



电子、语音版

·论著·

## 散发成年型神经元核内包涵体病的临床及病理特点分析

丛璐<sup>1</sup>, 程敏<sup>1</sup>, 范洋溢<sup>1</sup>, 洪道俊<sup>2</sup>, 徐燕<sup>1</sup>, 刘尊敬<sup>1</sup>

1. 北京大学人民医院神经内科, 北京 100044

2. 南昌大学第一附属医院, 江西 南昌 330006

**摘要:**目的 分析散发成年型神经元核内包涵体病(NIID)患者的临床表型、影像特点及皮肤病理改变。方法 回顾性分析 2018 年 3 月至 2021 年 3 月就诊于北京大学人民医院的 7 例经 *NOTCH2NLC* 基因检测确诊的成年型 NIID 患者的临床、影像学及皮肤病理特点。结果 该组患者起病年龄 33 ~ 73 岁, 平均(54.43±15.47)岁。主要临床表现除认知功能障碍、发作性脑病等核心症状外, 前期发生恶心、呕吐及腹痛、腹泻等消化道症状比较突出。7 例患者中, 有 5 例患者颅脑磁共振成像显示弥散加权成像皮髓质交界区呈异常高信号。7 例患者均被发现 *NOTCH2NLC* 基因非编码区中存在 GGC 异常重复扩增, 重复扩增次数为 93 ~ 177 次。皮肤活检可见汗腺导管的上皮细胞和成纤维细胞中有酸性核内包涵体。免疫组织化学染色显示为 p62 阳性; 电镜下呈不具膜结构的细丝状物质。结论 散发成年型 NIID 具有高度临床异质性, 皮肤病理检查和基因检测是明确诊断的必要手段。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2023, 50(1): 50-54]

**关键词:** 神经元核内包涵体病; *NOTCH2NLC* 基因; 消化道症状

中图分类号: R741

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2023.01.010

## Clinical and pathological features of sporadic adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease

CONG Lu<sup>1</sup>, CHENG Min<sup>1</sup>, FAN Yangyi<sup>1</sup>, HONG Daojun<sup>2</sup>, XU Yan<sup>1</sup>, LIU Zunjing<sup>1</sup>

1. Department of Neurology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China

2. Department of Neurology, First Affiliated Hospital of Nanchang University, Nanchang, Jiangxi 330006, China

Corresponding author: LIU Zunjing, Email: liuzunjing@163.com

**Abstract:** **Objective** To investigate the clinical phenotype, imaging features, and skin pathological changes in patients with sporadic adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease (NIID). **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinical data of seven patients with adult-onset NIID who attended Peking University People's Hospital from March 2018 to March 2021 and were diagnosed based on *NOTCH2NLC* genetic testing, including clinical, imaging, and skin pathological manifestations. **Results** The age of onset ranged from 33 to 73 years in these patients, with a mean of (54.43±15.47) years. Besides the core symptoms such as cognitive impairment and encephalopathy-like episode, the main clinical manifestations also included gastrointestinal symptoms such as nausea, vomiting, abdominal pain, and diarrhea in the early stage. Among the seven patients, five were found to have abnormal hyperintensity on diffusion-weighted imaging along the corticomedullary junction. All seven patients were found to have abnormal GGC repeat expansion in the untranslated region of the *NOTCH2NLC* gene, which ranged from 93 to 177 times. Skin biopsy revealed intranuclear inclusions in sudoriferous duct epithelial cells and fibroblasts. Immunohistochemical staining showed positive p62, and thin filamentous material without a membrane structure was observed under an electron microscope. **Conclusions** Sporadic adult-onset NIID has high clinical heterogeneity, and dermal pathology and genetic testing are necessary means to make a confirmed

收稿日期: 2022-11-14; 修回日期: 2023-01-28

作者简介: 丛璐(1985—), 女, 主治医师, 博士, 主要从事神经肌肉病方向研究, Email: congluconglu@sina.com。

通信作者: 刘尊敬(1976—), 男, 主任医师, 博士, 主要从事脑血管病方向研究, Email: liuzunjing@163.com。

diagnosis.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2023, 50(1): 50–54]

