
北京天坛医院 神经内科疑难病例

周 衡 主编

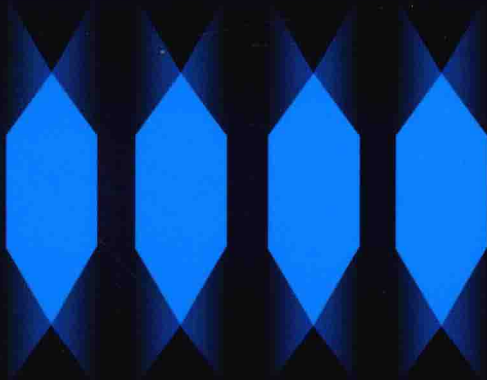


北京大学医学出版社

责任编辑：靳新强

封面设计： 视觉传达设计

北京天坛医院
神经内科疑难病例



ISBN 978-7-5659-0960-3



定 价：30.00 元

北京天坛医院神经内科疑难病例

主 编 周 衡

副主编 秦海强 牛松涛 王化冰

编 者 (按姓名汉语拼音排序)

曹 姗 (河北省保定市第一中心医院)

牛松涛 (首都医科大学附属北京天坛医院)

陈 彬 (首都医科大学附属北京天坛医院)

秦海强 (首都医科大学附属北京天坛医院)

陈 超 (首都医科大学附属北京天坛医院)

宋 田 (首都医科大学附属北京天坛医院)

冯 丽 (河北省承德市中心医院)

唐鹤飞 (首都医科大学附属北京天坛医院)

冯亚利 (河南省巩义市人民医院)

王 琰 (首都医科大学附属北京天坛医院)

何 涛 (河北省邢台市第三医院)

王 展 (首都医科大学附属北京天坛医院)

黄连铭 (河北省冀中能源邢台矿业集团有限责
任公司总医院)

王东枝 (河北省衡水市第二人民医院)

王化冰 (首都医科大学附属北京天坛医院)

李 伟 (首都医科大学附属北京天坛医院)

王小蓉 (四川省雅安市人民医院)

李利锋 (河北省邢台市第三医院)

郑 颖 (黑龙江省双鸭山市煤炭总医院)

李志梅 (首都医科大学附属北京天坛医院)

周 衡 (首都医科大学附属北京天坛医院)

指导专家: 王拥军 (首都医科大学附属北京天坛医院)

赵性泉 (首都医科大学附属北京天坛医院)

张星虎 (首都医科大学附属北京天坛医院)

张在强 (首都医科大学附属北京天坛医院)

孙异临 (中国医学科学院神经科学研究所)

BEIJING Tiantan Yiyuan Shenjing Neike Yinan Bingli

图书在版编目 (CIP) 数据

北京天坛医院神经内科疑难病例/周衡主编. —北京:

北京大学医学出版社, 2014. 10

ISBN 978-7-5659-0960-3

I. ①北… II. ①周… 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 (2014) 第 231054 号

北京天坛医院神经内科疑难病例

主 编: 周 衡

出版发行: 北京大学医学出版社

地 址: (100191) 北京市海淀区学院路 38 号 北京大学医学部院内

电 话: 发行部 010-82802230; 图书邮购 010-82802495

网 址: <http://www.pumpress.com.cn>

E-mail: booksale@bjmu.edu.cn

印 刷: 北京画中画印刷有限公司

经 销: 新华书店

责任编辑: 靳新强 责任校对: 金彤文 责任印制: 罗德刚

开 本: 787mm×1092mm 1/16 印张: 7.25 字数: 181 千字

版 次: 2014 年 10 月第 1 版 2014 年 10 月第 1 次印刷

书 号: ISBN 978-7-5659-0960-3

定 价: 30.00 元

版权所有, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

前言

——写在岁月老去之前

20年前，当我有幸成为天坛医院神经内科大夫中的一员的时候，心中充满了荣耀。随着七千多个日出日落的更替，这份荣耀慢慢变成了一种责任，我时常自问，自己是不是对得起这种荣耀？为了荣耀的延续，自己究竟做过些什么？

刚刚入行的时候，我曾经感慨神经病学的涵盖是如此的广阔，从无形的意识到身体发肤；从呱呱坠地的婴儿到耄耋之年的老人，都是我们的研究对象。每一个领域，每一天都在发生着新的进展。天地如此广阔，道路又如此漫长。在每一个神经科医师的专业之路上，总会有这样一些瞬间，或者是因为在那个瞬间，我们终于明确了一个诊断；或许是因为在那个瞬间，我们挽救了一个患者甚至一个家庭；或许是因为在那个瞬间，我们避免了一个错误。这些瞬间往往使我们终生难忘、终生受益。每每我们谈起自己职业生涯的时候，这些瞬间便会不自觉地 from 脑海中走出来，给晚生后辈带来良久的唏嘘感叹。

岁月终将老去，记忆也会褪色。多年来，我一直想把这些瞬间串联起来，但大大小小的事情把计划一再拖延下去。直到2013年，在我负责天坛医院神经内科教学工作的时候，不经意间和新来的进修医师提到了这件事，他们纷纷表示愿意加入到这件事当中来。在他们身上，我看到了自己曾经有过的激情。于是，计划开始实施，病例筛选、资料搜集、文献检索，复杂的过程带给大家的乐趣是我们都没有料想到的。

