

进行性核上性麻痹的临床特点以及 MRI 和 PET-CT 分析

韩仲谋¹, 王阳¹, 张为西²

1. 三峡大学第一临床医学院/宜昌市中心人民医院, 湖北省宜昌市 443000
2. 中山大学附属第一医院, 广东省广州市 510080

摘要:目的 总结临床诊断为进行性核上性麻痹(PSP)病例,分析PSP的临床特点以及MRI和PET-CT表现,以探索PSP的诊断及治疗方法。方法 回顾性分析5例PSP患者的临床资料,总结该病的MRI和PET-CT表现及临床特点。结果 5例患者均呈慢性隐匿性起病,进行性加重,中晚期出现核上性凝视麻痹、头后仰、轴性肌张力增高、动作迟缓和反复跌倒。头颅MRI可见中脑萎缩明显,脚间池扩大,中脑和脑桥长轴的垂直线比值在0.35~0.43区间,脑桥与中脑的面积比值在0.10~0.15区间,5例患者磁共振帕金森综合征指数(MRPI)均>13.55。PET-CT示双侧额叶、中脑、丘脑、纹状体等部位可有不同程度的葡萄糖代谢减低,5例患者均有双侧纹状体多巴胺代谢减低。唑吡坦对患者运动障碍改善似有帮助。结论 PSP的诊断仍以临床表现为主,影像学特异性改变有助诊断。目前尚无确切有效的治疗。

关键词:进行性核上性麻痹;磁共振;正电子发射计算机断层显像

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.01.016

Clinical features and MRI/PET-CT findings of progressive supranuclear palsy: a clinical analysis of 5 cases

HAN Zhong-Mou, WANG Yang, ZHANG Wei-Xi. The First College of Clinical Medical Science, China Three Gorges University / Yichang Central People's Hospital, Yichang, Hubei 443000, China

Corresponding author: ZHANG Wei-Xi, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China, E-mail: weixizhang@qq.com

Abstract: Objective To collect the clinical data of patients diagnosed with progressive supranuclear palsy (PSP), and to investigate the clinical features, magnetic resonance imaging (MRI) findings, and positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) manifestations of PSP, as well as the diagnosis and treatment of PSP. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of 5 patients with PSP to summarize the MRI/PET-CT findings and clinical features of PSP. **Results** All patients had a chronic insidious onset, progressive aggravation, and supranuclear ophthalmoplegia, hypokinesia of the head, increased axial muscular tension, slow movement, and recurrent falls in the advanced stage. Head MRI showed marked midbrain atrophy, interpeduncular cistern enlargement, a vertical line ratio of the midbrain to the long axis of the pons of 0.35–0.43, and an area ratio of the pons to the midbrain of 0.10–0.15. All five patients had a magnetic resonance Parkinsonism index (MRPI) of >13.55. In addition, PET-CT showed varying degrees of impaired glucose metabolism in the bilateral frontal lobes, the midbrain, the thalamus, and the striatum, and all patients had impaired dopamine metabolism in the bilateral striatum. Zolpidem seemed to be effective in improving dyskinesia in such patients. **Conclusions** The diagnosis of PSP is still based on clinical manifestations, and specific imaging changes may help with the diagnosis. There are still no definite and effective therapies for PSP at present.

Key words: progressive supranuclear palsy; magnetic resonance imaging; positron emission tomography

进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)是一种独立的特异性神经变性疾病,文献

收稿日期:2017-06-26;修回日期:2017-12-28

作者简介:韩仲谋(1986-),男,医学硕士,主治医师,主要从事神经系统变性疾病研究。

通信作者:张为西(1965-),男,教授,博士生导师,主要从事肌张力障碍的临床研究。E-mail:weixizhang@qq.com。

报道该患病率为2/10万~7/10万^[1],发病年龄一般在50~70岁之间,50岁前发病相对少见,平均病程为5~9年,男性患者多于女性^[2]。PSP呈隐袭起病、慢性、进行性加重的过程,临床特征主要为早期即出现姿势不稳、反复跌倒,垂直性凝视麻痹,假性球麻痹所致的构音障碍及吞咽困难,运动迟缓、轴性僵直及皮质下痴呆。由于对PSP的认识较少,且早期不易与帕金森病、多系统萎缩、额颞叶痴呆等疾病鉴别,此病常被误诊。PSP从症状首发到确诊平均需要3.6~4.9年^[3]。目前,PSP的诊断尚缺乏特异的影像学指标,为进一步探讨磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)和正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET-CT)在PSP对该病的诊断价值,本研究将近1年中山大学附属第一医院神经内科收治的5例PSP患者的临床资料作一分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集2016年1月至2016年12月在中山大学附属第一医院神经内科诊断为PSP的患者共5例,其中男2例、女3例,年龄52~68岁,平均年龄61.0岁,病程2~4年,平均3.0年。5例患者均符合2016年《中国进行性核上性麻痹临床诊断标准》中临床确诊的PSP-RS,均进行头颅MRI及脑PET-CT检查。