**Keywords:** neuronal intranuclear inclusion disease; *NOTCH2NLC* gene; gastrointestinal symptoms

神经元核内包涵体病(neuronal intranuclear inclusion disease, NIID)是一种慢性进行性神经系统退行性疾病<sup>[1]</sup>,以神经元和体细胞中存在嗜酸性透明核内包涵体(intranuclear inclusions)为特征<sup>[2]</sup>,其临床表型具有高度异质性<sup>[3]</sup>。但大部分NIID患者的颅脑磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)都特征性地表现为沿皮髓质交界区弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)呈异常高信号<sup>[1,3]</sup>,使其成为诊断成年型NIID的敏感指标<sup>[4]</sup>。NIID通常需要通过皮肤活检来确诊,检查细胞中是否存在嗜酸性的核内包涵体。2019年后,国内外多个团队<sup>[5-8]</sup>先后报道了NIID与*NOTCH2NLC*基因5'非翻译区域(UTR)GGC重复扩展突变相关,明确了NIID的致病基因,基因检测使临床确诊变得更为简单易行。

在本研究中,我们回顾性地总结了7例经基因检测确诊为散发成年型NIID患者的临床、影像学 and 病理改变特征。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

本研究为回顾性病例研究,病例来自2018年3月至2021年3月就诊于北京大学人民医院神经内科,经基因检测证实*NOTCH2NLC*基因5'UTR中GGC重复扩增异常,以及经皮肤病理活检明确核内包涵体阳性的7例NIID患者。

所有患者均签署知情同意书。符合中国生物伦理法和《赫尔辛基宣言》的规定。本研究获得北京大学人民医院医学伦理委员会的批准(批准号:2021PHB230-001)。

### 1.2 临床资料收集

收集的临床资料包括发病年龄、临床症状、家族史等,以及颅脑MRI、神经电生理、脑脊液等检查结果。

采用简易精神状态检查(Mini-Mental State Examination, MMSE)来评定患者是否存在认知功能障碍。

### 1.3 基因检测

采用重复引物聚合酶链反应(repeat-primed polymerase chain reaction, RP-PCR)来确定*NOTCH2NLC*基因5'UTR中的重复扩增。RP-PCR反应条件在Deng等<sup>[8]</sup>报道的反应体系基础上进行的。PCR引物混合物包含3个引物,即*NOTCH2NLC*正向:5'-FAM-GGCATTTGCGCCTGT GCTTCGGACCGT-3'; M13-(GGC)4(GGA)2反向:5'-CAGGAAACAGCTATGACCTCCTCCGCCGCC-3'; M13-linker反向:5'-CAGGAAACAGCTATGACC-3'。

电泳图中出现的锯齿状逐步降低的峰图提示存在GGC重复扩增。用荧光扩增子长度PCR(AL-PCR)来检测GGC重复扩展的长度。除了使用50 ng基因组DNA作

为模板和不同的引物对,PCR混合物的组成与RP-PCR相同。*NOTCH2NLC*-AL正向:5'-vic-cat ttgcctgtgcttcggac-3'; *NOTCH2NLC*-AL反向:5'-agagcggcagggcggcatctt-3'。PCR条件与RP-PCR相同。

在3500XL基因分析仪(Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA)上进行毛细管电泳分离,采用GeneMapper软件(Thermo Fisher Scientific)分析数据。利用扩增等位基因的最高信号峰的长度来计算重复次数。脆性X染色体综合征*FMR1*基因未见GGC异常扩增。

### 1.4 皮肤病理活检

本组所有7例患者均进行了皮肤病理活检。取外踝上方10 cm处的皮肤;标本用4%的福尔马林溶液固定,石蜡包埋;切成4 mm厚的切片,进行苏木精-伊红染色。一部分标本用2.5%戊二醛固定,随后用1%四氧化锇固定,并嵌入Epon 812中;超薄切片采用电子显微镜检查。为了提高核内包涵体阳性的检出率,共进行了3次超微结构病理观察。

### 1.5 免疫组织化学染色

组织切片后,进行p62抗体(sc-28359, Santa Cruz Biotechnology)和泛素(sc-471120, Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA, USA)的免疫组织化学染色。

## 2 结果

### 2.1 临床特征

本组7例患者均为成年人,其中男性4例,女性3例;起病年龄33~73岁,平均(54.43±15.47)岁。临床表现主要包括认知功能障碍(5例)、发作性脑病(4例)、头痛(3例)、构音障碍(1例)、肢体无力(1例)、震颤(2例)、膀胱功能障碍(2例)、瞳孔缩小(2例)。另外,有6例患者出现了消化道症状,其中恶心、呕吐4例,腹痛、腹泻2例。7例患者中均未发现视物异常和共济失调表现。本组患者均为散发型,无家族史。见表1。

