



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2025.01.021

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2025.01.021

· 病例报告 ·

行为变异型额颞叶痴呆合并阿尔茨海默病一例

周琦东 吴作天 徐琪 付惠康 苏颖

[关键词] 额颞叶痴呆; 阿尔茨海默病; MAPT 基因

[中图分类号] R742

[文献标识码] B

患者,男,63岁,中专文化,退休工人。因“脾气暴躁1年,举止反常伴记忆减退3月余”于2020年6月5日收入我院。患者于1年前逐渐出现脾气急躁,易激惹,固执,甚至偶尔有暴力冲动。近3个月以来记忆明显减退,常记错事情,经提醒可纠正;时有刻板动作,如来回踱步,反复开关抽屉等;夜间情绪亢奋难以入睡,性欲明显增强。于当地医院神经内科就诊,头颅CT无异常,予盐酸美金刚20mg每日1次、奥氮平5mg每日2次口服。服药1个月,仍有易激惹、性欲亢奋,记忆减退有加重趋势。为求进一步诊治遂来我院就诊。患者自起病以来,精神、食欲正常,体重减轻,睡眠差,大小便正常。既往史:高血压病史11年,长期口服降压药。外祖母有可疑痴呆病史,70岁左右起病,诊断不详;不吸烟,偶尔饮酒。入院体格检查:T 36.8℃、P 72次/分、R 15次/分、Bp 130/80 mmHg。查体合作,内科系统、神经系统体格检查均无明显异常。血常规、肝肾功能、叶酸、VitB₁₂、甲状腺功能、梅毒、艾滋抗体等检查结果均未见异常。脑脊液常规、生化均未见异常,脑脊液自身免疫性脑炎抗体全套(-)。简明精神状态量表(MMSE)评分27分,蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评分21分,日常生活能力量表(ADL)评分34分^[1],汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分14分,汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分13分,神经精神量表(NPI)评分24分,临床痴呆评定量表(CDR)评分1分,额叶行为问卷(FBI)评分39分,词语流畅性测验(VFT)评分15分,波斯顿命名测验(BNT)评分28分。头部MRI检查结果:TI序列示双侧额叶及额叶脑沟加深,皮层变薄,以右侧更著;Flair序列显示双侧额顶叶及双侧侧脑室周围可见少许小斑片状稍高T2高FLAIR信号(图1)。6月11日患者头部PET-MRI检查结果:¹⁸F-FDG显像示大脑皮层显像剂分布较普遍稀疏(右侧更明显),以双侧额叶内侧皮质、前扣带回及颞叶为著,提示脑内葡萄糖代谢降低;¹¹C-PIB显像示大脑皮层PIB浓聚程度增高,以左侧顶枕颞叶更明显,提示淀粉样斑块沉积(图2)。基因检测:APOE基因型为APOE*ε3/ε3,野生型。微管结合蛋白tau(MAPT)基因中c.1907C>T, p. P636L错义突变(编码区第1907号核苷酸由胞嘧啶变为胸腺嘧啶,导致第636号氨基酸由脯氨酸变为亮氨酸,图3)。在gnomAD数据库中频率为0.000005。该突变在Clinvar数据库中收录为致病。《美国医学遗传学与基因组学

会(ACMG)遗传变异分类标准与指南》证据如下:PM2, PP2, PP3, PP5^[2-4]。其他痴呆相关基因筛查,包括GRN、FUS、HTT和C9orf72,均未发现致病突变。最终诊断:行为变异型额颞叶痴呆(bvFTD)共病阿尔茨海默病(AD)。治疗上加用盐酸多奈哌齐5mg每日1次口服,奥氮平减量至2.5mg每日1次睡前口服。患者2020年6月14日出院,治疗1个月后复诊,激惹症状明显好转,性欲仍较旺盛,记忆损害无改善;调整治疗为盐酸多奈哌齐10mg每日1次口服,盐酸美金刚每日20mg口服,睡前奥氮平2.5mg按需口服。3个月后患者再次复诊,情绪平稳,固执较前减轻,性欲亢进有所减轻,记忆减退改善不明显。

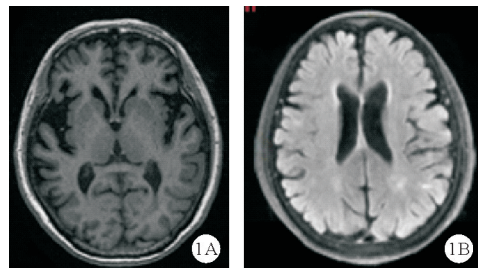


图1 2020年6月8日患者头部MRI检查结果
(A: T1序列; B: Flair序列)

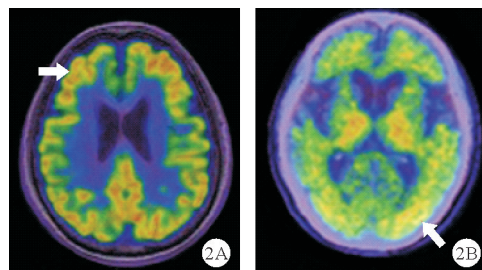


图2 2020年6月11日患者头部PET-MRI检查结果
(A: ¹⁸F-FDG; B: ¹¹C-PIB; 淀粉样斑块沉积如箭头所示)