1.2 影像学检查

5例患者MRI均可见中脑萎缩,中脑背盖上缘平坦,可见“蜂鸟征”,中脑黑质致密带消失,脚间池扩大,三脑室及幕上脑室系统扩大,脑沟、脑裂增宽,额、颞叶和海马萎缩。脑PET-CT示双侧额叶、中脑、丘脑和纹状体等部位可有不同程度的葡

萄糖代谢减低,双侧纹状体多巴胺代谢减低。

1.3 相关数据测量方法

按参考文献^[4]方法测量中脑和脑桥长轴的垂直线长度,在正中矢状位上沿着脑桥、中脑长轴分别作斜向连线,测量垂直于该连线中脑、脑桥前后界的最大距离即为中脑、脑桥长轴垂直线长度,并计算其比值(D中/D桥)。按参考文献^[5]方法测量中脑和脑桥面积并计算其比值(S中/S桥),测量并计算小脑中脚、小脑上脚宽度并计算核磁共振帕金森综合征指数(magnetic resonance Parkinsonism index, MRPI)。使用Digimizer软件计算上述距离和面积。

2 结果

2.1 PSP患者的临床特点

5例患者均呈慢性隐匿性起病,进行性加重,其中以“进行性行走不稳、动作迟缓”起病3例,以“进行性动作迟缓、言语不清”起病2例。主要表现为:①核上性眼肌麻痹:双眼向下方注视困难,因眼球垂直活动障碍出现头后仰的特殊姿势。②帕金森综合征:面部表情少,躯干僵直,动作迟缓,站立、行走不稳。③认知功能障碍:记忆力、计算力下降。④非流利性失语:语速减慢,欠流利。⑤假性球麻痹:饮水呛咳,吞咽困难,构音不清。⑥共济失调:动作笨拙,反复跌倒,指鼻试验、轮替试验、跟膝胫试验欠准确,闭目难立征睁眼闭眼均不能完成。⑦冻结步态:起步踌躇,迈步困难。

5例患者均出现核上性凝视麻痹,头后仰,轴性肌张力增高,动作迟缓,反复跌倒,部分患者存在假性球麻痹(4/5)、认知功能障碍(3/5)、非流利性失语(3/5),共济失调(4/5)、冻结步态(2/5)。见表1。

表1 5例PSP患者的临床特点

病例	性别	年龄	病程*	核上性眼肌麻痹	帕金森综合征	认知功能障碍	非流利性失语	球麻痹	共济失调	冻结步态
1	女	68岁	4年	+	+	-	-	+	-	+
2	女	52岁	23月	+	+	-	-	-	+	-
3	女	66岁	3年	+	+	+	+	+	+	-
4	男	66岁	3年	+	+	+	+	+	+	-
5	男	53岁	3年	+	+	+	+	+	+	+

注:*表示从发病到临床诊断的时间。

2.2 PSP患者的MRI和PET-CT表现

PSP患者头颅MRI可见中脑萎缩明显,脚间池扩大,中脑和脑桥长轴的垂直线比值在0.35~0.43区间,脑桥与中脑的面积比值在0.10~0.15

区间,5例患者磁共振帕金森综合征指数(MRPI)均>13.55。PET-CT示双侧额叶、中脑、丘脑和纹状体等部位可有不同程度的葡萄糖代谢减低,5例患者均有双侧纹状体多巴胺代谢减低。见表2。

表2 5例PSP患者的MRI和PET-CT表现

病例	D _中 /D _桥	S _中 /S _桥	MRPI	18F-FDG-PET 异常部位	18F-DOPA-PET 异常部位
1	0.40	0.10	14.31	双侧额叶、中脑	双侧纹状体
2	0.43	0.15	13.89	中脑、脑桥	双侧纹状体
3	0.37	0.13	17.54	双侧额叶	双侧纹状体
4	0.42	0.13	16.28	左侧丘脑、左侧纹状体	双侧纹状体
5	0.35	0.11	14.34	右侧丘脑、双侧纹状体	双侧纹状体

2.3 PSP 患者的治疗

3例患者予左旋多巴、金刚烷胺和唑吡坦治疗后运动障碍稍有改善;1例患者予金刚烷胺和唑吡坦治疗后运动障碍稍有改善;1例患者予左旋多巴、金刚烷胺治疗症状无明显改善。由此推断,唑吡坦对患者运动障碍改善似有帮助。