7例均进行了颅脑MRI检查,其中5例弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)可见皮髓交界区曲线样高信号;6例T2液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)显示脑白质病变,以双侧放射冠及基底节区对称弥漫性白质高信号为主(图1)。病例1未见DWI高信号,但可见右侧额叶斑片状T2-FLAIR高信号;病例7累及部位还包括外囊、顶叶、顶叶、颞叶、脑桥。6例患者存在不同程度脑萎缩。1例患者进行了增强扫描,未见强化征。

2例患者进行了神经传导速度检查,其中1例患者出现下肢运动神经(左胫神经)和感觉神经(腓肠神经)传导速度减慢。另1例患者所查四肢周围神经的运动神经传

导速度及感觉神经传导速度正常;复合肌肉动作电位波

幅及感觉动作电位波幅均无明显降低。

3例患者进行了腰椎穿刺检查,显示脑脊液外观、压力均正常,常规、生化检测正常,病原学、寡克隆区带、自身免疫性脑炎抗体检测等均为阴性。

2.2 基因检测结果

所有患者都被发现NOTCH2NLC基因中存在GGC重复扩增。色谱图显示,均呈现出锯齿状逐步降低的峰图,提示存在GGC重复扩增突变,进一步进行荧光扩增子长度PCR明确GGC拷贝数均显著超过66次。7例患者的GGC重复扩增次数为93~177次。病例7的GGC拷贝数达107次(图2),信号强度呈锯齿状逐步降低。

2.3 皮肤病理活检及免疫组织化学染色检查结果

7例患者均进行了皮肤组织活检,经苏木精-伊红染色,光镜下所有患者的汗腺导管上皮细胞和成纤维细胞的嗜酸性核内包涵体均清晰可见(图3A)。

进一步对皮肤组织进行p62免疫组织化学染色,光镜下显示在汗腺导管上皮细胞成纤维细胞中,嗜酸性内含物为若干个境界清楚的p62抗体阳性染色的包涵体(图3B)。电镜下显示核内包涵体结构上呈细丝状缠绕物质(图3C),细丝直径8~12 nm,包涵体表面不具有膜结构,但周边常有一圈空晕。

表1 7例NIID患者的临床资料							
项目	病例1	病例2	病例3	病例4	病例5	病例6	病例7
年龄/岁	33	63	73	69	52	36	55
性别	男	男	女	男	男	女	女
病程/年	5	4	2	6	5	2	1
家族史	-	-	-	-	-	-	-
发作性脑病	-	-	+	-	+	+	+
认知功能障碍	+	+	+	+	-	-	+
头痛	-	-	+	-	+	+	-
情绪改变	-	-	-	-	+	-	+
构音障碍	+	-	-	-	-	-	-
肢体无力	-	-	-	-	-	-	+
肌张力升高	-	-	-	-	-	-	-
肢体感觉障碍	-	-	-	-	-	-	-
视觉异常	-	-	-	-	-	-	-
震颤	-	+	-	-	-	+	-
帕金森综合征	-	-	-	-	-	-	-
共济失调	-	-	-	-	-	-	-
排尿障碍	-	+	-	-	+	-	-
腹痛、腹泻	-	-	-	+	-	-	+
恶心、呕吐	-	-	-	+	+	+	+
瞳孔缩小	-	-	+	-	-	-	+
MMSE/分	23	21	17	23	25	28	12

