

简述两种 tau 蛋白病

A Tale of Two Tauopathies

图 大脑MRI



(A)冠状位T1加权MRI显示：中脑大脑脚外侧萎缩，描述为“犀牛花冠”，形状上像早晨的犀牛花。此征象曾在进行性核上性麻痹(PSP)中予以描述^[1]。(B)矢状位T1相，显示：中脑萎缩并典型的“蜂鸟征”，也常被描述为PSP的特征^[1]。(C)冠状位T2加权MRI，表现为：非对称性右侧额颞叶萎缩。非对称性萎缩是皮质基底核变性/皮质基底核综合症的常见征象，且反映了皮质细胞缺失所造成的皮质运动功能缺失：失用症、肌阵挛和舟已肢症^[4]。

NEUROLOGY 2011;76:567-568 曹明译；张静林校

一位 77 岁老年男性出现进行性语言和平滑障碍。在症状出现的第一年里，他从座椅上站起来困难并且伴有跌倒。很快一年后，左手出现不自主阵挛，他将此症状描述为“无用”。在最初出现症状三年后的神经科检查证实：MMSE 量表得分为 23/30，伴鼓掌试验阳性。情感淡漠，无假性球麻痹。除了轻度找词困难外，他的语言检查正常。颅神经查体显示：在快速眼动试验 (testing of optokinetic nystagmus, OKN) 中，上下视受限伴垂直快相眼动缺失。上下视受限可以在头眼对抗练习时被克服。运动功能检查显示：左上肢肌张力显著增高，伴左侧较右侧的中度运动迟缓，无震颤。左侧存在观念运动性失用。左侧上肢还可见动作性和姿势性肌阵挛。颈部后仰受限伴中轴性肌强直。步态缓慢且步基轻度增宽伴随姿势反射受损。实体觉和皮肤书写觉未受损。每天 900 mg 的左旋多巴 / 卡比多巴试验性治疗提示对症状无改善。头颅核磁平扫无钆增强结果提示：右侧额颞叶及中脑大脑脚不对称性灶状萎缩 (见图)。

诊断讨论

患者表现为一个皮层及皮层下系统多部位受累的进行性神经退行性疾病。姿势性不稳、垂直性核上性眼肌麻痹、鼓掌试验阳性为进行性核上性麻痹的特征性表现 (PSP)。这一疾病为 tau 蛋白病，通常应考虑将之与非典型帕金森病进行鉴别。老年个体中出现以下症状时应高度怀疑该病：早期跌倒 (特别是向后跌倒)、对称性帕金森氏症、以及垂直性核上性眼肌麻痹^[1]。

OKN 试验中垂直快相眼动缺失是 PSP 中垂直凝视麻痹的一个早期体征。同样，鼓掌试验阳性提示执行功能受损，也常见于 PSP^[2]。该病例诊断为 PSP 是有道理的。然而，显著的非对称性强直伴失用以及局灶性肌阵挛都不是 PSP 的典型表现。通常 PSP 患者出现对称性运动障碍和肌阵挛较为罕见。左上肢因失用和肌阵挛而导致的“无用”更多提示为皮质基底节变性 (CBD)。此疾病为另一种 tau 蛋白病并与 PSP 紧密相关。与 PSP 一样，常在鉴别诊断非典型帕金森氏病时考虑 CBD 的诊断^[3]。应考虑帕金森病的诊断，然而此患者有很多与帕金森

两种tau蛋白病

- 进行性核上性麻痹和皮质基底节变性均为tau蛋白病
- 在同一个患者中, PSP和CBD可能存在临床上的重叠
- 皮质基底节症状并不预示存在与之一致的CBD神经病理改变

病诊断不符之处,包括:早期跌倒,垂直凝视障碍,左旋多巴治疗无反应,局灶性肌阵挛,显著的非对称运动症状,以及患肢失用症。在具有CBD或PSP表型的患者中,其它需要考虑的包括:多系统萎缩(multiple system atrophy, MSA)和额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)的非典型表现。额颞叶痴呆也包括与第17对染色体连锁的额颞叶痴呆性帕金森氏综合征。我们的这位患者,因缺乏自主神经障碍而不符合MSA诊断,而缺乏典型的语言或行为障碍提示不符合FTD的表现。总体来说,此患者为非典型的帕金森综合征,具有CBD和PSP的特征性体征。CBD和PSP是两个与非典型帕金森综合征密切相关的疾病。