通过层层筛选，我们最终确定将13个病例纳入本书，这其中包括神经系统遗传代谢性疾病、神经系统感染性疾病、神经系统免疫性疾病及脑血管病等多个病种。每一个病例能否入选，最重要的前提是它的诊断是否明确？是否达到公认的金标准？如果不能，哪怕病例再完整，治疗再有效，也不在考虑的范围。这是因为我们必须提供给大家经得起推敲的病例，如果诊断还存在疑问，那么根据诊断所进行的讨论也就不免成为了空中楼阁。在这13个病例中，我们应用了病理学、分子生物学等手段，力求做到诊断可信，言之有据。

确定病例之后，我们就每一个病例的写法进行了商讨。首先，在每一个病例的开始部分，严格按照神经内科的规范，细致描述患者的神经系统查体结果。这是因为我们发现，在神经内科查体的具体操作与描述上，不同医学院毕业的研究生和进修医师存在很多的差异，孰对孰错暂且不说，格式的混乱也可能引起工作的不便。所以，规范的体格检查描述十分重要。在体格检查描述之后，我们不是直接把诊断结果告诉读者，而是力求还原临床的诊断过程。也就是说，如何根据首诊资料确定诊断的方向，如何根据患者的病情变化和新的检查结果，调整自己的思路，最终得到正确的诊断。我们当中的很多人都曾经痴迷于福尔摩斯的基本演绎法，其实医生和侦探的思维方式很接近，侦探寻找的是罪犯，而我们探究的是病因。起源于亚里士多德的演绎法要求它的使用者具备两个条件：一是充分了解事物的一般性规

律，二是熟练掌握演绎推理的方法。在疾病的诊断过程中，我们往往要借助演绎推理法，因此，在不断丰富医学知识的同时，对于诊断过程的研究同样重要。

在每个病例的最后，我们照例进行了讨论，并列出了相关的延伸阅读文献，以备同行们阅读。

终于有一天，我把整部书稿通览一遍，才觉得自己可能刚刚做了一件能够使荣誉感延续的事情。在这些病例里面，有我们的青春，有我们的追求，更有我们的成长。

周 衡

2014.10.28

目 录

第 1 章 舞蹈病——棘状红细胞增多症·····	1
第 2 章 中枢神经系统炎性假瘤 ·····	10
第 3 章 常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮质下梗死和脑白质病 ·····	26
第 4 章 进行性肌阵挛性癫痫 ·····	36
第 5 章 肾上腺脑白质营养不良，致死性家族性失眠症 ·····	43
第 6 章 神经阻滞剂恶性综合征 ·····	60
第 7 章 抗 NMDA 受体脑炎 ·····	71
第 8 章 中枢神经系统真菌感染疾病 ·····	80
第 9 章 脑裂头蚴病 ·····	94
第 10 章 低颅压综合征致颅内静脉窦血栓形成 ·····	104

第1章 舞蹈病——棘状红细胞增多症

刚做神经科医生的时候，作者总觉得舞蹈样运动（choreic movement）这个名称多少有些残酷。舞蹈应该是经过提炼、组织和美化了的人体动作，是一种给人带来美感的艺术；而只有亲眼目睹才知道，舞蹈样运动的病人是如此的痛苦与无助。几年以后，发现确实没有恰当的词用来描述这组症状了。

舞蹈样运动是神经科颇具特异性的临床表现，按照教科书的描述，是一种肢体不规则、无节律、无目的和不对称的运动，患者不停地耸肩、转颈、伸臂、抬手和伸屈手指，只有在入睡后，才可能消失。神经科医生一旦看到典型的舞蹈样运动，都会准确地把病变定位于尾状核和壳，但更重要的是找到舞蹈样动作背后的原因，只有病因明确，才能给予患者有效的治疗。

病例 1

【主 诉】男性，35 岁，不自主运动伴认知功能下降 8 年

【现病史】

男性，35 岁，8 年前患者出现不自主耸肩，无言语不清，行走、书写如常，日常生活不受影响，未行诊治。7 年半前出现不自主咬伤舌前部及唇、颊部，伴流涎、焦虑、恐惧，先后因唇舌咬伤至当地医院缝合 3 次。7 年前下颌部及四肢不自主运动逐渐增多。于当地医院行头 MR 提示双侧侧脑室扩大，先后住院治疗 3 次，未明确诊断，口服氟哌啶醇等药物治疗，无明显疗效。4 年前患者停用所有药物，下颌部及四肢不自主运动逐渐加重，手不能自主支配，不能持物及自己进食，步态不稳，上下楼梯困难；同期出现言语不清，可以正常理解别人言语，无意识不清，无视物模糊，无复视，无肢体抽搐，无感觉异常，无排尿排便障碍，患病期间，患者认知功能进展性下降，以记忆力减退为主要表现，3 年前开始不能胜任日常办公室工作。