注:+=存在该症状;-=无该症状;MMSE=简易精神状态量表。

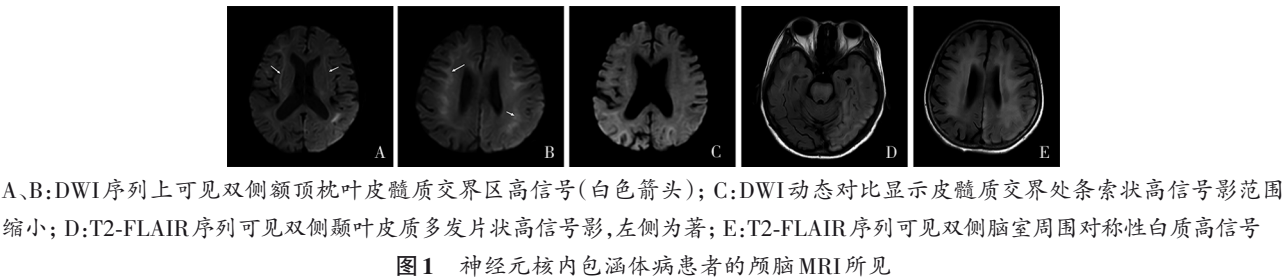


图1 神经元核内包涵体患者的颅脑MRI所见

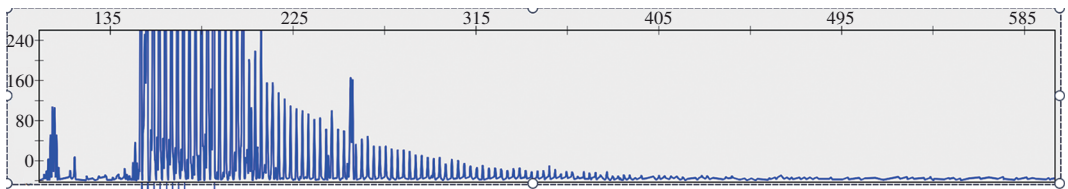


图2 病例7NOTCH2NLC基因5'端非编码区RP-PCR扩增结果[横坐标:碱基对;纵坐标:信号强度]

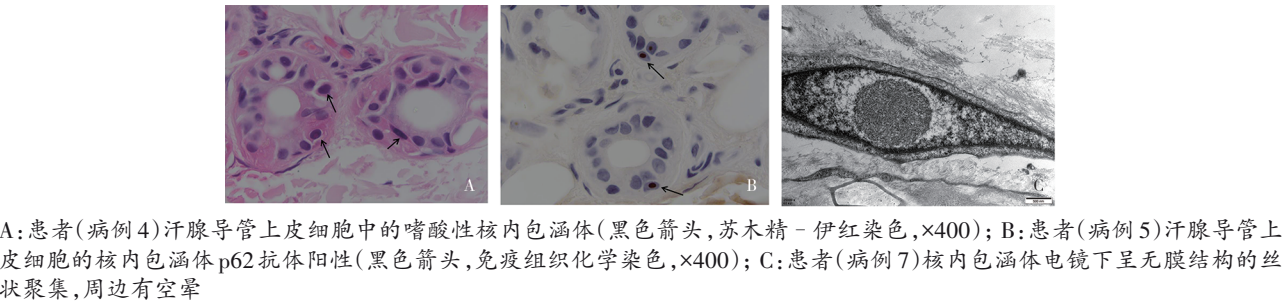


图3 患者皮肤组织病理活检结果



### 3 讨论

NIID临床表型具有高度异质性,患者临床表现各异,尤其是成年型NIID患者可表现为发作性脑病、认知障碍、自主神经功能障碍、小脑共济失调、帕金森综合征、周围神经病等<sup>[1,3]</sup>多种形式。Tian等<sup>[9]</sup>通过研究目前国际上最大的NIID队列的临床特征,提出了新的疾病分型,建议分为认知障碍、运动障碍、发作性症状和肌无力4个亚型。在本研究中,观察到有5例患者存在认知功能障碍;发作性症状为主要表现,包括发作性脑病4例和头痛3例;2例肌无力亚型患者中,1例患者肢体无力,1例患者构音障碍;2例运动障碍亚型的患者均表现为震颤。

本组7例NIID患者中,86%患有自主神经功能障碍,包括4例有恶心、呕吐,2例有腹痛、腹泻,2例有膀胱功能障碍,2例有瞳孔缩小。

值得关注的是,在本组患者中,以腹痛、腹泻、恶心、呕吐等消化道症状起病的特点较为明显,其中病例4和病例7分别在认知功能障碍出现前1年和3个月,因不明原因腹泻、腹痛就诊于消化科未明确诊断。本研究结果提示,以自主神经症状为首发症状就诊的NIID患者,在这之前就可能因腹痛、腹泻就诊于消化科,可能因恶心、呕吐就诊于急诊科,也可能因慢性排尿功能障碍就诊于泌尿科。有病例报道显示,NIID患者在颅脑MRI DWI发现异常信号之前,有反复呕吐7年的消化症状病史。这提示周期性呕吐可能是NIID早期阶段的唯一症状<sup>[10-11]</sup>。一项系统临床评估显示,约64.7%的NIID患者有消化系统症状,包括恶心、呕吐、便秘等<sup>[10, 12]</sup>。在食管、胃、胆囊和直肠组织中可发现弥漫性的p62阳性细胞<sup>[10, 12]</sup>,提示在NIID的发病中有消化器官的高度参与<sup>[10, 12]</sup>。因此,我们在临床工作中,如果遇到经规范治疗后仍存在无法解释的持续腹痛、腹泻、恶心、呕吐等消化道症状,且逐渐出现其他中枢神经系统受累表现的患者,应重点将NIID列入鉴别诊断范围内。在本组患者中,病例1表现出构音障碍的临床特点,既往有关构音障碍的报道多见于儿童型,系小脑症状及锥体外系症状,成年型NIID患者较早出现构音障碍的少见,可能是该患者起病年龄相对较轻,但尚需进行后续随访关注其有无震颤等帕金森病样表现及共济失调等进展。