诊断背景

PSP和CBD均为神经退行性疾病,以tau免疫反应性病理沉积为特征。在运动障碍病门诊,诊断CBD应考虑患者具有以下证据:在患肢出现典型的、非对称性、严重强直,并与皮质所见相关。患肢可见肌阵挛,失用症,以及异己肢综合征^[1]。相反,临床诊断PSP是基于:在40岁以上个体中出现了进行性对称性帕金森氏综合征,伴早期跌倒、垂直性核上性眼肌麻痹、中轴性强直以及构音障碍^[1]。近期这些疾病的临床表现受到了质疑,特别是CBD。

有很多患者的报道。这些患者出现进行性、非对称性肢体强直,伴其它提示CBD的运动体征,但是尸检结果提示其它诊断,包括:阿尔兹海默病(Alzheimer disease, AD), Pick病以及PSP。目前对于皮层底节变性综合征(CBS)的了解越来越多,即,具有非对称肢体强直伴失用、肌阵挛或异己肢症等临床表现,并不能预示始终会出现与CBD一致的神经病理表现^[4]。CBS不能完全预示CBD的病理表现。在理解这些疾病方面,这一认识是一个重要的新进展。此外,尸检具有CBD神经病理学改变的患者在临床表现上常常具

有与AD、PSP、以及额颞叶痴呆相似的临床表现。在来自Josephs等人^[5]的一系列尸检中,21例患者表现为CBS者,10例具有与CBD相一致的病理学表现,而另外10例具有与PSP一致的病理学表现。与其它研究一样,从此研究中可以明确得知PSP和CBD在临床表现上具有显著的重叠,这使得临床诊断受到挑战^[4]。还需要更多的研究对这些临床症状的表现予以更进一步的描述。

最终诊断

具有PSP和CBS特征的原发性tau蛋白病。

Jason S. Hawley, MD, Bradley J. Robottom, MD, William J. Weiner, MD

Address correspondence to Dr. Robottom, University of Maryland School of Medicine, 110 S. Paca Street 3-8-128, Baltimore, MD 21201; brbottom@umc.umaryland.edu

From the Walter Reed Army Medical Center (J.S.H.), Washington, DC, and University of Maryland School of Medicine (B.J.R., W.J.W.), Baltimore.

Disclosures: Dr. Hawley is an active duty officer currently serving in the United States Army. Dr. Robottom receives research support from Chelsea Therapeutics and Solvay Pharmaceuticals, Inc./Abbott Pharmaceuticals. Dr. Weiner has served on scientific advisory boards for Sanofi-Santaris Pharmaceuticals and Revahn Pharmaceuticals, Inc.; serves on the editorial boards of *Parkinsonism and Related Disorders* and *Neurological Reviews*, and as Editor of *Treatment Options in Neurology*; receives royalties from the publication of *Neurology for the Non-Neurologist* (6th edition, Kluwer/Lippincott, 2010), *Parkinson's Disease: A Complete Guide for Patients and Family* (2nd edition, Hopkins University Press, 2007), and *Handbook of Clinical Neurology: Hyperkinetic Disorders* (Elsevier, 2011), has received research support from Novartis, Sanofi-Santaris Pharmaceuticals, and Boehringer Ingelheim, and has provided expert testimony and served as a subject matter expert in legal proceedings.

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. *Neurology* 1996;47:1-9.
2. Dubois B, Slachevsky A, Pillon B, Beato R, Villalpona JM, Litvan I. "Applause sign" helps to discriminate PSP from FTD and PD. *Neurology* 2005;64:2132-2133.
3. Litvan I, Agid Y, Goetz C, Jankovic J, et al. Accuracy of the clinical diagnosis of corticobasal degeneration: a clinicopathologic study. *Neurology* 1997;48:119-125.
4. Ling H, O'Sullivan S, Holton JL, et al. Does Corticobasal degeneration exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain* 2010;133:2045-2057.
5. Josephs KA, Petersen RC, Knopman DS, et al. Clinicopathologic analysis of frontotemporal and corticobasal degenerations and PSP. *Neurology* 2006;66:41-48.
6. Adachi M, Kawamata T, Ohshima H, et al. Morning glory sign: a particular MR finding in progressive supranuclear palsy. *Magn Reson Med Sci* 2004;15:125-132.
7. Groschel K, Kastrop A, Litvan I, Schulz JB. Penguins and Hummingbirds: midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2006;66:949-950.