、行走不稳,易摔倒(P1),起病3年内出现左旋多巴抵抗(CC1),神经系统检查发现双侧眼球向上、向下活动受限(O1),量表评估存在认知功能障碍(C2),颅脑MRI示中脑萎缩(IF1),颅脑PET示中脑及纹状体区Tau蛋白异常聚集、双侧额叶皮质及纹状体低代谢、双侧尾状核及壳核多巴胺转运蛋白分布减低。根据新版PSP诊断标准,患者2诊断为很可能的PSP(probably PSP-SL/RS)(O1+P1+A2+C1)。然而,如果病程早期尚未出现PSP典型的Richardson综合征,如患者1,早期颅脑MRI提示中脑萎缩,但其临床表现(非对称的静止性震颤、左旋多巴药物反应良好等)仅表现为帕金森病症状(A2/A3)。此时要求医生继续关注病情发展。患者1于病程第4年出现行走不稳,病程第6年出现眼球垂直性扫视缓慢(O1/O2)。根据新版PSP诊断标准,患者1符合临床很可能的PSP(probably PSP-P)(O1/O2+A2/A3)。

研究发现,一些无PSP临床表现的患者尸检中发现PSP病理改变^[4-6],提示PSP的发生发展可能是一个逐渐积累的过程:典型的临床特征出现之前,相关病理改变已经广泛累及神经系统,随着这一过程的推进,患者可出现一些较轻的、不典型的临床表现,这些不典型的临床表现将逐渐进展为典型的临床特征,疾病晚期,不同的变性病之间可出现叠

加。本文中患者1病程早期临床症状并不典型(静止性震颤),但颅脑MRI已提示中脑萎缩,随着病情进展,逐渐出现PSP典型的临床特征(眼球运动障碍及姿势不稳)。而患者2首次于我科就诊时,同时具有RS表现和SL表现,提示PSP不同亚型之间可能存在叠加。

2005年在一项103例病理确诊PSP的研究中,Williams等^[7]提出了一种PSP变异型——PSP-P型。P型临床特点为不对称性起病、震颤、动作迟缓、早期对左旋多巴治疗有中度反应且进展缓慢,而认知功能障碍、姿势不稳和眼球运动障碍出现较晚。因此,PSP-P型早期与原发性帕金森病临床表现相似。但是,PSP-P型患者病程早期可出现吞咽困难、言语不清以及语音流畅性受损,病程晚期很少出现左旋多巴诱导的运动障碍、自主神经功能障碍以及视幻觉,对鉴别PSP-P型和帕金森病有一定提示意义^[8]。患者1于2016年出现言语不清、欠流利,至今未出现左旋多巴诱导的运动障碍、自主神经功能障碍以及视幻觉,可与帕金森病鉴别。

中脑和上小脑脚的萎缩是鉴别PSP与其他帕金森综合征的有效指标。一项经病理证实的PSP、多系统萎缩、帕金森病患者和健康对照的队列研究发现,常规颅脑MRI比临床表现对诊断PSP的特异性更高,但敏感性较低^[9]。本文两例患者在病程早期颅脑MRI均已提示中脑萎缩可能,即使患者1在病情早期尚未出现典型的PSP症状,应继续关注病情变化,及时调整诊断及用药。另外,一些可反映神经系统代谢异常的检查,如颅脑FDG-PET^[10]、Tau-PET^[11]及DAT-PET等也是PSP潜在的影像学生物标志物。本文所报道的患者2颅脑Tau-PET、FDG-PET及DAT-PET示中脑及纹状体区Tau蛋白异常聚集、双侧额叶皮质及纹状体低代谢、双侧尾状核及壳核多巴胺转运蛋白分布减低,符合PSP改变。遗憾的是,限于主客观原因,患者1未行这类检查。

综上,PSP诊断标准以临床表现为核心,借助神经心理学量表,参照神经影像学及实验室检查结果,最终诊断依赖于临床综合分析、随访和病理检查。新的诊断标准的提出,有助于提高临床医生对该病的认识,促进致病机制的探讨,推动疾病修饰治疗的研究,让我们更加接近疾病本质。

[参考文献]

- [1] Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-

- Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop [J]. *Neurology*, 1996, 47(1):1-9
- [2] Respondek G, Roeder S, Kretschmar H, et al. Accuracy of the National Institute for Neurological Disorders and Stroke/Society for Progressive Supranuclear Palsy and neuroprotection and natural history in Parkinson plus syndromes criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(4):504-509
- [3] Hoglinger GU, Respondek G, Stamelou M, et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria [J]. *Mov Disord*, 2017, 32(6):853-864
- [4] Yoshida K, Hata Y, Kinoshita K, et al. Incipient progressive supranuclear palsy is more common than expected and may comprise clinicopathological subtypes: a forensic autopsy series[J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 133(5):809-823
- [5] Dugger B, Hentz J, Adler C, et al. Clinicopathological outcomes of prospectively followed normal elderly brain bank volunteers [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2014, 73(3):244-252
- [6] Nogami A, Yamazaki M, Saito Y, et al. Early stage of progressive supranuclear palsy: A neuropathological study of 324 consecutive autopsy cases [J]. *J Nippon Med Sch*, 2015, 82(6):266-273
- [7] Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(3):270-279
- [8] Respondek G, Stamelou M, Kurz C, et al. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy: a retrospective multicenter study of 100 definite cases [J]. *Mov Disord*, 2014, 29(14):1758-1766
- [9] Massey LA, Micallef C, Paviour DC, et al. Conventional magnetic resonance imaging in confirmed progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy [J]. *Mov Disord*, 2012, 27(14):1754-1762
- [10] Zalewski N, Botha H, Whitwell JL, et al. FDG-PET in pathologically confirmed spontaneous 4R-tauopathy variants [J]. *J Neurol*, 2014, 261(4):710-716
- [11] Dani M, Brooks DJ, Edison P. Tau imaging in neurodegenerative diseases [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(6):1139-1150
- [收稿日期] 2018-09-12

(上接第588页)

- [17] Ghazanfar A, Tavakoli A, Augustine T, et al. Management of transplant renal artery stenosis and its impact on long-term allograft survival: a single-centre experience [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(1):336-243
- [18] Vassallo D, Ritchie J, Green D, et al. The effect of revascularization in patients with anatomically significant atherosclerotic renovascular disease presenting with high-risk clinical features [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(3):497-506
- [19] Robinson KA, Kriegshauser JS, Dahiya N, et al. Detection of transplant renal artery stenosis: determining normal velocities at the renal artery anastomosis [J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2017, 42(1):254-259
- [20] Gottlieb RH, Lieberman JL, Pabico RC, et al. Diagnosis of renal artery stenosis in transplanted kidneys: value of Doppler waveform analysis of the intrarenal arteries [J]. *AJR Am J*, 1995, 165(6):1441-1446
- [21] Etemadi J, Rahbar K, Haghighi AN, et al. Renal artery stenosis in kidney transplants: assessment of the risk factors [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2011, 7:503-507
- [收稿日期] 2018-09-13