特征性的影像学改变为NIID的诊断提供了线索<sup>[1]</sup>。本研究中,7例成年型NIID患者均进行了颅脑MRI检查,其中5例出现皮髓质交界区曲线样DWI高信号的“绸带征”改变,并有从额叶皮髓质交界区向大脑后部顶枕叶延伸发展的趋势<sup>[3-4, 13]</sup>,从而形成皮质下“鸡冠花样”的DWI高信号。Yokoi等<sup>[14]</sup>通过尸检发现,成人脑病型NIID患者的皮髓质交界区靠近U型纤维部位白质呈多发灶性海绵样变,这种海绵状改变被认为是形成DWI高信号的主要因素。本研究的病例7随着病程的延长出现了“绸带

征”逐渐消失的现象,与既往文献报道相似<sup>[15]</sup>,推测神经元丧失和胶质细胞增生可能是其DWI高信号消失的原因<sup>[15]</sup>。本研究的7例患者中,T2-FLAIR序列均可见对称性多发白质高信号,尤其是累及放射冠和半卵圆中心部位的白质病灶。有研究结果提示,脑白质病变范围越广,认知功能障碍越严重<sup>[16]</sup>。另有报道显示,脑白质病变的发生时间早于皮髓质交界区DWI“绸带征”的改变<sup>[15]</sup>,故病例1尚需进一步随访观察MRI动态改变。洪道俊等<sup>[3]</sup>和Yokoi等<sup>[14]</sup>通过对成年型NIID的尸检研究发现,T2-FLAIR序列高信号区域的脑白质病变为广泛脱髓鞘改变。部分NIID患者在疾病早期可出现胼胝体DWI及T2-FLAIR高信号的影像学表现<sup>[3]</sup>,也为NIID的诊断提供了有价值的线索,此影像特点提示胼胝体深部脑白质大的连合纤维和皮质下弓状纤维均易受累,但本组7例患者中,未发现有胼胝体受累的影像学改变。NIID患者的颅脑MRI还可表现为皮质肿胀和增强<sup>[3, 16]</sup>。Tian等<sup>[5]</sup>发现这些增强病变选择性地沿后部皮质表面分布,在临床上与发作性脑病急性期有关。有学者通过对比研究发现,与颅脑MRI中无强化病变的患者相比,有皮质增强改变的成年型NIID患者,具有发病年龄更小,病程更短,且有较高偏头痛发生率的临床特点<sup>[17]</sup>。在本研究中,遗憾的是仅有1例患者(病例7)进行了增强MRI扫描,未发现沿皮质表面的线样强化。广泛的脑萎缩也是NIID患者常见的影像改变<sup>[3, 18]</sup>,本组病例的MRI表现中脑萎缩较普遍,且具有与年龄不相符的特点。成年型NIID患者的颅脑MRI表现虽具有一定特征性,但缺乏敏感性,尤其针对散发患者,敏感性较低,仍需依赖基因及病理诊断确诊。周围神经病变在NIID中常见,在神经电生理检查中通常表现为脱髓鞘性感觉运动神经病变,伴或不伴轻度轴突损伤,遗憾的是本组病例中,仅有2例完善了神经传导检查,且结果缺乏代表性。

2019年,中日两国不同研究团队相继发现成年型NIID的遗传学基因为NOTCH2NLC基因5'UTR内GGC三核苷酸重复扩增<sup>[5-8]</sup>,即动态突变。本研究中,7例NIID患者的NOTCH2NLC基因GGC重复次数均>66次。有研究显示,NOTCH2NLC基因的GGC重复扩增次数可能与NIID的不同临床表型相关,以认知障碍为主要表现的患者GGC重复次数在120次左右,而肌无力为主的患者GGC的重复次数可达到200次<sup>[3]</sup>。有研究总结发现,NOTCH2NLC基因GGC扩增能翻译产生异常的polyG蛋白,这种蛋白聚集并沉积体内是NIID患者核内包涵体形成的主要机制,并且在NIID、眼咽肌病伴白质脑病和眼咽远端型肌病中也发现了5'UTR区域中GGC重复的异常扩增。因此,提出了新的polyG疾病谱的概念,检测NOTCH2NLC基因的5'UTR区GGC重复扩增次数可以辅助临床对NIID等疾病进行进一步诊断<sup>[19]</sup>。

