

安徽省医学会神经病学分会组织编写

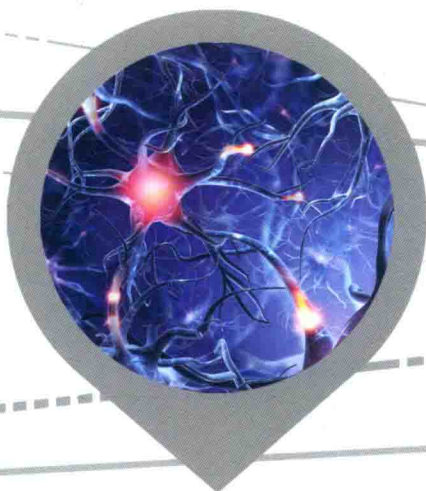
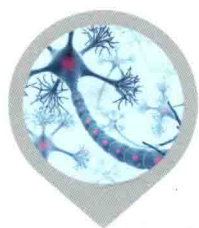
本书搜集了安徽省医学会
神经病学分会“临床疑难病例
讨论会”历年来讨论的29例疑
难病例，每一例都涵盖了详细
的病史和体征、完备的实验室
检查、重要的影像学检查以及
病理检查等资料，提供了诊断
思路。部分病例后还有杨任民
教授专题讲座，介绍了相应疾
病的基础知识和最新进展，供
广大神经内科及相关学科医师
学习和借鉴。

SHENJING XITONG YINAN BINGLI JIEXI

神经系统

疑难病例解析

名誉主编 杨任民
主 编 李淮玉 孙中武
副主编 汪 凯 王 训



时代出版传媒股份有限公司
安徽科学技术出版社

省医学会神经病学分会组织编写

SHENJING XITONG YINAN BINGLI JIEXI

神经系统

疑难病例解析

名誉主编 杨任民
主 编 李淮玉 孙中武
副主编 汪 凯 王 训
编 委 高宗良 何龙泉 汪青松 蔡永亮 杨文明 韩咏竹
韩永升 任明山 王 国平 朱幼玲 徐文安 夏明武
张 梅 吴晓宇

编 者 (按姓氏笔画排序)
王 训 王文静 王昌林 王荣峰 叶群荣 冯 颖
朱幼玲 朱余友 刘晓亭 刘 群 李 凤 李淮玉
杨 静 杨文明 吴晓宇 何龙泉 余 锋 余传庆
汪 瀚 汪青松 汪美霞 汪敬业 张 龙 张 杰
张 梅 张 璐 陈先文 周 农 周珊珊 赵江明
徐文安 曹树刚 韩永升 喻绪恩 薛 敏 薛本春

学术秘书 韩永升



图书在版编目(CIP)数据

神经系统疑难病例解析 / 李淮玉, 孙中武主编. -- 合肥: 安徽科学技术出版社, 2017.7
ISBN 978-7-5337-6266-7

I. ①神… II. ①李…②孙… III. ①神经系统疾病-疑难病-病案 IV. ①R741

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2017)第 167965 号

神经系统疑难病例解析

主编 李淮玉 孙中武

出版人: 丁凌云 选题策划: 吴玲 责任编辑: 吴玲
责任印制: 廖小青 封面设计: 王艳
出版发行: 时代出版传媒股份有限公司 <http://www.press-mart.com>
安徽科学技术出版社 <http://www.ahstp.net>
(合肥市政务文化新区翡翠路 1118 号出版传媒广场, 邮编: 230071)
电话: (0551)63533330
印制: 安徽联众印刷有限公司 电话: (0551)65661327
(如发现印装质量问题, 影响阅读, 请与印刷厂商联系调换)

开本: 787×1092 1/16 印张: 19 字数: 486 千
版次: 2017 年 7 月第 1 版 2017 年 7 月第 1 次印刷

ISBN 978-7-5337-6266-7

定价: 98.00 元

版权所有, 侵权必究

随着医学的迅速发展,神经生物学、神经电生理学、神经影像学以及分子生物学基因诊断等技术的应用,使得临床医师对神经内科疑难、复杂、少见或者罕见病有了进一步认识。但是对于青年医师来说,想要全面了解、认识并且掌握这些疾病并做出正确的诊断,实属不易。

神经内科疾病的诊断有着一套传统的临床思维方法,即定位、定性和病因诊断。要想成为一名合格、优秀的神经内科医师,熟练的神经系统解剖学、神经电生理辅助诊断以及神经影像学知识是我们必须具备的。在此基础上,还要有扎实的临床基本功。在面对患者时,首先要仔细、全面地询问病史,追踪疾病发生时的每一个细节和过程;其次要进行全面的神经系统体格检查,然后结合神经解剖定位诊断知识以及实验室检查、影像学检查结果初步确定疾病在神经系统的定位诊断,并进一步做出正确的定性诊断。培养和训练神经内科医师临床正确的诊断思维方法,对做出正确的定位、定性诊断是非常重要的。

安徽省医学会神经病学分会自 2004 年底开展的“临床疑难病例讨论会”,至今一共举办 29 次,该项活动为培养和训练优秀的神经内科医师,提高我省神经内科医师对神经系统疑难、少见疾病的诊断水平,起到了示范和推动作用。这项活动受到了神经内科学界同道的欢迎和推崇,得到了全省各家医院神经内科主任和医师们的大力支持,在此表示感谢!

