

◆ 中枢神经影像学

MRI manifestations of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease

HUANG Wenjing¹, LI Xin², WANG Jun¹, FAN Fengxian¹,
ZHANG Pengfei¹, ZHANG Jing^{1*}(1. Department of MRI, 2. Department of Neurology, Lanzhou University
Second Hospital, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] **Objective** To observe MRI manifestations of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease (NIID). **Methods** Data of 5 patients with adult-onset NIID were retrospectively analyzed, and the location, morphology and signal characteristics of lesions and disease progression were observed. **Results** Different degrees of cerebral hemispheric atrophy were found in all 5 cases of NIID, accompanied by lateral ventricle dilation and white matter lesions of Fazekas grade 2 and above. Diffusion weighted imaging (DWI) showed symmetrically curvilinear hyperintense signals at the cortex-medulla junction of bilateral frontal lobes, which present as low signals in apparent diffusion coefficient (ADC) images. Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR)-T2WI showed symmetrical patchy hyperintense signals in the cerebellar vermis and middle cerebellar peduncle in 2 cases, respectively. After treatment, DWI showed extension of hyperintense signals at the cortex-medulla junction of bilateral frontal lobes to bilateral parietal lobes in 1 case, while FLAIR-T2WI detected hyperintense signal near the cerebellar vermis enlarged in 1 case. **Conclusion** Curvilinear hyperintense signals at the cortex-medulla junction of bilateral frontal lobes on DWI was the characteristic MRI manifestation of NIID, which was helpful to diagnosis of NIID.

[Keywords] neuronal intranuclear inclusion disease; magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2021.09.001

成人型神经元核内包涵体病 MRI 表现

黄文静¹, 李鑫², 王俊¹, 樊凤仙¹, 张鹏飞¹, 张静^{1*}

(1. 兰州大学第二医院核磁科, 2. 神经内科, 甘肃 兰州 730000)

[摘要] **目的** 观察成人型神经元核内包涵体病(NIID)MRI表现。**方法** 回顾性分析5例成人型NIID,观察病变位置、形态、信号特点及进展情况。**结果** 5例NIID均有不同程度大脑半球萎缩、侧脑室扩张及Fazekas 2级及以上脑白质病变,弥散加权成像(DWI)可见双侧大脑额叶皮髓质交界区对称性曲线样高信号,表观弥散系数(ADC)图呈低信号;液体衰减反转恢复(FLAIR)序列T2WI中,2例分别于小脑蚓部旁、小脑中脚见对称性片状高信号。治疗后,1例DWI示双侧大脑额叶皮髓质交界区高信号扩展至双侧顶叶,1例FLAIR-T2WI示小脑蚓部旁高信号范围扩大。**结论** DWI大脑额叶皮髓质交界区曲线样高信号为NIID的特征性MRI表现,有助于诊断。

[关键词] 神经元核内包涵体病;磁共振成像

[中图分类号] R741; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2021)09-1281-05

神经元核内包涵体病(neuronal intranuclear inclusion disease, NIID)是主要累及神经系统的退行性疾病,可见于任何年龄,进展缓慢,临床表现多样且无特异性,以往主要依据尸检及神经活检病理等确诊;

[基金项目] 国家自然科学基金(81960309)、兰州大学第二医院“萃英科技创新”计划(CY2018-MS02)。

[第一作者] 黄文静(1993—),女,山西临汾人,硕士,医师。研究方向:神经影像学。E-mail: 214634250@qq.com

[通信作者] 张静,兰州大学第二医院核磁科,730000。E-mail: lztong2001@163.com

[收稿日期] 2020-07-17 **[修回日期]** 2021-06-21

依据皮肤组织病理学检查和 MRI 诊断 NIID 可大大提升检出率,但国内对该病的影像学认识仍不足。本研究回顾性分析 5 例成人型 NIID,探讨其发病机制,以期提高 NIID 诊断率。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年 8 月—2019 年 12 月 5 例于兰州大学第二医院经皮肤组织病理学检查和/或基因检测证实的 NIID 患者,男 2 例,女 3 例,年龄 55~66 岁,中位年龄 64 岁。见表 1。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Verio 3.0T 超导型 MR 扫描仪,8 通道头颅线圈。嘱患者仰卧、头先进,使轴位扫描基线平行于前后联合、矢状位扫描基线平行于大脑纵裂进行采集。参数:轴位和矢状位轴位快速自旋回波(turbo spin echo, TSE)-T1WI, TR 1 800 ms, TE 9 ms, FOV 257 mm × 230 mm; TSE-T2WI, TR 4 500 ms, TE 91 ms, FOV 257 mm × 230 mm;液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)-T2WI, TR 7 000 ms, TE 94 ms, TI 2 215.2 ms, FOV 257 mm × 230 mm;弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)采用平面回波成像(echo planar imaging, EPI)序列, TR 4 300 ms, TE 100 ms, NEX 2, FOV