【既往史、个人史及家族史】

无特殊。

【神经系统专科查体】

精神智能状态：意识清楚，言语流利，构音障碍，认知功能减退，记忆力、定向力、判断力均有下降。情感表现正常。

脑神经：

I：未查。

II：双眼视力、视野粗测正常，眼底视盘（视神经乳头）边界清楚。

III、IV、VI：上眼睑无下垂，眼球无外凸及内陷，双侧瞳孔等大等圆，直径 3mm，直接、间接对光反射灵敏，眼动充分，未引出眼震。

V：双侧面部针刺觉对称存在，可见频发咀嚼样不自主运动，双侧角膜反射灵敏，下颌反射未引出。

VII：双侧面纹对称，鼻唇沟对称。

VIII：双耳听力粗测正常。

IX、X：悬雍垂居中，双侧软腭抬举力正常对称，咽反射存在。

XI：转颈、耸肩对称有力。

XII：伸舌居中，无舌肌萎缩、纤颤。

运动系统：肌肉容积正常，四肢可见舞蹈样不自主运动，四肢肌力 5 级，四肢肌张力低。

共济运动：快速轮替试验不能完成，双侧指鼻试验及跟膝胫试验欠稳准。Romberg 征睁闭眼均不稳。

步态：共济失调性步态，直线行走不能。

反射：双上肢腱反射对称减低，双下肢腱反射消失，双侧病理征阴性。

感觉系统：深浅感觉对称正常，复合感觉正常。

其他：舌尖可见部分缺如。

【辅助检查】

1. 头颅磁共振扫描

显示侧脑室扩大，见图 1-1。

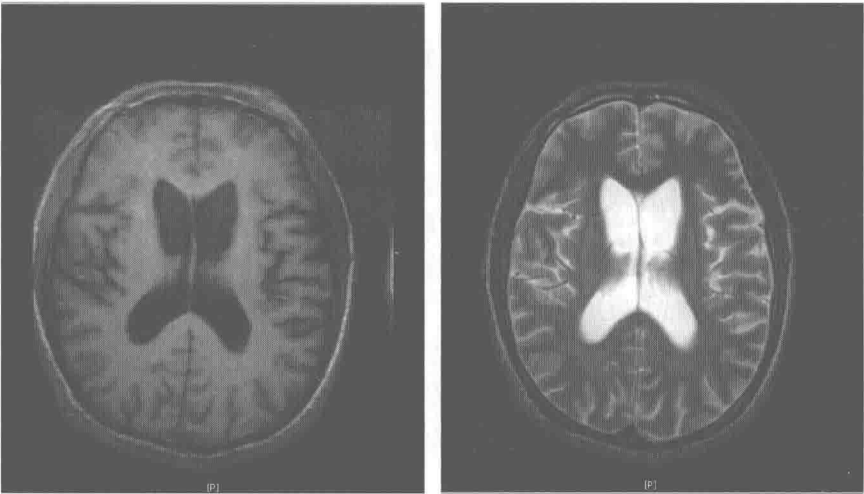


图 1-1 患者头颅磁共振扫描示：侧脑室扩大

2. 血常规检查

血红蛋白（HGB）：134g/L，血生化检查：肌酶：CK 2443 IU/L，CK-MB 133 IU/L，其他血生化项目正常。

【诊断经过】

面对一位以“舞蹈样不自主运动伴认知功能减退”为主诉的青年男性患者，我们需要寻找舞蹈样动作背后的原因。典型的舞蹈样不自主运动的定位诊断可以确认位于基底节区，也就是说，凡累及基底节区的病变，均可有类似表现，包括脑血管病、颅内肿瘤，多种代谢异常（如电解质异常）等。依据患者已有的辅助检查结果，我们首先排除了以上诊断，而把目标放在了遗传性疾病及其他获得性基底节区病变上面。我们列出了临床常见的几种以舞蹈样不自主运动为主要临床表现的疾病，并总结了其病因学、流行病学及症候学特征（表 1-1）：

表 1-1 小舞蹈病、亨廷顿舞蹈病、舞蹈病-棘状红细胞增多症病因学、流行病学及症候学特征

		小舞蹈病 (chorea minor, CM)	亨廷顿舞蹈病 (Huntington disease, HD)	舞蹈病-棘状红细胞增多症 (chorea - acanthocytosis, ChAc)
病因		风湿热在神经系统的表现，可能是易感儿童经 A 组溶血性链球菌感染后产生相应抗体，与尾状核、丘脑底核神经元的抗原结合，引起免疫性炎症所致	常染色体显性遗传病，第 4 号染色体基因突变。主要累及基底节区和大脑皮质	常染色体隐性遗传的脂类代谢病
病理		黑质、纹状体、丘脑底核、小脑齿状核和大脑皮质充血水肿、炎性细胞浸润和少量神经元变性	广泛神经元变性，尾状核萎缩最为明显，壳、苍白球也有萎缩	尾状核、苍白球及纹状体神经胶质增生及周围神经轴突性神经病，组织学检查提示壳神经元缺失，星形胶质细胞增生
流行病学特征	发病年龄	5~15 岁多发	30~40 岁多见	10~70 岁
	性别差异	女性多见	男女无明显差异	未见相关统计
	家族史	无明确家族史	大多数有阳性家族史	无明确家族史
临床表现	认知功能		进行性痴呆	可有进行性痴呆
	精神症状	常见，表现为失眠躁动、易激惹，部分患者出现幻觉	早期抑郁、进展出现幻觉、妄想、易怒等	可有个性行为改变
	舞蹈样动作	上肢、面部多见，下肢动作较少，可影响躯干，可有构音障碍及吞咽困难	累及全身，舞蹈样步态，随病情进展，舞蹈样动作减少，进而出现帕金森综合征表现	可累及四肢及口面部，导致咬舌、发出怪声、吞咽困难和构音障碍。约半数患者可出现反复的运动性抽动
	肌张力	四肢肌张力降低，舞蹈样手姿	早期肌张力降低，后期出现肌强直	常见肌张力降低
	腱反射	减弱		减弱
辅助检查	外周血	白细胞增加	正常	常规检查大致正常
	红细胞沉降率	加快	正常	正常
	C 反应蛋白	增高	正常	正常
	抗 O 滴定	增高	正常	正常
	碱性磷酸酶			增高
	头颅 CT	尾状核区低密度	大脑皮质、尾状核萎缩，蝴蝶征	尾状核等部位萎缩、脑室前角扩大
	头颅 MRI	T ₂ WI 基底节区高信号	T2WI 壳高信号	T2WI 上显示尾状核、豆状核有异常的高信号
	肌电图	无特殊改变	无特殊改变	周围神经病表现
特异性诊断依据		可能存在的风湿热表现：心肌炎、发热、皮下结节等	基因测序	基因测序、外周血发现达到诊断标准的棘状红细胞