此次将疑难病例讨论会的病例汇编成书,希望能对培养青年神经内科医师正确的临床诊断思维方法起到示范教学作用,为安徽省神经病学事业的发展贡献微薄力量。

安徽中医药大学神经病学研究所名誉所长 杨任民

2017 年 5 月

前言

安徽省医学会神经病学分会“临床疑难病例讨论会”是在我国神经病学家杨任民教授倡导并带领下开展的一项专题学术活动,自 2004 年以来已经举办了 29 次,在全省乃至国内神经病学界引起了较大的反响。

医学本身就是一项实践科学,“临床疑难病例讨论会”是临床医师最好的医疗实践和医学继续教育实践活动。我省神经病学分会定期举行的该项活动,给临床医师提供了一个学习神经系统疑难、少见、罕见疾病诊治的机会,同时也是年轻神经内科医师学习和掌握正确的诊断思维,进行神经系统疾病定位、定性诊断的现场演练。该项活动的举办也使神经内科同行有了交流和展示才华的平台,在全省神经病学同行中起到了临床病例讨论教学示范的作用。

该项专题学术活动持续了 10 来年,使我省神经内科医师对疑难、少见、罕见疾病的认知和诊断水平有了明显的提高,对神经内科专科医师临床实践能力的培养起到了重要的作用。感谢杨任民教授对每一次疑难病例讨论的精心指导和帮助,感谢他为每一次疑难病例讨论会所做的专题讲座和结合自己临床经验进行的诊断思维指导,这将使我们神经内科同道受益终身。同时该项学术活动也得到了神经病学分会老一辈专家刘祖欣、陈宜鑫、尹世杰教授等的大力支持,神经病学分会两任主任委员汪凯教授和孙中武教授也亲力亲为,为该项工作的顺利开展付出了大量心血。感谢所有参加过该项活动的医师们和编写人员的辛勤劳动,是大家的共同努力成就了该项活动的长期高质量开展。

本次我们将历年来讨论的疑难、少见、罕见病例汇编成书,书中每一例都涵盖了详细的病史和体征、完备的实验室检查、重要的影像学检查以及病理检查等资料,提供了全面的神经系统疾病的诊断思路。部分病例后还有杨任民教授专题讲座,介绍了相应疾病的基础知识和最新进展,供广大的神经内科及相关学科医师学习和借鉴。但是由于时间跨度大、参与单位多及我们的经验有限,书中难免会存在一些不足和缺点,恳请广大读者批评、指正,以便再版时修订。

安徽省立医院 李淮玉

2017 年 5 月

目 录

病例①	40岁,男,渐进性挤眉弄眼、扭腰摆肢、咬唇、精神异常1年余	1
病例②	52岁,男,嗜睡4个月,记忆力减退1个月	10
病例③	68岁,男,突发头痛、视物模糊、神志不清伴呕吐、抽搐8小时	19
病例④	40岁,男,进行性记忆力减退、反应迟钝、言语不清2个月余	28
病例⑤	50岁,男,先后腹痛、恶心呕吐、皮肤黄染、神志不清2个月余	38
病例⑥	19岁,女,头痛、发热1周,全身皮疹5天	44
病例⑦	50岁,男,大量饮酒后意识丧失,经治好转1个月后精神行为异常2个月	51
病例⑧	70岁,女,间断发热1月余伴反应迟钝18天	60
病例⑨	53岁,女,头痛7天,加重5天伴发作性人事不省、全身抽搐3次	69
病例⑩	38岁,女,反复头痛、视物模糊、张口受限3年,加重伴左耳鸣、呕吐2周	82
病例⑪	29岁,男,反复肢体抽搐15年,头痛伴视物不清3天	92
病例⑫	14岁,男,渐进性手抖、视物成双、行走不稳、言语不清1年余	105
病例⑬	69岁,男,突发腰痛后双下肢无力1小时	117
病例⑭	46岁,女,渐进性头昏、记忆力下降、行走不稳13个月	124
病例⑮	67岁,女,先后视物模糊、右上下肢无力、四肢抖动、意识模糊6个月	136
病例⑯	36岁,男,先后右前臂、双膝麻木1年,面部麻木伴闭眼无力3个月	148

病例 17	46 岁,女,双下肢无力、行走不稳伴反应迟钝 2 个月余	157
病例 18	46 岁,男,右下肢无力、僵硬感,行走拖曳 11 个月	168
病例 19	46 岁,女,恶心呕吐伴意识障碍 2 个月余	181
病例 20	30 岁,男,渐进性行走不稳、四肢不自主乱动 4 年余	195
病例 21	30 岁,男,腰痛 5 年余,加重伴双下肢无力 4 年	209
病例 22	38 岁,女,头痛半个月,加重伴意识模糊、胡言乱语 4 天	219
病例 23	22 岁,男,突发反应迟钝、小便失禁 13 小时	236
病例 24	27 岁,男,先后视力下降,反应迟钝,双下肢无力、易摔跌 20 年	246
病例 25	27 岁,男,突然左下肢无力伴记忆力减退、性格改变 6 个月	258
病例 26	80 岁,男,突发言语不清伴记忆力下降 1 天	270
病例 27	34 岁,女,头痛伴恶心、呕吐 10 天	274
病例 28	9 岁,女,反复腹胀大、解洗肉水样尿 4 个月,四肢抖动 1 个月	281
病例 29	52 岁,女,维持性血透 3 年,反应迟钝伴四肢乏力、行走不稳 3 天	290

病例 1

40 岁,男,渐进性挤眉弄眼、扭腰摆肢、咬唇、精神异常 1 年余

【病史摘要】

1. 一般情况 男,40 岁,农民,小学文化,安徽无为县人。

2. 主诉 渐进性挤眉弄眼、扭腰摆肢、咬唇、精神异常 1 年余。

3. 现病史 患者于 2003 年 3 月于日常生活中逐渐出现挤眉弄眼、扭腰摆肢,以上肢摆动为主,经常出现不自主咬下口唇,严重时咬破口唇,需咬住毛巾或筷子以阻止咬唇动作,并出现行走不稳,脾气较前明显暴躁,易忘事。上述症状与情绪变化无关,于睡眠后消失。2003 年 4 月在外院诊断不明,先后给予盐酸苯海索 2 mg,每天 3 次;氟哌啶醇 2 mg,每天 3 次等治疗,服药后 20 天左右咬唇症状稍好转,但其他症状仍渐进性加重。病程中无头痛、四肢关节疼痛,无全身抽搐、人事不省等症状。