3 讨论

PSP是一种罕见的神经系统变性疾病,目前发病机制尚不明确。PSP神经病变可累及大脑皮质及皮质下结构,特别是苍白球,丘脑底核、红核、纹状体、黑质、脑桥被盖、动眼神经核、延髓和齿状核,受累区域神经细胞内大量过度磷酸化的tau蛋白沉积形成神经纤维缠结,胶质细胞增生^[6]。Williams等^[7]研究发现,病理性tau蛋白在中枢神经系统中的分布和沉积与PSP患者的临床表现密切相关。

2016年,中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组参照1995年NINDS-SPSP诊断标准及2008年NNIPPS诊断标准,制订了我国第一部PSP临床诊断标准,将PSP分为临床确诊的PSP-RS、很可能的PSP-RS、很可能的PSP-P和可能的PSP,其临床表型包括:PSP理查森型、PSP帕金森综合征型、PSP纯少动伴冻结步态型、PSP皮质基底节综合征型、PSP非流利性变异型原发性进行性失语、PSP小脑共济失调型和PSP行为变异型额颞叶痴呆,其中PSP理查森型约占2/3^[2],本研究中5例患者均为该表型。PSP特征性的临床表现为垂直核上性眼肌麻痹、严重的姿势不稳伴早期跌倒、假性球麻痹、中轴性肌张力增高、对称性多巴抵抗的运动不能及认知功能障碍,因此,该病需注意与帕金森病、橄榄脑桥小脑萎缩、黑质纹状体变性和皮质基底节变性等疾病相鉴别,病理诊断是PSP的金标准,目前尚未发现该病特异性生物学标志物。

PSP早期MRI成像无特异性改变,亦有报道称,PSP患者在弥散加权成像上苍白球和尾状核相对表观弥散系数增大^[8]。PSP患者头颅MRI平扫

可见第三脑室和脚间池增宽、中脑和四叠体萎缩以及导水管周围FLAIR像高信号等改变,可伴不同程度大脑皮质萎缩,其中以额叶最明显。中脑萎缩是PSP最具特征性的MRI表现,众多研究证实了中脑萎缩在PSP诊断中的价值,中脑萎缩的程度与疾病的进展程度有关^[9]。2013年曾有学者提出,测量并计算中脑、脑桥长轴垂直线的比值,可用于协助PSP的诊断,且该指标检测方法简便易行,敏感性、特异性均较高^[4]。本研究5例PSP患者临床表现及影像学检查均符合《中国进行性核上性麻痹临床诊断标准》,即中脑和脑桥长轴垂直线的比值均小于0.52,支持PSP诊断。国外曾有学者研究发现中脑面积与脑桥面积比值对该病的诊断亦有帮助,当该指标 ≤ 0.18 时,其特异性可达90%以上,当该指标 ≤ 0.15 时,其特异性可达100%^[5,10],本研究中5例患者中脑面积与脑桥面积比值均 ≤ 0.15 ,符合该影像诊断标准。MRPI通过计算桥脑面积/中脑面积(正中矢状位)与小脑中脚宽度(矢状位)/小脑上脚宽度(冠状位)乘积,可以放大相关脑区萎缩程度,研究显示MRPI可准确区分PSP与PD,在界值13.55以上更倾向于PSP诊断^[11]。Quattrone等对1组PSP帕金森综合征型患者测定MRPI值并长期随访,发现MRPI预测改型患者出现垂直核上性眼肌麻痹的准确率达100%^[12]。

国外有学者通过FDG-PET研究证实PSP理查森型和PSP帕金森综合征型患者葡萄糖代谢水平存在差异,前者主要表现为额叶和丘脑的代谢降低,而后者主要表现为壳核低代谢^[13]。Eckert等^[14]对1组PSP患者和正常人的18F-FDG PET图像进行分析证实,PSP主要特点为双侧内侧前额叶皮质、腹外侧前额叶皮质、尾状核、内侧丘脑和中脑葡萄糖代谢显著减低,本文报道5例患者均符合其PET-CT改变。PSP患者帕金森综合征表现可能与患者颅内多巴胺代谢异常有关,但目前国内少有研究报道。Tai等^[15]通过对一组家族性PSP患者行18F-DOPA PET研究发现,患者纹状体、额叶皮质以及杏仁核多巴胺代谢明显减低。Ann等^[16]认为,虽然PSP患者双侧纹状体多巴胺代谢对称性减低,但这点用于PSP的鉴别诊断价值有限。Kepe等运用Tau-PET成像技术观察到活体大脑中沉积的过度磷酸化的tau蛋白,能够检测PSP特征性的皮质下及皮质区域tau蛋白的聚集,故Tau-PET不仅对PSP的诊断有帮助,且有望用来监测疾病治疗效