针对以上对常见以舞蹈样不自主运动为主要表现的疾病的对比,我们发现,由于难以获得病理学标本,以上三种疾病在患者的临床表现、影像学改变等方面的差异缺乏特异性,而特异性诊断依据集中于实验室检查、家族史分析及基因测序方面,因此,我们制订了以下协助诊断的检查计划:

- (1) 有关风湿热性疾病的检查:红细胞沉降率、C反应蛋白、抗O滴定。
- (2) 肌电图,患者腱反射低下,行肌电图检查以期发现周围神经病证据。
- (3) 再次详细询问患者家族史,寻找家族中可能存在的其他患者。

以上检查结果回报如下:

- (1) 患者血沉、C反应蛋白、抗O滴定均阴性,且无其他风湿热性疾病证据。
- (2) 肌电图回报:

1) 感觉神经传导检测:右侧正中神经感觉动作电位波幅降低,传导速度降低;右侧尺神经感觉动作电位波幅降低,传导速度降低;右侧胫神经感觉动作电位波形未引出;右侧腓肠神经感觉动作电位波形未引出。

2) 运动神经传导检测:右侧胫神经运动末端复合肌肉动作电位潜伏期延长,波幅正常;右侧腓总神经运动末端复合肌肉动作电位波形未引出;腓骨小头处复合肌肉动作电位波幅降低。

3) 重复神经电刺激:刺激尺神经,小趾展肌记录:低频未见递减,高频未见递增及递减;刺激腋神经,三角肌记录,低频未见递减;刺激面神经,眼轮匝肌记录,低频未见递减。

存在周围神经病变证据。

- (3) 再次询问家族史,仍未发现类似患者。

通过以上检查,小舞蹈病基本排除,下一步诊断的范围主要集中于亨廷顿舞蹈病和舞蹈病-棘状红细胞增多症,鉴于亨廷顿舞蹈病的确诊有赖于基因测序,而舞蹈病-棘状红细胞增多症可通过外周血细胞形态检测得到诊断证据,我们把进一步诊断的目标定位在进行红细胞形态学检查,患者外周血光镜检查未见明显异常,我们决定进行外周血扫描电镜检查。

外周血扫描电镜报告:镜下可见棘状红细胞(20%~25%)。达到舞蹈病-棘状红细胞增多症诊断标准(图1-2)。

【诊断】舞蹈病-棘状红细胞增多症(chorea-acanthocytosis)

舞蹈病-棘状红细胞增多症(chorea-acanthocytosis, ChAc)是一种罕见的运动障碍性疾病,主要症状包括进展性肌肉无力及萎缩、进展性认知功能减退、舞蹈病和棘红细胞增多症,其他症状包括面部抽搐、进展性步态不稳、痫性发作、舌唇自伤及人格改变等。本患者为青年男性,慢性病程,进展性加重。依据病史、体征及辅助检查结果,病变累及锥体外系统基底节区神经核团、周围神经、骨骼肌,并有智能减退表现,呈神经系统多系统受累表现,并以运动障碍、舞蹈样多动为主。患者无明确

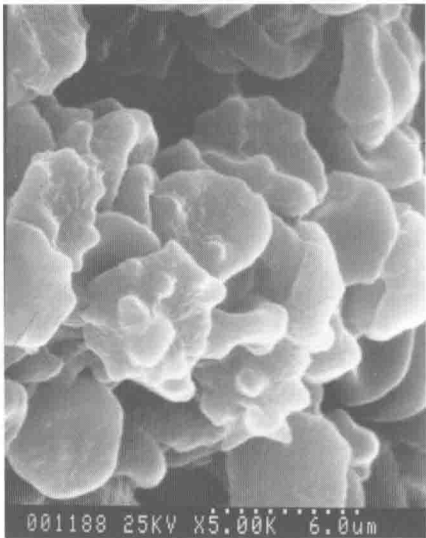


图1-2 扫描电镜下的棘状红细胞

家族类似遗传病史，常规辅助检查未见风湿热表现，扫描电镜可见棘状红细胞，比例达20%~25%，故诊断为舞蹈病-棘状红细胞增多症（chorea - acanthocytosis, ChAc）。

鉴别诊断：本病需要与其他以舞蹈样动作为主要临床表现的疾病相鉴别，主要包括：

（1）小舞蹈病（chorea minor, CM） 又称为 Sydenham 舞蹈病、风湿性舞蹈病，CM 是风湿热在神经系统的表现，以舞蹈样不自主运动、肌张力降低、肌力减弱为临床特征，其症状与本患者相似。但 CM 发病年龄较低，以 5~15 岁多见，女性多发，辅助检查可见外周血白细胞增多、红细胞沉降率加快、C 反应蛋白增高、抗链“O”滴度增高等表现。本患者起病年龄偏晚，病变同时累及多个系统，无风湿热表现且可见达到诊断数目的棘状红细胞，故可与 CM 相鉴别。