232 mm × 208 mm, b=0, 1000 s/mm², 层厚 4.5 mm, 层间距 1.0 mm; 3D 时间飞跃法(time of flight, TOF)-MR 血管造影(MR angiography, MRA), TR 21 ms, TE 3.6 ms, 层厚 0.7 mm, FOV 245 mm × 220 mm; 梯度回波(gradient echo, GRE)-磁敏感加权成像(susceptibility-weighted imaging, SWI), TR 28 ms, TE 20 ms, FA 15°, FOV 257 mm × 230 mm。

2 结果

2.1 MRI 5 例 NIID 均见双侧大脑不同程度萎缩、侧脑室明显扩张(图 1A); FLAIR-T2WI 可见双侧大脑半卵圆中心及侧脑室周围大片状高信号(图 1B),符合 Fazekas 2 级及以上脑白质病变; DWI 示双侧额叶皮髓质交界区对称性曲线样高信号(图 1C),表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)图呈低信号(图 1D)。FLAIR-T2WI 见 1 例小脑蚓部旁对称性片状高信号、1 例小脑中脚对称性斑片状高信号, 3 例未见其他异常; DWI 示 3 例双侧大脑半球皮层下白质、胼胝体和/或外囊对称性曲线样高信号(图 2A), 2 例未见其他异常。MRA 示 4 例颅脑动脉硬化、1 例未见明显异常。3 例接受 SWI, 均未见明显异常。

表 1 5 例 NIID 患者临床资料

患者序号	性别	年龄(岁)	主诉	既往史	体检	实验室检查	脑电图	肌电图
1	女	63	口角歪斜伴左侧脸部麻木 4 月余	高血压 2 年, 2 年前行右侧输尿管狭窄扩张术	未见明显异常	无明显异常	未查	双下肢感觉运动神经脱髓鞘损害
2	女	63	间断头晕伴恶心、呕吐 10 年余, 轻度认知障碍 7 年, 近 2 日头晕、恶心、呕吐加重伴步态不稳	既往无特殊疾病	双侧跟-膝-胫试验(+)	无明显异常	局限性脑电图	未见明显异常
3	男	66	轻度认知障碍半年, 发作性谵语 1 天, 抽搐发作伴意识丧失 1 次	高血压 14 年; 肺结核病 11 个月, 口服抗结核药 10 个月自行停药; 1 年前因心肌梗死接受心肌支架植入术	语言理解无障碍, 但问题回答错误; 右侧病理反射均可疑(+), 左侧病理反射均(-)	脑脊液葡萄糖 5.4 mmol/L, 脑脊液氯化物 107.8 mmol/L	未查	未查
4	女	64	言语不清、反应迟钝伴轻度认知障碍 1 年, 突发言语不能 3 天	既往无特殊疾病	右上肢远端肌力 1 级, 近端 3+ 级, 余肢体肌力 5- 级	脑脊液蛋白 PROT 0.82 g/L, 脑脊液自身免疫性脑炎抗体 IgG(-), 血管炎抗体 IgG(-)	未查	未查
5	男	55	双下肢无力 2 年余, 步态不稳 3 天	既往无特殊疾病	双侧跟-膝-胫试验(+), 双手轮替动作笨拙	无明显异常	未查	未查

经营养神经、改善循环、抗感染等对症支持治疗 1 年后复查, 5 例中, 1 例 FLAIR-T2WI 见小脑蚓部旁对称性片状高信号范围扩大(图 2B、2C), DWI 较前未见明显改变; 1 例 DWI 见双侧大脑额叶皮层下白质曲线样高信号扩展至双侧顶叶(图 3A、3B), 动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)序列图像示双侧大脑皮层及皮层下白质弥漫性灌注减低(图 3C), 弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)见脑白质纤维束稀疏(图 3D); 1 例出院 9 个月后死亡, 具体原因不详; 2