果^[17]。

目前对 PSP 尚无有效治疗方法,主要为对症治疗。PSP 涉及多种神经递质系统受损,采用神经递质替代疗法是临床治疗的基础。Stamelou 等^[18]通过复习 2006 - 2010 年以来的回顾性研究及综述文献,并按 2008 年苏格兰校际指南网络标准,认为对于 PSP 患者,左旋多巴和金刚烷胺能够轻至中度改善肌强直和姿势不稳症状(D 级推荐),阿米替林可轻至中度减轻眼球活动障碍及抑郁障碍(D 级推荐),大剂量的辅酶 Q10 可轻度改善运动障碍及认知功能障碍(B 级推荐),肉毒毒素治疗局灶性肌张力障碍如眼睑失用、眼睑痉挛疗效佳(D 级推荐),文中提及 γ -氨基丁酸受体激动剂唑吡坦可中度改善患者的睡眠障碍,轻度改善患者运动功能及眼球活动障碍,但目前缺乏规范的 RCT 研究支持,尚有待于进一步研究。本文报道中 4 例患者使用唑吡坦治疗后运动障碍均有改善,推测该药对于 PSP 患者的运动症状改善似有帮助。目前也有一些新的治疗药物如 tau 蛋白聚集抑制剂和微管稳定剂等正在研发或临床试验阶段^[19]。本病预后不佳,多死于各种并发症如肺炎和肺栓塞等。

参 考 文 献

[1] Bensimon G, Ludolph A, Agid Y, et al. Riluzole treatment, survival and diagnostic criteria in Parkinson plus disorders: the NNIPPS study [J]. *Brain*, 2009, 132 (Pt 1): 156-171.

[2] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业. 中国进行性核上性麻痹临床诊断标准 [J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(4): 272-276.

[3] Barsottini OG, Felicio AC, Aquino CC, et al. Progressive supranuclear palsy: new concepts [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2010, 68(6): 938-946.

[4] Massey LA, Jager HR, Paviour DC, et al. The midbrain to pons ratio: a simple and specific MRI sign of progressive supranuclear palsy [J]. *Neurology*, 2013, 80(20): 1856-1861.

[5] Oba H, Yagishita A, Terada H, et al. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy [J]. *Neurology*, 2005, 64(12): 2050-2055.

[6] Lamb R, Rohrer JD, Lees AJ, et al. Progressive Supranuclear Palsy and Corticobasal Degeneration: Pathophysiology and Treatment Options [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2016, 18(9): 42.

[7] Williams DR, Holton JL, Strand C, et al. Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome [J]. *Brain*, 2007, 130 (Pt 6): 1566-1576.

[8] Reginold W, Lang AE, Marras C, et al. Longitudinal quantitative MRI in multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(2): 222-225.

[9] Whitwell JL, Xu J, Mandrekar J, et al. Imaging measures predict progression in progressive supranuclear palsy [J]. *Mov Disord*, 2012, 27(14): 1801-1804.

[10] Hussl A, Mahlknecht P, Scherfler C, et al. Diagnostic accuracy of the magnetic resonance Parkinsonism index and the midbrain-to-pontine area ratio to differentiate progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy [J]. *Mov Disord*, 2010, 25(14): 2444-2449.

[11] Morelli M, Arabia G, Novellino F, et al. MRI measurements predict PSP in unclassifiable parkinsonisms: a cohort study [J]. *Neurology*, 2011, 77(11): 1042-1047.

[12] Quattrone A, Morelli M, Williams DR, et al. MR parkinsonism index predicts vertical supranuclear gaze palsy in patients with PSP-parkinsonism [J]. *Neurology*, 2016, 87(12): 1266-1273.

[13] Surljies K, Reimold M, Liscic RM, et al. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in Richardson's syndrome and progressive supranuclear palsy-parkinsonism [J]. *Mov Disord*, 2012, 27(1): 151-155.

[14] Eckert T, Tang C, Ma Y, et al. Abnormal metabolic networks in atypical parkinsonism [J]. *Mov Disord*, 2008, 23(5): 727-733.

[15] Tai YF, Ahsan RL, de Yébenes JG, et al. Characterization of dopaminergic dysfunction in familial progressive supranuclear palsy: an 18F-dopa PET study [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2007, 114(3): 337-340.

[16] Berti V, Pupi A, Mosconi L. PET/CT in diagnosis of movement disorders [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2011, 1228: 93-108.

[17] Kepe V, Bordelon Y, Boxer A, et al. PET imaging of neuropathology in tauopathies: progressive supranuclear palsy [J]. *J Alzheimers Dis*, 2013, 36(1): 145-153.

[18] Stamelou M, Hoglinger G. A Review of Treatment Options for Progressive Supranuclear Palsy [J]. *CNS Drugs*, 2016, 30(7): 629-636.

[19] Koros C, Stamelou M. Interventions in progressive supranuclear palsy [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 22 (Suppl 1): S93-S95.