4. 既往史 无特殊。

5. 家族史和个人史 患者父母为姨表兄妹结婚,否认家族中有类似症状者,个人史无特殊。

6. 体格检查 神清,计算力差,100-7 至 93 即不能继续算出;言语不清,频繁挤眉弄眼,不自主咬唇,下口唇内侧有一约 0.5 cm×0.8 cm 的破溃面,伸舌受限,双侧软腭抬举正常,咽反射正常,四肢深浅感觉检查正常。四肢肌力 5 级,双上肢腕部肌张力呈中度齿轮样增高,双上肢肘部及双下肢肌张力减低,行走时呈轻度阔基底步态,头部、双上肢近端及腰部可见较快的、不自主的、幅度较大的舞蹈样动作,旋前肌征(-),盈亏征(-)。指鼻试验欠稳准,跟膝胫试验稳准。双侧膝腱反射减弱,双侧 Babinski 征(-)。

7. 辅助检查

2004 年 3 月 18 日—2004 年 3 月 24 日:

(1)血铜 15.18 $\mu\text{mol/L}$,铜氧化酶 0.585 活力单位,铜蓝蛋白 430 $\mu\text{g/ml}$ 。

(2)红细胞沉降率 1 mm/h。

(3)血自身抗体全套,抗链球菌溶血素“O”及类风湿因子均阴性。

(4)血脂全套:总胆固醇 3.24 mmol/L,甘油三酯 1.00 mmol/L,高密度脂蛋白 1.08 mmol/L,低密度脂蛋白 1.58 mmol/L,载脂蛋白 A1 1.19 g/L,载脂蛋白 B 0.71 g/L。

(5)血肌酶谱:天门冬氨酸氨基转移酶 29 U/L,肌酸激酶 416 U/L,肌酸激酶同工酶 13 U/L,乳酸脱氢酶 511 U/L。

(6)血尿酸 3.4 mg/dl($\downarrow$)。

(7)高倍镜($\times 100$)下血涂片棘红细胞检查:患者周围血片中棘红细胞占 4%(图 1-1);其父母周围血片中未见棘红细胞,其妹周围血片中棘红细胞占 3%(图 1-2)。