例失访。

2.2 皮肤组织病理学检查和基因检测 皮肤组织病理学均于光镜下见小汗腺细胞、成纤维细胞核内大量嗜酸性包涵体(图 2D), 电镜下见小汗腺细胞、成纤维细胞核内无膜结构的细丝样物质沉积(图 2E); 免疫组织化学均示 P62(核内+)、泛素(核内+)。1 例接受 NOTCH2NLC 基因检测, 结果显示 GGC 重复扩增 96 次; 1 例接受 FMR1 基因检测示 CGG 重复扩增 37 次; 其余 3 例未接受基因检测。

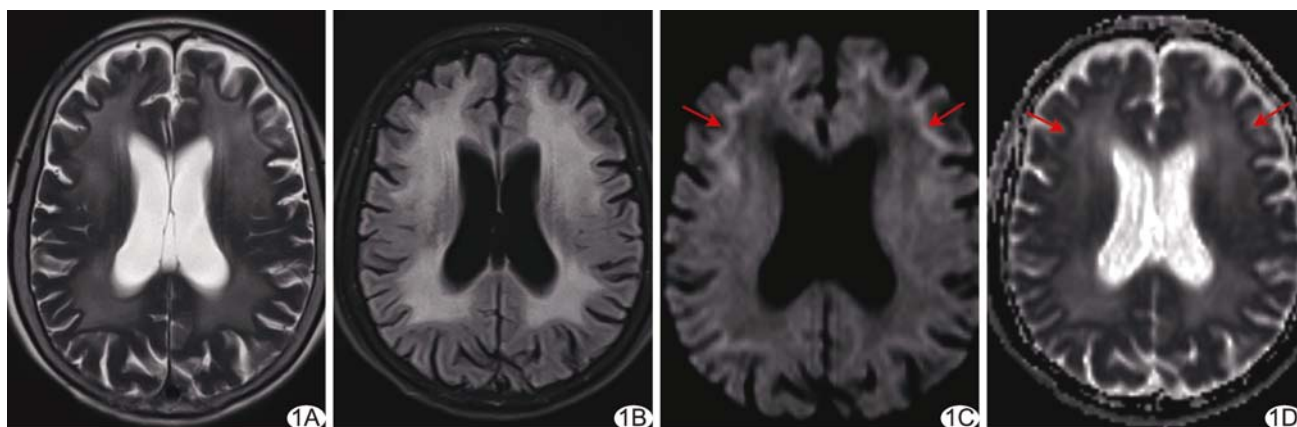


图 1 病例 1 A. T2WI 示双侧大脑半球萎缩, 侧脑室扩张; B. FLAIR-T2WI 示双侧大脑半卵圆中心及侧脑室周围大片状高信号; C. DWI 示双侧大脑额叶皮髓质交界区对称性曲线样高信号(箭); D. ADC 图示双侧大脑额叶皮髓质交界区对称性曲线样低信号(箭)