（2）亨廷顿舞蹈病（Huntington disease, HD） 又称慢性进行性舞蹈病。HD 多见于中年人，以舞蹈样动作伴认知功能障碍为主要临床表现，与本患者相似。但 HD 患者绝大多数具有家族史，且外周血没有特异性的棘状红细胞，故可与本患者鉴别。

本病患者经确诊后，给予维生素 E 口服治疗，经随诊，目前患者舞蹈样动作及智能减退有所加重，生活尚可自理。

【讨论】

正常的循环红细胞呈双面凹的圆盘状，在尿毒症、肝衰竭、脾切除等特殊情况下，红细胞的形态会发生特异性改变，表现为红细胞表面均匀分布大量宽蒂的突起，具有以上特征的红细胞称为“钝锯齿状红细胞”。与之不同的是，若皱缩红细胞表面分布多量不规则棘刺状突起，则称为“棘状红细胞”。在临床诊断过程中，区分这两种细胞非常重要，正常成年人血液中可以见到 3% 的钝锯齿状红细胞，而棘状红细胞几乎仅见于遗传性神经障碍。而造成红细胞在体外发生皱缩的原因包括各种负离子药物、pH 值升高以及显微镜检查过程中盖玻片滑动时细胞和玻璃的相互作用。红细胞的这种形态改变可以部分或完全逆转，但是如果其棘突（膜的碎片）因此而丢失，则将不可能逆转为盘状。这种情况多发生于经依地酸钙钠（EDTA）保存的血标本、常规血液标本和输血包装，其原因是由于血浆中大的脂质分子被破坏和红细胞老化致 ATP 缺乏。

神经性棘状红细胞增多症（neuroacanthocytosis）是一种常染色体隐性遗传的脂类代谢病，突变的基因编码微粒体三酰甘油转移蛋白。该蛋白的功能是将脂肪分子从内质网膜上的合成部位转移到新的脂蛋白颗粒上。基因突变的结果是脂蛋白的合成和结构的完整性发生异常，脂蛋白缺乏。 β -脂蛋白缺乏时，从肠黏膜将脂类转运到淋巴系统的功能发生障碍，乳糜微粒的形成有缺陷，影响脂溶性维生素的吸收，血中维生素 E、A、K 减少。本病的神经系统症状主要是维生素 E 缺乏引起的。维生素 E 缺乏时，神经髓鞘的不饱和磷脂发生过氧化损伤。神经系统病变主要见于脊髓，脊髓后索和周围神经有脱髓鞘病变。小脑皮质、脊髓前角细胞和大脑皮质可见神经元脱失。

1. Haidie 等把神经性棘状红细胞增多综合征分为三型

（1）Bassen - Komzweig 综合征：又称无 β -脂蛋白血症，为常染色体隐性遗传病，临床表现为棘状红细胞增多、 β 脂蛋白缺乏、脂肪吸收不良、共济失调、视网膜病变，可伴肌萎缩、性腺萎缩、弓形足等。

（2）McLeod 综合征：为 X 连锁隐性遗传病。Kell 抗原是红细胞表面除了 ABO 抗原、Rh 抗原之外第 3 种重要抗原。McLeod 综合征患者很少表达红细胞抗原 Kx（Kell 抗原的一种）或所有 Kell 抗原，所以存在轻度的代偿性溶血性贫血，血涂片检查发现棘状红细胞约

占 25%。血清检查常见肌酸磷酸肌酶水平持续升高，多数病例于 50 岁左右出现迟发肌病，并可伴有心肌病，但血清抗肌萎缩蛋白（dystrophin）检查于正常值范围，有些病例电生理和组织学检查显示轴索性神经病变和肌病并存，该病神经系统临床表现多样，有的 McLeod 综合征亚型临床表现很难与舞蹈病-棘状红细胞增多症相鉴别。

（3）Levin - Critchley 综合征：又称舞蹈病-棘状红细胞增多症。临床表现与 McLeod 综合征相似，但患者红细胞表面 Kell 抗原及 Kx 抗原表达正常，血清脂蛋白水平亦在正常范围。

舞蹈病-棘状红细胞增多症作为神经性棘状红细胞增多综合征的一部分，本病在 20 世纪 60 年代，首次被报道为“Levine - Critchley 综合征”。美国学者先后报道了 2 个具有典型表现的家族，很快在日本也见到类似报道。本病平均发病年龄为 35 岁，但也可以发生于 10 岁之前和 60 岁之后。随着诊断手段的进步，近年来我国也先后有本病报道。

本病临床特点包括：进展性舞蹈样多动，口面部运动障碍和痴呆，存在棘状红细胞同时血脂正常。本例患者存在典型舞蹈样表现，外周血镜检及扫描电镜检查，均发现棘状红细胞，其数量达到诊断标准，血脂正常，不支持 β 脂蛋白血症诊断。患者无溶血性贫血表现，不支持 McLeod 综合征诊断，综合患者典型的舞蹈症症状及各项辅助检查结果，考虑诊断为舞蹈病-棘状红细胞增多症。

舞蹈病-棘状红细胞增多症患者棘状红细胞的形成原因尚不明确，有关红细胞膜脂质成分的研究，并没有取得一致的结果。Sakai 等以日本患者为对象的研究显示：患者红细胞膜亚油酸和硬脂酸含量降低而软脂酸和二十二碳六烯酸含量升高。表明共价结合脂肪酸可能是通过调节膜蛋白质与胞膜的相互作用而影响红细胞的形态。另有文献报道患者红细胞膜深部的流动性减弱，超微结构研究显示患者红细胞膜的骨架网的不同部位致密程度不一。患者红细胞膜蛋白特别是 band3 和红细胞膜内蛋白 B 亚单位的磷酸化增加，引起阴离子的运输发生变化（在绝大多数病例中是增加的），最终导致红细胞衰老或转运蛋白受损。由于 band3 与 band2.1 和 4.2 的细胞膜内蛋白质结合部位的构象发生改变或是因为蛋白酶的活性被上调，可引起 band3 和 band2.1（ankyrin）的自身消化速度增快。但在欧洲患者没有发现同样的改变。