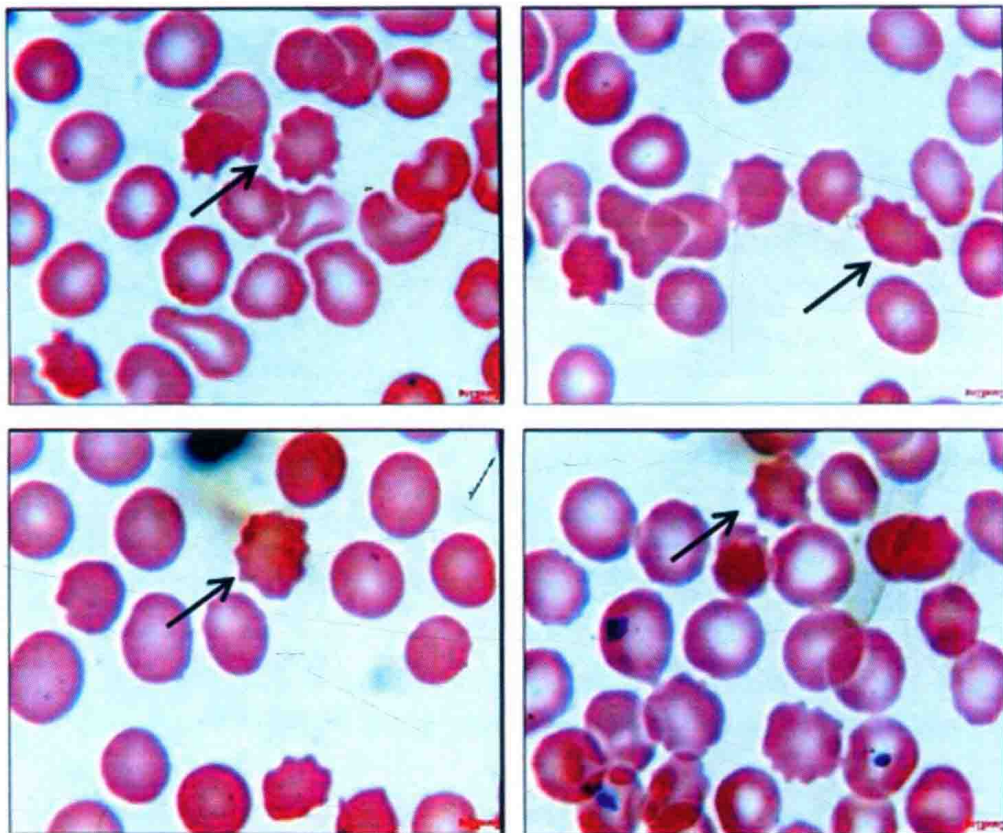


图 1-1 患者的外周血涂片

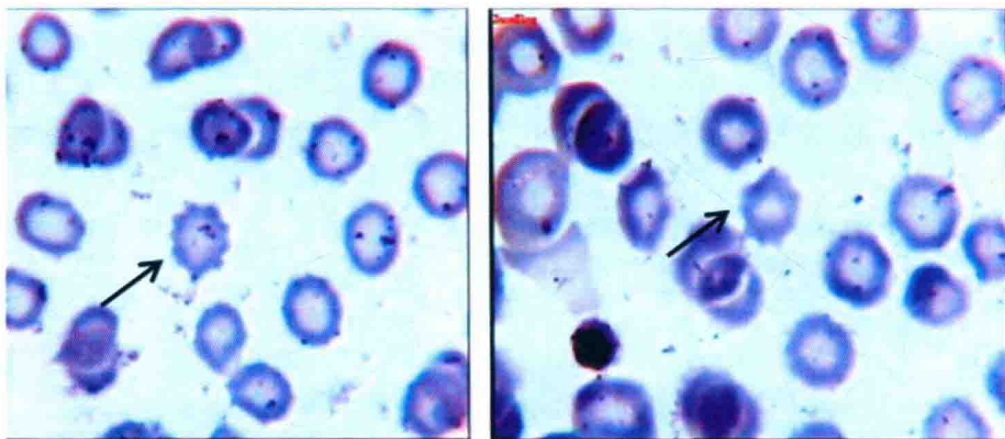


图 1-2 患者妹妹的外周血涂片

2004 年 3 月 25 日—2004 年 4 月 13 日：

- (1) 血肌酸激酶 374 U/L(↑)。
- (2) 血高密度脂蛋白 1.49 mmol/L, 低密度脂蛋白 1.99 mmol/L(↓)。
- (3) 高脂饮食 4 天(4 月 9 日—4 月 12 日)后, 4 月 13 日血高密度脂蛋白 2.03 mmol/L(↑), 低密度脂蛋白 1.60 mmol/L(↓)。
- (4) 高倍镜(×100)下血涂片棘红细胞占 7%。

8. 特殊检查

- (1) 肌电图(EMG)未见明显异常。
- (2) 脑电图(EEG)正常。
- (3) 心电图(EKG)示窦性心律不齐(60~83 次/分)。
- (4) 双眼角膜 K-F 环(一)。
- (5) B 超示肝、胆系,脾、双肾无明显异常。
- (6) 骨髓细胞学检查示增生性骨髓象。
- (7) 影像学检查(图 1-3)。

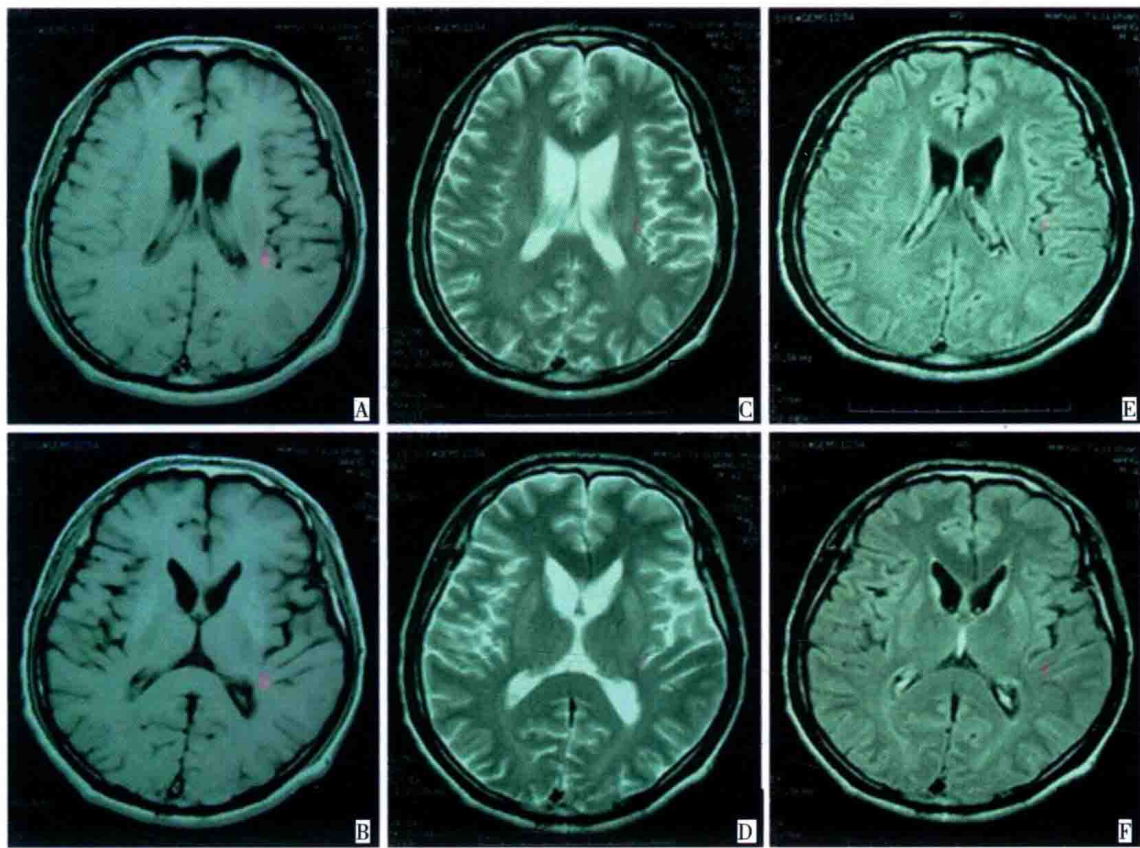


图 1-3 2014 年 3 月 8 日颅脑 MRI: T1、T2、FLAIR 像示双侧脑室前角变钝,尾状核头部萎缩(A~F),T2 示双侧壳核对称性稍高 T2 异常信号(C、D)。

【综合病史特点】

- (1) 38 岁起病。
- (2) 以挤眉弄眼、扭腰摆肢为主症。
- (3) 有自残性咬下唇。
- (4) 父母为姨表兄妹婚配。
- (5) 有认知功能障碍,简易精神状态检查量表(MMSE)评分 22 分。
- (6) 总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白正常,低密度脂蛋白 1.58 mmol/L。