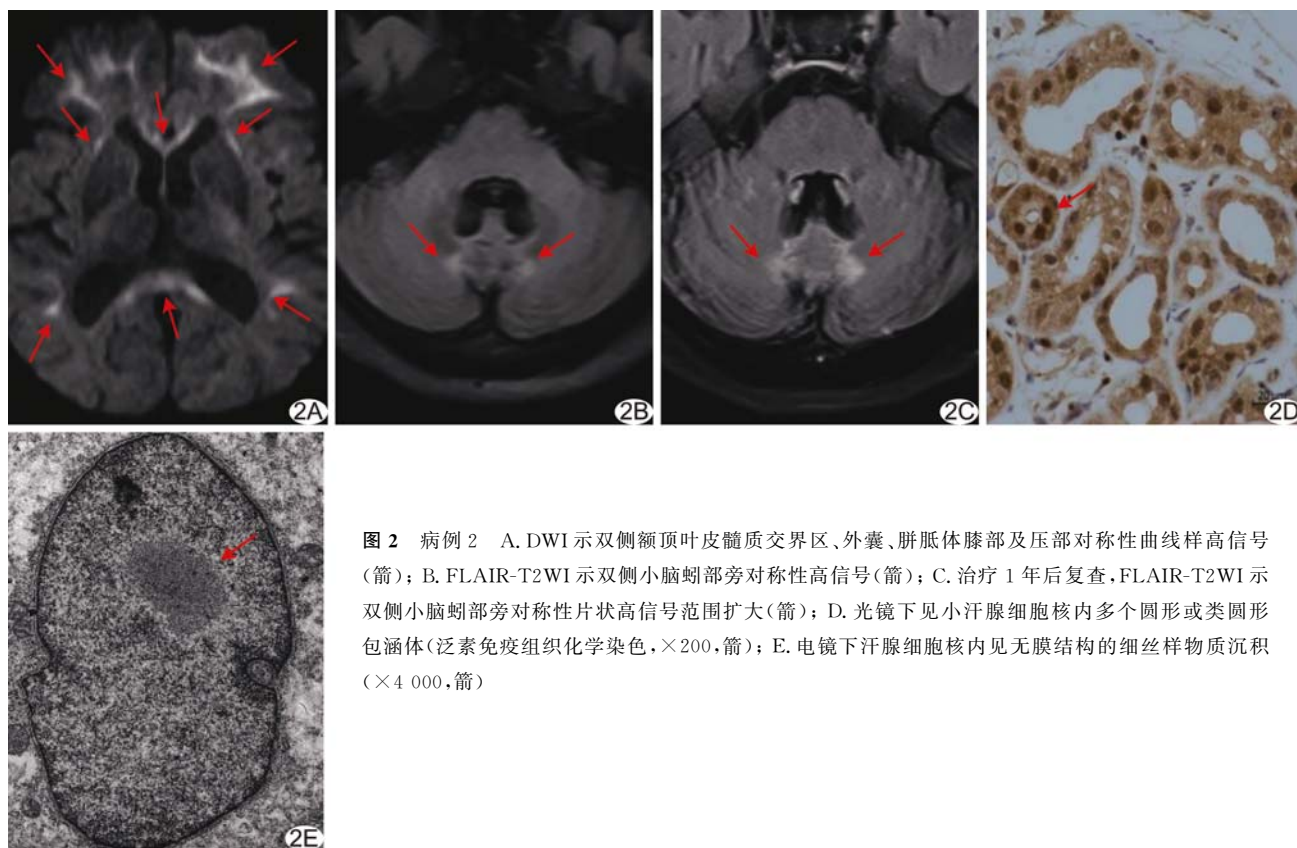


图 2 病例 2 A. DWI 示双侧额顶叶皮髓质交界区、外囊、胼胝体膝部及压部对称性曲线样高信号(箭); B. FLAIR-T2WI 示双侧小脑蚓部旁对称性高信号(箭); C. 治疗 1 年后复查, FLAIR-T2WI 示双侧小脑蚓部旁对称性片状高信号范围扩大(箭); D. 光镜下见小汗腺细胞核内多个圆形或类圆形包涵体(泛素免疫组织化学染色, $\times 200$, 箭); E. 电镜下汗腺细胞核内见无膜结构的细丝样物质沉积($\times 4\ 000$, 箭)

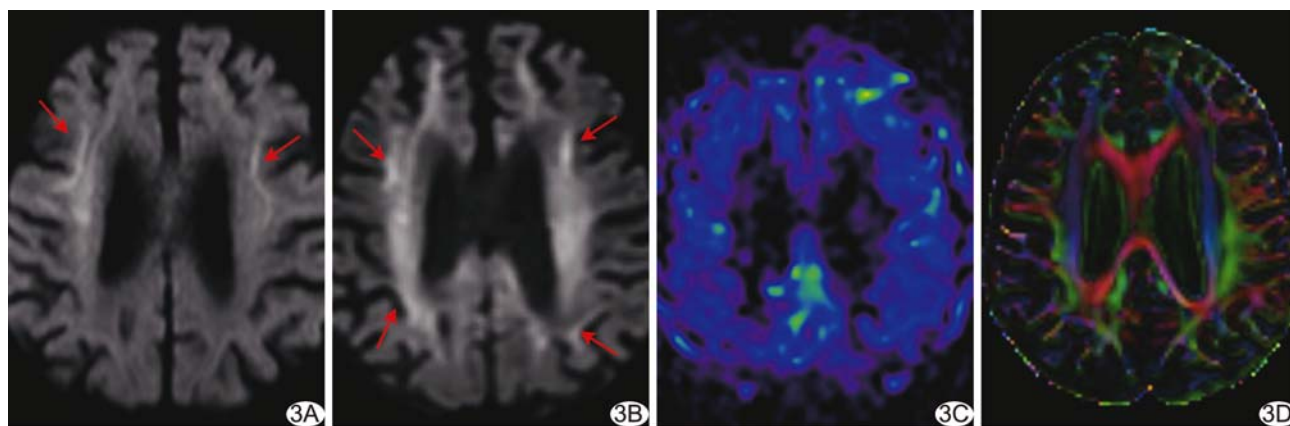


图3 病例3 A. 治疗前 DWI 示双侧大脑额叶皮层下白质曲线样高信号(箭); B~D. 治疗 1 年后复查 DWI(B)见原高信号区更加清晰,并扩展至双侧顶叶(箭),ASL 图(C)示双侧大脑皮层及皮层下白质弥漫性灌注减低,DTI 图(D)示脑白质纤维束稀疏