近期研究显示，红细胞膜蛋白质成分的变化是另一个导致红细胞形态改变的原因。红细胞膜蛋白质，尤其是 band 3 和膜收缩蛋白的磷酸化增加，造成红细胞膜深部流动性下降，引发细胞膜网状骨架结构破坏，继而改变红细胞形态。以上研究成果，得到超微结构研究的证实，并且为进一步的研究提供了方向。近期研究结果进一步发现，神经性棘状红细胞增多症患者红细胞细胞膜明显缺乏 4.1R 蛋白，该蛋白对于维持红细胞的形状及红细胞膜的机械特性，发挥着重要作用。4.1R 蛋白缺乏与运动过度性疾病之间的联系，已经受到广泛关注。

结构变化导致纹状体的功能发生变化，主要表现是特异性舞蹈症样动作，这种表现被认为是壳和苍白球运动通路被破坏的结果。经过尾状核的非运动性额叶环路受损可能与患者的行为异常有关。在舞蹈病-棘状红细胞增多症患者中，相当一部分伴发强迫症等行为异常，这提示尾状核可能参与外侧眶额环路（LOFL）的功能。

舞蹈病-棘状红细胞增多症的神经解剖学改变主要表现为广泛性神经元缺失，尾状核、苍白球及纹状体神经胶质增生及周围神经轴突性神经病。尸体解剖表现为尾状核、壳萎缩，很少扩展到苍白球和黑质，组织学检查提示壳神经元缺失，星形细胞增生。文献报道，在患者大脑皮质发现核内包涵体，呈泛素、扩展的多聚谷氨酰胺和 torsin A 免疫反应阳性，提示

本病可能与三核苷酸重复扩展突变有关。与亨廷顿病相反，舞蹈病-棘状红细胞增多症的病理改变较少累及大脑皮质，小脑、脑桥也未见受累报道。病理生理学研究显示，舞蹈病-棘状红细胞增多症患者的全脑多巴胺水平降低，壳、苍白球内去甲肾上腺素水平升高，纹状体黑质 P 物质水平降低，尾状核和黑质的 5-羟色胺水平降低。

舞蹈病-棘状红细胞增多症是一种常染色体隐性遗传疾病，Rubio 等通过连锁分析，将疾病基因定位于 9q21 - q22 上 GATA89A11 和 D9S1843 之间 6 厘摩的区域。2001 年 Ueno 及 Rampoldi 等同时将疾病基因精细定位于 9q21 上 D9S1674 和 Dgs1122 之间的区间，并克隆了该基因 ChAc。ChAc 全长约 250 kb，由 73 个外显子组成，包括两种剪切型，分别为 10 kb（外显子 1~69）和 11 kb（外显子 1~68 和 70~73），编码蛋白分别由 3095 和 3174 个氨基酸组成。ChAc 在全身组织均有表达，以在红细胞前体、骨骼肌、脑（包括额叶和豆状核）中表达最为丰富。目前已发现至少 71 种突变存在于 ChAc 患者中，包括无义突变、缺失或插入突变、剪切位点突变和错义突变。基因突变后可产生一截短的蛋白产物。其发生与染色体 9q VPS13A 基因的突变或缺失有关，该基因为大脑中的膜蛋白 Chorein 编码。这种膜蛋白的功能缺失，会对基底神经节神经元，特别是尾状核和壳带来影响。VPS13A 基因测序有助于确诊舞蹈病-棘状红细胞增多症并将其与 McLeod 等神经性棘状红细胞增多症区分开。

尽管如前所述，基因测序是舞蹈病-棘状红细胞增多症的确诊手段，外周血涂片的显微镜图像，特别是扫描电子显微镜的成像，仍被认为是诊断舞蹈病-棘状红细胞增多症的有力工具。扫描电子显微镜可以客观地观察红细胞形态的变化，实际上舞蹈病-棘状红细胞增多症的红细胞的形态变异是非常具有特异性的。正常情况下棘状红细胞不存在于外周血中，如有出现，需排除实验误差所致的假阳性结果或钝锯齿状红细胞。研究认为钝锯齿状红细胞超过 3% 才有病理学意义。患者外周血中棘状红细胞的比率差别很大，通常为 5%~50%，而且它与疾病的严重程度不相关。

2. 舞蹈病-棘状红细胞增多症的临床表现包括

(1) 运动功能异常：如抽动症、肌张力障碍和震颤、肌张力升高、运动减少等类似帕金森病样的症状，可以几种肌张力障碍同时存在。帕金森综合征症状最终可转化为运动过多，最常见的是不自主咬舌、咬唇，同时存在肌张力障碍和舞蹈运动，表现为随机出现的、断续的、不规律的、多种形式的自主运动，可以累及四肢，而以下肢受累严重。明显的假性球部功能障碍。大约一半的患者出现运动性抽搐，而部分患者表现为肌张力障碍，并以此为就诊主诉。