(7)血肌酸激酶 416 U/L(↑)。

(8)周围血片中棘红细胞占 4%。

(9)其父母周围血片未见棘红细胞,其妹周围血片中棘红细胞占 3%。

(10)颅脑 MRI 示双侧侧脑室前角变钝,尾状核头部萎缩,壳核稍长 T2 信号。

【诊断思路分析】

1. 定位诊断分析

(1)临床以挤眉弄眼、扭腰摆肢为主症,体检肌张力降低,盈亏征及旋前肌征阳性,运动增多,症状诊断为舞蹈,定位于锥体外系、尾状核及壳核。

(2)有认知功能障碍,计算力差,100—7 至 93 即不能继续算出,MMSE 22 分,存在智能障碍,定位于高级皮质或基底节等。

(3)颅脑 MRI 示双侧侧脑室前角变钝,尾状核头部萎缩,壳核稍长 T2 信号,定位于尾状核及壳核。

2. 定性诊断分析

中年隐匿性起病,缓慢进展,临床以挤眉弄眼、扭腰摆肢为主症,病前无感染、外伤、疲劳、免疫接种等病史,首先考虑为神经变性疾病、遗传变性疾病;血管、感染、外伤、中毒、自身免疫等暂不考虑;结合患者家族中无明显显性遗传病史,其胞妹检查发现血棘红细胞增多,故考虑常染色体隐性遗传变性疾病可能性更大。引起舞蹈症状的疾病中以小舞蹈病和亨廷顿舞蹈病最为常见,但此两种均无自残性咬下唇;而引起自残性咬下唇的疾病以先天性高尿酸血症和舞蹈-棘红细胞增多症(CHAC)多见,先天性高尿酸血症一般儿童起病多见,故考虑 CHAC 的可能性大。

3. 鉴别诊断分析

舞蹈病按不自主运动的形式可分为较为缓慢的舞蹈样手足徐动和快速、剧烈的舞蹈运动;按部位可分为半侧舞蹈病、双侧舞蹈病;按病因可分为遗传性亨廷顿舞蹈病、老年性舞蹈病、小舞蹈、妊娠舞蹈病及 CHAC 等。本例符合 CHAC 诊断。

1) 亨廷顿舞蹈病

发病年龄大多在 30~50 岁,青少年期起病较少(5%~10%)。亨廷顿舞蹈病以四肢、躯干舞蹈样运动,进行性智能减低和常染色体显性遗传等为特征;但并不出现咬舌,肌萎缩,血清肌酸激酶、乳酸脱氢酶及其同工酶乳酸脱氢酶 5 升高,周围血亦无棘红细胞增多等表现。此外,让患者心算时,舞蹈棘红细胞症患者的舞蹈运动可暂时被抑制,而亨廷顿舞蹈病患者却更加严重。CT 扫描时,舞蹈棘红细胞症以尾状核萎缩为主,而亨廷顿舞蹈病以大脑皮质萎缩为主,亨廷顿舞蹈病的基因位于 4 号染色体(4p16.3)的 HT(亨廷顿因子)开放阅读框架的 5'端存在多态性(CAG)_n 三核苷酸重复扩展;CHAC 基因位于 9q21,而无(CAG)_n 重复序列突变等点,不难与 CHAC 鉴别。

2) 先天性高尿酸血症(Lesch-Nyhan 综合征,LNS)

LNS 虽亦具有自咬、舞蹈-手足徐动症、精神发育幼稚等症状,但大多自出生后 3~4 个月便起病,自咬行为是先磨牙、咬口唇,渐发展为咬舌、咬手指、咬人及咬其他一切东西。血及尿

中尿酸增高,尿酸/肌酸比率增高,红细胞、成纤维细胞培养有次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶(HPRT)部分或完全缺乏,HPRT的基因定位在Xq26-Xq27,且90%的LNS患者在该基因的9号外显子上有单个碱基的点突变,而无棘红细胞增多。故不难鉴别。

3)无 β -脂蛋白血症(Bassen-Kornzweig病,BKD)

本病为儿童、青年期起病,临床以共济失调或舞蹈样不自主运动,伴周围神经病、视网膜色素变性、眼肌瘫痪、脊椎畸形和弓形足为特征外,周围血中有棘红细胞,骨髓的红细胞呈椭圆形。有人将BKD、McLeod综合征与CHAC并称为神经棘红细胞增多症的3个类型,前者亦伴有肌萎缩,其血清乳酸脱氢酶、肌酸激酶、天门冬氨酸氨基转移酶等酶活性可增高,故需与CHAC鉴别。但BKD患者血清低密度脂蛋白显著降低, β -脂蛋白消失或显著降低,甘油三酯亦降低,而高密度脂蛋白胆固醇升高可与CHAC鉴别。

4)McLeod综合征

本综合征也是以神经-肌症状和棘红细胞增多为主要表现,其与CHAC的相同点如下。

①文献记载除舞蹈样运动外,还可出现抽动症、肌张力障碍或投掷运动等多种不自主运动;②周围神经病;③肌损害,并引致持续性血清肌酸激酶增高;④CT/MRI示尾状核显著萎缩。因此有人曾将其归为CHAC的一个类型。但以下几点可与CHAC区别:①CHAC的遗传形式大多为常染色体隐性遗传,少数为常染色体显性遗传,而McLeod综合征为X伴性遗传;②本综合征的周围神经损害较重;③肌损害酷似各种类型的进行性肌营养不良。

5)舞蹈-棘红细胞增多症(CHAC)