3 讨论

NIID 的病因及发病机制迄今尚未明确。在 NIID 中可见 NOTCH2NLC 基因 5' 端 GGC 序列扩增^[1], 有学者发现这种异常重复扩增与 11 种震颤阳性疾病有关,包括部分特发性震颤、帕金森病及多系统萎缩等多种神经系统疾病^[2],故建议将 NIID 归类为 NOTCH2NLC 重复扩增(>66 次)相关性疾病^[3]。此外,NIID 还与泛素-蛋白酶体系统相关蛋白在细胞核中过度聚集或蛋白降解异常有关^[4];实验室检查显示脑脊液蛋白轻度升高有助于 NIID 诊断。NIID 病理学表现为中枢和外周神经系统、内脏及皮肤细胞核内由无膜结构的纤维物质构成的圆形嗜酸性透明包涵体,直径 1.5~10.0 μm ;免疫组织化学示泛素、P62 抗体和 SUMO-1 均(+) ^[5]。本组 5 例均于光镜及电镜下见核内嗜酸性包涵体;其中 1 例 NOTCH2NLC 基因检测发现 GGC 异常扩增,1 例实验室检查示脑脊液蛋白升高。

NIID 可分为婴幼儿型、青少年型和成人型。婴幼儿型 NIID 罕见,临床表现为智力和运动发育衰退,常伴低眼压及小脑症状,与小脑萎缩有关^[6]。青少年型 NIID 主要表现为人格改变、学习困难、锥体外系症状、帕金森综合征、神经病变、小脑功能障碍即手足徐动症或震颤^[7]。成人型 NIID 平均发病年龄为 59.7 岁,分为家族型和散发型;家族型主要表现为痴呆和肢体无力,散发型在此基础上可见偶发性脑病、癫痫及膀胱功能障碍,且部分患者膀胱功能障碍发生于神经功能障碍之前^[8]。本组 5 例均为散发型成人型 NIID,存在不同程度神经功能障碍和肢体症状,其中 1 例膀胱功能障碍出现较早,与文献报道相符。

成人型 NIID 特征性 DWI 表现为大脑皮髓质交

界区曲线样高信号,呈“绸带征”、“鸡冠花征”或“锯齿征”^[9],与 U 纤维近端海绵样变密切相关,可能由于星形胶质细胞中存在嗜酸性包涵体而致白质受损^[10]。NIID 主要累及运动神经和感觉神经的髓鞘^[11]而致髓鞘水肿,使大脑皮髓质交界区出现 DWI 曲线样高信号,于 ADC 图表现为低信号,而侧脑室周围的血管源性水肿 DWI 呈低信号、ADC 呈高信号,胼胝体及外囊可见 DWI 异常高信号;FLAIR-T2WI 表现为小脑半球内侧、小脑蚓部旁对称性片状高信号,于冠状位呈“蝶翼征”或“H 征”,小脑中脚(middle cerebellar peduncle, MCP)对称性片状高信号于轴位呈“MCP 征”,可作为诊断指标^[12];皮层下至脑室周围广泛融合的白质高信号为 Fazekas 2 级及以上的脑白质病变所致,可能与白质区星形胶质细胞功能障碍有关^[13]。NIID 于 T1WI 和 T2WI 均可见双侧大脑半球及胼胝体不同程度萎缩,双侧侧脑室扩张;增强后脑膜强化或皮层脑回样强化,可能与亚急性脑炎发作及病变区域动脉充血扩张有关^[14]。除此之外,NIID MR 波谱(MR spectroscopy, MRS)可见 NAA/Cr 下降,提示神经元密度减少、功能减低;DTI 可见白质纤维束受损,与认知功能降低有关;ASL 低灌注提示脑功能代谢下降^[15],与 PET/CT 显示双侧大脑半球,尤其是额顶叶皮层葡萄糖代谢减低相符合。SONE 等^[16]发现 38 例散发型成人型 NIID 中,97.4% 伴白质脑病和/或脑室扩张,DWI 均可见大脑皮髓质交界区高信号。本组 5 例均伴不同程度脑萎缩、脑室扩张及 Fazekas 2 级及以上脑白质病变,DWI 均见大脑额叶皮髓质交界区高信号,其中 1 例 FLAIR-T2WI 见小脑蚓部旁高信号,1 例见小脑中脚高信号;治疗后复查 1 例 ASL 图示双侧大脑皮层及皮层下白质灌注弥漫性减低,DTI