(2) 人格障碍：包括情绪不稳定、表情淡漠、焦虑、抑郁、注意力不集中、缺乏自省以及强迫症状。

(3) 认知功能障碍：约 50% 的患者存在轻度或中度智能障碍。以上症状均提示额叶病变。有些患者表现皮质下痴呆。

(4) 特殊步态：行走时呈长的大步跨动的蹒跚步态，行走过快时表现为不自主的膝部弯曲。

(5) 癫痫样发作：30%~40% 的患者有癫痫样发作，以强直阵挛型发作最多见，发作频次相对较低而且药物治疗后容易控制。

(6) 可同时伴发心脏病。

(7) 周围神经病：腱反射减弱或消失。

(8) ChAc 患者还可出现自主神经功能障碍, 表现为直立性低血压和心率随呼吸加深而减慢。

(9) 多数患者出现肌酸激酶升高生化指标改变。

(10) CT 和 MRI 扫描可见以尾状核萎缩伴侧脑室前脚扩张。MRI 扫描还可以显示尾状核、壳的对称性长 T2 信号。这种影像学改变也可以见于亨廷顿病。正电子发射断层扫描 (PET) 显示豆状核后部对 F 荧光多巴的摄取减少, 而尾状核头部和豆状核前部对 F 荧光多巴的摄取正常, 提示从黑质腹外侧区投射至豆状核后部的多巴胺神经纤维发生选择性变性。PET 还显示尾状核、豆状核和额叶皮质血流及葡萄糖代谢减少。

(11) 肌肉 CT 扫描可见对称性肌肉萎缩, 肌电图检查可见近端及远端肌肉失神经电位, 肌肉活检可见神经源性肌肉萎缩, 可见小群肌纤维, 偶可见坏死肌纤维。大约半数的患者伴发轴突性神经病, 其表现为腱反射减低或消失。周围神经活检显示大的有髓纤维消失。在已有的病例报道中, 部分患者肌电图显示感觉性动作电位降低而神经传导速度正常。周围神经活检显示大的髓鞘纤维选择性减少或缺失, 脱髓鞘和髓鞘再生较少出现, 髓鞘再生纤维被突触变平的施万细胞围绕。超微结构显示有神经丝聚集的轴索肿胀, 这提示轴索运输减慢可能是轴索远端变性的原因。继发的炎症反应和抗神经节苷脂 (GM) 抗体形成亦有报道。

神经性棘状红细胞增多症目前尚无有效治疗方法, 已有的治疗, 以对症支持为主。对于因进食困难而出现营养障碍的患者, 应用鼻饲管可能改善其营养状况。抗精神病药物可以阶段性改善患者的舞蹈症和抽搐等症状。安定类药物可以缓解焦虑及严重的运动障碍。大剂量维生素 E 可以改善红细胞膜流动性, 部分患者服用后, 症状可以获得一定缓解。有文献报道应用深部脑刺激技术 (DBS) 作用于丘脑的腹眶侧部 (Vop) 对患者的躯干痉挛表现有明显的改善, 这提示 DBS 可作为一种潜在性的治疗手段。

神经性棘状红细胞增多症是一种进展性、致命性疾病, 患者最终可能死于肺炎、心肌炎或严重营养障碍。一旦出现典型症状, 患者平均生存期为 5~10 年。而对于没有神经系统或心肌症状的患者, 其寿命可能接近正常人。

【诊疗体会】

舞蹈样运动是神经科一个比较特异的临床表现, 经过正规训练的临床医师能够比较容易地将它识别出来。问题是如何进一步检查, 明确隐藏在舞蹈样动作背后的深层次的发病机制, 对于不同的疾病, 给予特异性的治疗与随诊方案。

依据现有的文献报道和临床经验, 我们认为, 以下检查是面对以舞蹈样动作为主要临床表现的患者时, 应该重点考虑的:

- (1) 智能测评;
- (2) 外周血常规检查;
- (3) 红细胞沉降率;
- (4) C 反应蛋白;
- (5) 抗链球菌溶血素 “O”、类风湿因子;
- (6) 肌酶;
- (7) 肌电图;
- (8) 头颅磁共振平扫、DWI 序列;
- (9) 外周血扫描电镜;
- (10) 基因测序。

第1~8项可以作为常规筛查项目,以期了解病变累及的大致范围,是否存在锥体外系统之外的损伤。而扫描电镜由于对设备的特殊要求,其应用受到限制。随着分子生物学的进展,基因测序越来越受到临床医生的关注,但前提是我们要对测序的方向有一个基于已有临床证据的大致判断,才能达到预期的目的。

延伸阅读:

- [1] Brecher G, Bessis M. Present status of spiculed red cells and their relationship to the discocyte - echinocyte transformation; A critical review. *Blood*, 1972, 40 (3): 333 - 344.
- [2] 曲松滨, 刘路然, 盛利, 等. 舞蹈病-棘状红细胞增多症一例. *中华医学遗传学杂志*, 2003, 20: 176.
- [3] 刘彩燕, 高晶, 杨荫昌, 等. 舞蹈病-棘状红细胞增多症. *中国现代神经疾病杂志*, 2005, 5: 175 - 178.
- [4] Rampoldi L, Danek A, Monaco AP. Clinical features and molecular bases of neuroacanthocytosis. *J Mol Med*, 2002, 80 (8): 475 - 491.
- [5] Olivieri O, De Franceschi L, Bordin L, et al. Increased membrane protein phosphorylation and anion transport activity in chorea - acanthocytosis. *Haematologica*, 1997, Nov - Dec, 82 (6): 648 - 653.
- [6] Bosman GJ, Bartholomeus IG, De Grip WJ, et al. Erythrocyte anion transporter and antibrain immunoreactivity in chorea - acanthocytosis. A contribution to etiology, genetics, and diagnosis. *Brain Res Bull*, 1994, 33 (5): 523 - 528.
- [7] Walker RH, Morgello S, Davidoff - Feldman B, et al. Autosomal dominant chorea - acanthocytosis with polyglutamine - containing neuronal inclusions. *Neurology*, 2002, Apr 9, 58 (7): 1031 - 1037.
- [8] Calinisan V, Gravem D, Chen RP, et al. New insights into potential functions for the protein 4.1 superfamily of proteins in kidney epithelium. *Front Biosci*, 2006, May, 11: 1646 - 1666.
- [9] Taylor - Harris PM, Keating LA, Maggs AM, et al. Cardiac muscle cell cytoskeletal protein 4.1: Analysis of transcripts and subcellular location - relevance to membrane integrity, microstructure, and possible role in heart failure. *Mamm Genome*, 2005, Mar, 16 (3): 137 - 151.
- [10] Tanaka M, Hirai S, Kondo S, et al. Cerebral hypoperfusion and hypometabolism with altered striatal signal intensity in chorea - acanthocytosis; A combined PET and MRI study. *Mov Disord*, 1998, 13 (1): 100 - 107.
- [11] Karlsounis LD, Hardie RF. The pattern of cognitive impairments in neuroacanthocytosis: a fronto-subcortical dementia. *Arch Neurol*, 1996, 53 (1): 77 - 80.
- [12] Mrowietz C, Hiebl B, Franke RP, et al. Reversibility of echinocyte formation after contact of erythrocytes with various radiographic contrast media. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2008; 39 (1 - 4): 281 - 286.
- [13] Huppertz HJ, Kröll - Seger J, Danek A, et al. Automatic striatal volumetry allows for identification of patients with chorea - acanthocytosis at single subject level. *J Neural Transm*, 2008; 115 (10): 1393 - 400.
- [14] Bader B, Walker RH, Vogel M, et al. Tongue protrusion and feeding dystonia; A hallmark of chorea - acanthocytosis. *Mov Disord*, 2010; 25 (1): 127 - 129.
- [15] Valko PO, Hanggi J, Meyer M, et al. Evolution of striatal degeneration in McLeod syndrome. *Eur J Neurol*, 2010; 17 (4): 612 - 618.
- [16] Pantaleo A, De Franceschi L, Ferru E, Vono R, Turrini F. Current knowledge about the functional roles of phosphorylative changes of membrane proteins in normal and diseased red cells. *J Proteomics*, 2010; 73 (3): 445 - 455.

第2章 中枢神经系统炎性假瘤

入行神经内科的第3年，笔者在北京市神经内科会诊中心工作过一段时间，当时主要是负责会诊病人的病例整理。在那6个月的时间里，有幸接触了一批神经内科学界大师级的专家。坐在他们身边参加会诊，聆听他们高屋建瓴地对病例分析，观看他们熟练潇洒地查体，真是一种享受。有的时候，老专家的一句话、一个动作，甚至一个眼神，都能让人久久不能忘怀。在神经内科有这样一些疾病，医生能够清楚地看到它们的存在，但不能确定它们的性质，是肿瘤还是炎症？是手术治疗还是药物治疗？很多患者和家属，拿着厚厚的病例和片子，千里迢迢，就是为了得到专家一个建议。几乎每一个患者在进入手术室之前都曾经犹豫过，恐惧过，尽管现有的技术与设备都有了很大的进步，在手术室大门一开一关之间，还是蕴含了太多的风险。其实和他们一样，有些时候医生的治疗抉择也是在手术室门口徘徊，每到此时，让人想起朱克教授的一句话：“如果没有足够的证据，给患者一个避免手术的机会。”

病例2

【主诉】男性，25岁，右颞侧视野缺损60天

【现病史】

患者男性，25岁，60天前无明确诱因出现右颞侧视野缺损，无头痛、头晕，无恶心、呕吐，无视物模糊，无肢体运动障碍，无二便障碍。外院磁共振提示：左侧颞叶片状异常信号，病灶为长T1、长T2信号，病灶周围有明显水肿区，占位效应不明显，呈不规则强化，考虑颅内占位性病变，胶质瘤可能性大。遂行左侧额颞开颅术，病理诊断提示：肿块样脱髓鞘病变。术后出现言语不清，右侧肢体无力，右手不能持物，不能站立。之后转入神经内科予以激素冲击治疗。病情一度好转，右侧肢体近端肌力恢复至4级，远端0级。1个月后又明确诱因病情加重，右侧肢体肌力下降至术后水平，复查头MR提示病灶较前扩大，遂来我院就诊，以中枢神经系统炎性假瘤收入院。

【既往史、个人史及家族史】

无特殊。

【神经系统专科查体】

精神智能状态：意识清楚，混合性失语，反应迟钝，认知功能减退，记忆力、定向力、判断力均有下降，情感表现正常，查体不配合。

脑神经：

I：未查。

II：双眼视力、视野粗测检查不配合，眼底检查可见双侧视盘（视神经乳头）苍白，边界清，无水肿。

III、IV、VI：上眼睑无下垂，眼球无外凸及内陷，双侧瞳孔等大等圆，直径为3mm，直接、间接对光反射灵敏，眼动充分，未引出眼震。

V：双侧面部感觉检查不配合，双侧角膜反射灵敏，下颌反射未引出。