根据大多数文献报道,本病具有家族史,因此普遍认为,CHAC属遗传性疾病范畴。其遗传方式尚有争议,少数家系存在垂直累代发病现象,提示常染色体显性遗传的可能。但多数文献报道的家系调查显示只累及同胞,先证者的直系亲属可能存在血清肌酶的增高或血常规棘红细胞增多而表象却正常,并有5个家系中先证者的双亲为近亲婚配等资料均符合常染色体隐性遗传。Hardie等(1991)复习了20世纪80年代有关CHAC的文献,发现CHAC患者男多于女(40例中为22:18),而提出可能是X染色体基因缺陷相关的性连锁遗传。此外,文献也有极少数散发CHAC患者的报道。最近综合多数文献报道,认为本病一般具有以下共同特征:①舌-口周围的不自主运动,四肢、躯干舞蹈样运动,常伴咬舌。②周围血可见>3%的棘红细胞。③智能正常或轻度低下。④肌张力减低,深反射减低或消失,大多伴有周围神经病变。⑤有时有癫痫样发作。⑥多数为常染色体隐性遗传,亦有常染色体显性遗传,偶见散发病例。⑦血清肌酸激酶增高较显著。⑧脑CT扫描可见尾状核萎缩。⑨大部分病例 β -脂蛋白正常。⑩多于20~30岁发病。

【最后诊断】

舞蹈-棘红细胞增多症。

【治疗及预后】

患者入院后先后予硫必利0.2g,每日3次;氟哌啶醇4mg,每日3次;丁螺环酮5mg,每日

3次;维生素E 100 mg,每日3次;茴拉西坦胶囊2粒,每日3次;氯硝西泮1 mg,每日3次治疗。出院时,挤眉弄眼症状稍好转,咬唇症状基本缓解,摆肢症状完全消失,但仍有轻度扭腰。

【诊疗经验和体会】

舞蹈-棘红细胞增多症(CHAC)是一种罕见的神经变性疾病,1968年由Levine率先报道,主要以渐进性运动增多和红细胞形态异常改变为临床特点。近年已明确,CHAC的基因定位于9q12,其遗传形式符合常染色体隐性遗传。

CHAC的临床表现多种多样,通常于25~45岁发病,主要以舞蹈运动,抽动症样喉部发声、肌张力障碍,口面部运动过多,认知障碍、精神障碍及周围神经损害等组成的神经系统综合征,以及周围血出现棘红细胞增多为特征。CHAC发生的舞蹈运动,表现为突出的,严重程度易变、不规则、无节律的不自主运动,累及四肢躯干,尤以上肢为显著,颇与亨廷顿舞蹈病所见类似。但CHAC更具特征性的不自主运动是口面部的运动过多,常常不自主地咬舌、咬唇和咬颊部,可将自己的舌尖咬断或口唇咬下。

CHAC尚无特效治疗。巴氯芬可能使舞蹈症状减轻。左旋多巴制剂和氟哌啶醇的疗效评价不一,使症状减轻、无效或恶化的报道均可见到。而盐酸苯海索、溴隐亭、苯二氮草类、5-HT受体拮抗剂等,对症状缓解均无效果。

【杨任民教授专题讲座】

舞蹈-棘红细胞增多症

(chorea-acanthocytosis, CHAC)

►【CHAC的历史变迁】◀

1968年,Levine等首先发现一例以舞蹈样不自主运动及周围血中棘红细胞增多为特征的患者,其家族中8人出现舞蹈样不自主运动,其中13人在周围血中检出棘红细胞,他们认为这是一种新的遗传性神经系统疾病。同年,Critchley等报道一例患者除舞蹈样不自主运动及棘红细胞增多症外,还伴有咬舌、咬唇、咬颊等自龇症。此后,类似的疾病以各种不同的名称在欧美国家以及日本杂志被相继报道。

本病较常用的名称有伴有棘红细胞症的家族性基底节变性、伴有棘红细胞症的慢性进行性舞蹈病、伴有棘红细胞症的肌萎缩性舞蹈病、伴有棘红细胞症的家族性肌萎缩性舞蹈病、家族性神经棘红细胞增多症及神经棘红细胞增多等。近年来大多认为本病为一种独立的锥体外系疾病,故命名为舞蹈-棘红细胞增多症(chorea-acanthocytosis, CHAC)。

►【病因】◀

根据大多数文献报道,本病具有家族史,因此普遍认为CHAC属遗传性疾病范畴。近年发现CHAC的发病原因是位于9q21的CHAC基因突变。CHAC编码区大,蛋白的类别是一种与酵母同系物有关的新的蛋白。2002年牛津大学的Dobson-Stone C等35人共同协作,

在 43 例 CHAC 先证者中,对 CHAC 基因位点所有 73 个外显子及其侧面的内含子的突变按排列顺序全部进行筛选。在 39 例先证者中确定了 57 种不同的突变形式,其中 54 种先前未报道过,新的突变包括无义突变 15,插入缺失 22,剪接点突变 15 及 2 例错义突变,普遍地分布于 CHAC 基因。

但对其遗传方式尚有争议。少数家系存在垂直累代发病现象,提示常染色体显性遗传的可能;多数文献报道的家系调查显示只累及同胞,先证者的直系亲属可能存在血清肌酶的增高或血常规棘红细胞增多而表象却正常,并有 5 个家系中先证者的双亲为近亲婚配等资料均符合常染色体隐性遗传。Hardie 等(1991)复习了 80 年代有关 CHAC 的文献,发现 CHAC 患者男多于女(40:22),而提出可能是 X 染色体基因缺陷相关的性连锁遗传。此外,文献也有极少数散发 CHAC 患者的报道。