示白质纤维束稀疏,与文献报道一致。

鉴别诊断:①脑皮质层状坏死,为累及脑皮层的局灶性或弥漫性坏死,T1WI 可见脑皮层线状、脑回状高信号,边界清楚,T2WI、FLAIR-T2WI 及 DWI 均呈高信号;②克-雅病,主要累及大脑皮层和基底节区,DWI 可见明显高信号,呈“花边征”或“绸带征”,变异型则累及丘脑枕和丘脑背侧,表现为“丘脑枕征”或“曲棍球征”;③线粒体脑肌病,好发于枕叶、顶叶或颞叶,可伴脑肿胀,表现为多灶性、非对称性、不按血管分布的皮层及皮层下高信号,MRA 示小血管增多,MRS 可见乳酸峰;④脆性 X 相关震颤共济失调综合征,由 X 染色体智能低下 1 型(FMR1)基因 5' 端非翻译区 CGG 重复序列异常扩增(55~200 次)所致,DWI 可见大脑皮髓质交界区曲线样高信号,光镜下可见皮肤脂肪细胞、成纤维细胞或汗腺细胞核内包涵体^[17]。本组 1 例 NIID 的 MRI 表现与脆性 X 相关震颤共济失调综合征难以鉴别,而 FMR1 基因检测示 CGG 扩增 37 次,据此获得诊断。

综上所述,成人型 NIID 特征性 MRI 表现为大脑皮髓质交界区曲线样 DWI 高信号,双侧小脑蚓部旁或小脑中脚对称性 FLAIR-T2WI 高信号,均有助于诊断;最终确诊仍需依靠皮肤组织病理学检查及基因检测。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] SUN Q Y, XU Q, TIAN Y, et al. Expansion of GGC repeat in the human-specific NOTCH2NLC gene is associated with essential tremor[J]. Brain, 2020,143(1):222-233.
- [3] WESTENBERGER A, KLEIN C. Essential phenotypes of NOTCH2NLC-related repeat expansion disorder [J]. Brain, 2020,143(1):5-8.
- [4] 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.
- [5] SONE J, TANAKA F, KOIKE H, et al. Skin biopsy is useful for the antemortem diagnosis of neuronal intranuclear inclusion disease[J]. Neurology, 2011,76(16):1372-1376.
- [6] MANO T, TAKIZAWA S, MOHRI I, et al. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease with rapidly progressive neurological symptoms[J]. J Child Neurol, 2007,22(1):60-66.
- [7] XIAO F, TIAN X, WANG X F. Cerebral atrophy and leukoencephalopathy in a young man presenting with encephalitic episodes[J]. JAMA Neurol, 2018,75(12):1563-1564.
- [8] 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.
- [9] CHEN L, CHEN A, LEI S, et al. Teaching NeuroImages: The zigzag edging sign of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease[J]. Neurology, 2019,92(19):e2295-e2296.
- [10] 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.
- [11] HAN X, HAN M, LIU N, et al. Adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease presenting with typical MRI changes[J]. Brain Behav, 2019,9(12):e01477.
- [12] SUGIYAMA A, SATO N, KIMURA Y, et al. MR imaging features of the cerebellum in adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease: 8 cases[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2017,38(11):2100-2104.
- [13] YU W Y, XU Z, LEE H Y, et al. Identifying patients with neuronal intranuclear inclusion disease in Singapore using characteristic diffusion-weighted MR images [J]. Neuroradiology, 2019,61(11):1281-1290.
- [14] 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.
- [15] LIU Y, LU J, LI K, et al. A multimodal imaging features of the brain in adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease [J]. Neurol Sci, 2019,40(7):1495-1497.
- [16] 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.
- [17] PADILHA I G, NUNES R H, SCORTEGAGNA F A, et al. MR imaging features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease may be indistinguishable from fragile X-associated tremor/ataxia syndrome [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2018,39(9):E100-E101.