在皮肤活检中,特征性的核内包涵体已成为成年型NIID的主要确诊依据<sup>[20]</sup>。在本研究中,所有7例患者的主要皮肤病理改变均在汗腺导管上皮细胞和成纤维细胞中发现了典型的嗜酸性和p62阳性的核内包涵体,电镜下包涵体为不具有膜结构的细丝缠绕物质<sup>[21]</sup>。这种病理变化的机制尚待进一步研究。

总之,NIID临床异质性较强,多数情况下需依靠皮肤病理和基因检测明确诊断。本组病例中,以自主神经功能障碍中的消化道症状起病相对突出,对早期诊断形成一定的难度。本研究尚存在不足之处,如纳入病例数偏少,且对患者缺乏系统的认知功能评估和神经电生理、脑电图等全面筛查。我们将收集更多的病例,进一步归纳临床谱系及包涵体蛋白组学研究等,以提高对该病的认识。

#### 参 考 文 献

- [1] 付佳玉,朱雯华,茅翼亭,等. 临床表现为单纯自主神经受损的神经元核内包涵体病一例[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(1): 43-47.
- [2] 谷牧良,邓健文,于佳希,等. 基因确诊的九例神经元核内包涵体病的临床和外周组织病理改变分析[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(3): 219-227.
- [3] 洪道俊,王朝霞. 神经元核内包涵体病的再认识[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(10): 741-745.
- [4] CHEN LL, WU L, LI SH, et al. A long time radiological follow-up of neuronal intranuclear inclusion disease: two case reports [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(49): e13544.
- [5] TIAN Y, WANG JL, HUANG W, et al. Expansion of human-specific GGC repeat in neuronal intranuclear inclusion disease-related disorders[J]. *Am J Hum Genet*, 2019, 105(1): 166-176.
- [6] 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.
- [7] ISHIURA H, SHIBATA S, YOSHIMURA J, et al. Noncoding CGG repeat expansions in neuronal intranuclear inclusion disease, oculopharyngodistal myopathy and an overlapping disease[J]. *Nat Genet*, 2019, 51(8): 1222-1232.
- [8] DENG JW, GU ML, MIAO Y, et al. Long-read sequencing identified repeat expansions in the 5'UTR of the NOTCH2NLC gene from Chinese patients with neuronal intranuclear inclusion disease[J]. *J Med Genet*, 2019, 56(11): 758-764.
- [9] TIAN Y, ZHOU L, GAO J, et al. Clinical features of NOTCH2NLC-related neuronal intranuclear inclusion disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022, 93(12): 1289-1298.
- [10] LIU YQ, LI H, LIU X, et al. Clinical and mechanism advances of neuronal intranuclear inclusion disease[J]. *Front Aging Neurosci*, 2022, 14: 934725.
- [11] OKAMURA S, TAKAHASHI M, ABE K, et al. A case of neuronal intranuclear inclusion disease with recurrent vomiting and without apparent DWI abnormality for the first seven years [J]. *Heliyon*, 2020, 6(8): e04675.
- [12] CHEN H, LU LK, WANG B, et al. Re-defining the clinicopathological spectrum of neuronal intranuclear inclusion disease[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7(10): 1930-1941.
- [13] 陈为安,厉向,朱维谦,等. 成人型神经元核内包涵体病一例并文献复习[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(11): 905-908.
- [14] 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.
- [15] 刘媛媛,靳玮,赵迪,等. 基因确诊的10例成人型神经元核内包涵体病患者的临床及影像学特点分析[J]. 中华神经医学杂志, 2022, 21(7): 664-670.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] LIANG HT, WANG B, LI Q, et al. Clinical and pathological features in adult-onset NIID patients with cortical enhancement [J]. *J Neurol*, 2020, 267(11): 3187-3198.
- [19] 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.
- [20] LIUFU TL, ZHENG YL, YU JX, et al. The polyG diseases: a new disease entity[J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2022, 10(1): 79.
- [21] SONE J, HISHIKAWA N, KOIKE H, et al. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease showing motor-sensory and autonomic neuropathy[J]. *Neurology*, 2005, 65(10): 1538-1543.

责任编辑:龚学民