作者经验 3 例,例 1 先证者的父母非近亲婚配,对患者的无症状亲属行血常规检查,发现其母棘红细胞占成熟红细胞的 22%,其弟占 4%,其当时年仅 6 岁的儿子占 20%;例 2 先证者的家族中未稽及类似发病者;本例先证者的父母是姨表兄妹婚配,否认家族成员有类似症状,其父母末梢血片均未发现棘红细胞,但其妹占 3%。

►【病理】◀

本病的尸检不足 10 例,故病理资料较少,有限的病理报道为:病变广泛累及脑、脊髓和周围神经等多个部位。主要表现为:①双侧尾状核高度萎缩,光镜示小型神经细胞严重减少或脱失,大型神经细胞变小或减少,星形胶质细胞增生。②豆状核尤其壳核呈同样改变,但较前者为轻,仅见小型神经细胞减少;黑质神经细胞弥漫性脱失,尤以腹外侧区为重。③大脑皮质、下丘脑、蓝斑、小脑、脑干不受累。④脊髓颈段有前角细胞严重脱失,而胸段、腰段不受累。⑤周围神经大多可见有髓纤维脱髓鞘改变,电镜示神经膜施万细胞胞质内出现类似次级溶酶体的致密体;脊髓纤维轴突内线粒体肿胀、囊胞破裂;神经鞘细胞畸形变。

►【脑组织生化改变】◀

Bird(1978,1998)测定 CHAC 患者的大脑皮质、尾状核和壳核发现,谷氨酸脱羧酶(GAD)、胆碱乙酰转酶(CAT)活性不降低,而黑质的 GAD 活性降低。Yebenes 测定 2 例 CHAC 患者,发现尾状核与壳核内多巴胺(DA)及其代谢产物减少,黑质内多糖明显减少,而豆状核内去甲肾上腺素水平增高,多糖、 γ -GABA 水平降低,并与神经元脱失程度相一致。

►【PET】◀

Brooks 等(1991)用 PET 检查发现,CHAC 患者的尾状核、壳核、额叶内侧面局部脑血流均显著降低,尤其在尾状核和壳核的 DAD2 受体结合点几乎消失;壳核后部的 18F-DA 摄取明显减少,提示黑质腹外侧部 DA 能神经元功能障碍。Dubinsky 等(1989)发现新纹状体内葡萄糖利用率显著降低。

►【临床表现】◀

1. 起病年龄与初发症状

本病发病年龄 8~62 岁,欧美地区报道大多于 20~30 岁起病,日本报道 30~40 岁(平均

35岁)发病,偶有50~60岁才发病者。多数病例以舌、唇不自主运动或自龇症为初发症状;少数以癫痫样发作或四肢不自主运动起病;偶有以性格改变为首发症状。

2. 不自主运动

缓慢进行的舞蹈样不自主运动是本病的核心症状。主要以舌肌、口唇和面部肌肉尤其咀嚼肌的不自主运动为特征,常可因此而不自主咬舌、咬唇和咬颊黏膜,亦常影响讲话或饮食。例如,有时可不自主将口中食物自动推出;由于咽喉部肌肉的不自主运动,常引起咽部发出呼噜声、吸吮声、叹息声或各种各样的单音节声。四肢、躯干一般也有酷似肌阵挛样快速的不自主运动。文献分别报道有出现舞蹈-手足徐动样、肌张力障碍样、抽搐症样或震颤等各种形式的不自主运动。此外,少数年轻起病的患者,偶可表现似帕金森综合征。

3. 自龇症

以咬舌、咬唇最为常见,往往可突然将自己的舌尖咬断或口唇一块块地咬下来。一般认为这是舌、唇、咀嚼肌运动障碍(dyskinesia)和肌张力障碍同时存在,并发生同期不自主收缩所致。偶有不自主运动引致以上肢不断重击自己的鼻子,造成鼻子损伤。

4. 癫痫样发作

约1/3的CHAC患者可伴癫痫发作,发作形式则以全身强直-阵挛发作(GTCS)为多见,临床无癫痫样发作病例的脑电图,除发现 α 波波率变慢外,部分患者也可能出现 θ 波、 δ 波发放,棘波、棘慢综合波等异常脑电图出现。

5. 智力与精神异常

CHAC患者的智能一般属正常范围;但亦有报道,约半数可呈现额叶皮质下型的进行性智能障碍,主要临床表现为焦虑、恐惧、强迫思维、情绪不稳定,易冲动,注意力不集中、持续行为及操作技能减退等;或可表现为全面性智能减退或精神分裂症样精神异常。

►【临床检查】◀

1. 棘红细胞症

在血常规中发现胞质呈不同形状突出的异常红细胞——棘红细胞,是本病主要特征,通常超过3%。部分病例可见网状红细胞增加及红细胞寿命缩短,但很少有贫血;偶有出现椭圆形红细胞性贫血。患者的红细胞在正常人的血清中37℃孵育180分钟,棘红细胞不能恢复为正常细胞;正常人红细胞在患者的血清中孵育,亦未出现棘红细胞。据此推断,患者的红细胞形态异常与血浆因素无关,而属红细胞的内在性缺陷。而对于临床表现酷似本病者,虽一次周围血中未检出棘红细胞,但不能轻易排除本病的,应定期重复检查,只有随访多次结果阴性,才能除外本病。

2. 周围神经病

具有周围神经损害的CHAC患者,通常有肌张力显著降低,四肢尤其下肢深反射减弱或消失。部分病例有轻度四肢末端感觉减退。肌电图呈失神经电位,运动神经传导速度多数正常或稍减低,而部分患者感觉动作电位(SAPs)幅度降低。

3. 血清肌酶谱

血清肌酸激酶、乳酸脱氢酶、天门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶多数可轻中度增高,尤以男性患者为显著。其中肌酸激酶同工酶MM型占90%~95%。血清酶的增高一般考虑为肌源性或神经源性继发肌萎缩所致;但也有发现乳酸脱氢酶5增高,故不能否定肝源性所

致。有报道,CHAC 先证者表象正常的家庭成员中,虽未能在血常规中查到棘红细胞增多,但仍可能有肌酸激酶活性增高。

4. CT/MRI 扫描

双侧侧脑室前角扩大,尾状核向脑室突出现象消失等图像变化,提示尾状核明显局灶性萎缩。第Ⅲ脑室亦可扩大,而大脑皮质、白质无明显变化。偶有 CT 扫描无异常。

►【诊断】◀

最初 Levine 提出本病有以下特征:①面、舌、四肢出现缓慢进行性舞蹈-手足徐动样不自主运动。②四肢肌张力减低、肌力减退,深反射减弱或消失。③周围血出现 10% 乃至 50% 以上棘红细胞。④部分病例伴共济失调、癫痫样发作、精神分裂症样症状。⑤智力减退不明显。⑥乳酸脱氢酶比正常人约高 2 倍。

最近综合多数文献报道,本病一般具有以下共同特征:①舌-口周围的不自主运动,四肢、躯干舞蹈样运动,常伴咬舌。②周围血可见 >3% 的棘红细胞。③智能正常或轻度低下。④肌张力减低,深反射减低或消失,大多伴有周围神经病变。⑤有时有癫痫样发作。⑥多数为常染色体隐性遗传,亦有常染色体显性遗传,偶见散发病例。⑦血清肌酸激酶增高较显著。⑧脑 CT 扫描可见尾状核萎缩。⑨大部分病例 β -脂蛋白正常。⑩多于 20~30 岁发病。

►【治疗】◀

一般认为,盐酸苯海索、溴隐亭、地西泮、氯硝西泮、劳拉西泮、5-HT 受体拮抗剂等对不自主运动均无效。巴氯芬可使舞蹈症状减轻,左旋多巴的疗效不确定。文献对氟哌啶醇疗效评价不一,认为可使症状减轻、恶化或无效。

参考文献

- [1] Vital A, Bouiilot S, Burbaud P, et al. Chorea - acanthocytosis: neuropathology of brain and peripheral nerve [J]. Clin Neuropathol, 2002, 21: 77 - 81.
- [2] Rubio JP, Danek A, Stone C, et al. Chorea - acanthocytosis: genetic linkage to chromosome 9q21 [J]. Am J Hum Genet, 1997, 61: 899 - 908.
- [3] 周祥琴, 关鸿志, 史向松, 等. 神经棘红细胞增多症的临床及神经影像学特征 [J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(2): 112 - 115.
- [4] 魏妍平, 万新华, 高晶, 等. 神经棘红细胞增多症三例临床病理研究 [J]. 中华神经科杂志, 2005, 38: 712 - 713.
- [5] Stevenson VL, Hardie RJ. Acanthocytosis and neurological disorders [J]. J Neurol, 2001, 248(2): 87 - 94.

(安徽中医药大学神经病学研究所附属医院 喻绪恩 韩永升)

病例 2

52 岁,男,嗜睡 4 个月,记忆力减退 1 个月

【病史摘要】

1. 一般情况 男,52 岁。
2. 主诉 嗜睡 4 个月,记忆力减退 1 个月。
3. 现病史 患者于入院前 4 个月无明显诱因下出现嗜睡,反应迟钝,不认识家人,且呈进行性加重。入院前 1 个月,记忆力减退,尤以近事记忆力减退明显,时有言语异常。近 1 个月来,偶有进食后呕吐,但无明显头痛,外院拟诊为“胃溃疡”,予以对症处理后好转。入院期间,无发热,无头晕,无肢体活动不灵,有发作性头痛,伴恶心呕吐;突发抽搐一次,表现为强直-阵挛发作伴意识丧失、双侧瞳孔变大,经治疗后症状缓解。
4. 既往史 2003 年发现血压偏高,不育症,病前无脑外伤及精神刺激因素。
5. 家族史和个人史 否认家族史,吸烟 30 余年,30 支/天,饮酒 30 余年,250 g/d。否认冶游史,否认毒物及特殊药物接触史。
6. 体格检查 BP 103/87 mmHg,巩膜及全身皮肤未见黄染,全身浅表淋巴结未触及,右侧上臂、大腿外侧分别见 2 cm×3 cm(无毛发)、1.5 cm×1.5 cm(有毛发)大小的皮肤黑痣,表面光滑,无隆起,无溃破。心肺(一),肝脾肋下未触及。
- 专科体检 入院时查体:嗜睡,定向力、计算力、判断力均减退,眼球运动自如,双瞳孔等大等圆,直径 3 毫米,双眼屈光不正,视盘边界模糊,额纹对称,颈软,四肢肌力 5 级,肌张力正常,腱反射对称正常,深浅感觉正常,左侧戈登征(+),克、布氏征(一)。
- 入院 3 周后查体:双眼外展露白,双侧视盘边界模糊,颈抵抗,双侧克氏征(+),双侧下肢病理征(+).
7. 辅助检查
- (1)2004 年 8 月 20 日血常规示白细胞 $3.2\times10^9/L(\downarrow)$,余正常。
- (2)2004 年 9 月 3 日呕吐物隐血试验(+).
- (3)脑脊液检查见表 2-1。

表 2-1 脑脊液检查结果对比

项 目	2004 年 9 月 4 日	2004 年 9 月 9 日
压力	260 mmH ₂ O(↑)	180 mmH ₂ O
常规	外观黄色浑浊 有核细胞 $8\times10^6/L$ 红细胞计数 $8750\times10^6/L$	外观黄色 有核细胞 $18\times10^6/L(\uparrow)$ 红细胞计数 $700\times10^6/L$