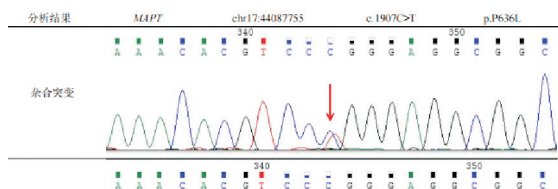


图3 2020年6月13日患者基因检测结果
(c.1907C>T, p. P636L 错义突变如箭头所示)

讨 论

额颞叶痴呆(FTD)的主要病因是一种或多种引发脑组织变性的蛋白病变,主要包括 tau 蛋白、TDP-43、FUS 和泛素-蛋白酶体系统 4 种亚型^[5]。bvFTD 是 FTD 中最常见的临床亚型,临床常表现为早期、突出及进展的精神行为或者执行功能的改变;MRI 或 PET 扫描显示双侧额叶和(或)前颞叶萎缩或代谢减低,多为不对称性。额叶行为症状患者的尸检研究发现,少数患者不仅表现出与 bvFTD 表型相吻合的特征,同时存在着 β -淀粉样蛋白(A β)沉积,且与典型 AD 患者相比没有表现出明显负荷量和分布区域的差异^[6-11]。2014 年国际工作组织(IWG)制定的 IWG-2 标准关于 AD 诊断,将此类患者纳入了非典型 AD 中的额叶变异型 AD^[12-13]。但该标准同时申明,不能排除非 AD 病理的同时发生,特别是在额叶变异型 AD 中。所以从病理学角度来说,额叶变异型 AD 究竟是一种单纯由 AD 病理所引起 AD 谱系疾病,还是额颞叶变性和 AD 病理共存导致的共病状态,尚未完全明晰。虽然 AD 与 FTD 共享着某些致病机制,如病理性 tau 蛋白纤维聚集所形成的神经原纤维缠结,并且越来越多研究表明 tau 蛋白与 A β 之间存在着协同作用,但在 AD 中,病理性 tau 蛋白聚集更倾向是 A β 沉积出现后所触发的有害级联反应,而非首先出现的病理变化^[14]。这两种疾病显示出不同的病理分布和神经元变性的特定模式^[15]。在一些额叶精神行为症状的患者中同时观察到的额颞叶非对称性萎缩和 A β 沉积,很可能是两种不同的病理机制所造成的结果。

本例患者发病年龄较早(<65 岁),具有典型额叶行为症状,认知损害以执行功能为突出表现,“海马型遗忘”特征^[16]不明显,头部 MRI 及 ¹⁸F-FDG PET 显像提示双侧不对称性额颞叶萎缩和葡萄糖代谢降低,以右侧为著。基于上述病史特点,临床诊断首先考虑 bvFTD,但其淀粉样蛋白 PET 显像同时提示大脑皮层有淀粉样斑块沉积,以左侧顶枕颞叶更明显,亦支持额叶变异型非典型 AD 的诊断。因此,为确认患者是单纯由 AD 病理导致的额叶变异型非典型 AD,还是 bvFTD 和 AD 共病,我们对其进行了 FTD 相关基因检测,结果发现该患者 MAPT 基因存在 1 个错义突变。

现有研究显示 FTD 具有高度遗传性,约 40%~50% 的 FTD 患者存在家族遗传史^[17],最常见的突变致病基因包括 MAPT、TDP-43、PGRN、C9orf72 等^[18]。其中 17 号染色体 MAPT 基因突变是最重要也是最常见的一种。成人大脑中,tau 蛋白有 6 种异构体,其中 3 种有 3 个微管结合域,称为 3R-tau,另外 3 种异构体有 4 个微管结合域,称为 4R-tau^[19]。3R-tau 与 4R-tau 的比例是 1:1。MAPT 突变可致 tau 蛋白结构紊乱及 3R-tau 与 4R-tau 蛋白比例失衡,促使微管崩解,造成病理性 tau 蛋白纤维聚集^[20]。结合病史检查和基因检测结果,根据 2014 版 IWG-2 非典型 AD 诊断标准和 2011 年“国际行为变异型额颞叶痴呆标准联盟”bvFTD 诊断标准以及我国 2014 年《额颞叶变性专家共识》的诊断标准^[21-22],本例患者最终诊断为 bvFTD 合并 AD,且其症状加用盐酸多奈哌齐治疗后明显减轻。需要注意的是,tau 蛋白的异常聚集所形成的神经原纤维缠结同样也是 AD 及其他多种神经退行病变的重要病理过程之一,但如前文所述,AD 病理过程中的神经原纤维缠结更倾向是 A β 沉积所引发的级联反

应,而非首发病理表现。一些观点认为 MAPT 突变可能与 AD 也存在关联,但目前仍不明确 MAPT 突变对 AD 的具体作用。携带 MAPT 突变基因的 FTD 患者是否更易共病 AD,以及共病患者的病理进展速度是否会更加迅速等诸多问题均需未来进一步研究。

综上所述,额叶变异型 AD 和 bvFTD 在发病年龄和临床特征上非常相似,鉴别诊断上存在困难。对于额叶精神行为异常为突出表现的痴呆患者来说,FTD 相关基因检测和 A β 病理检查有助于明确其病因,从而指导诊断和治疗。

参 考 文 献

- [1] 韩学青,冯峰,陈建,等. 日常生活能力量表辅助诊断痴呆值的界定[J]. 中国临床康复,2005,9:13-15.
- [2] Yao X, Xian X, Fang M, et al. Loss of miR-369 Promotes Tau Phosphorylation by Targeting the Fyn and Serine/Threonine-Protein Kinase 2 Signaling Pathways in Alzheimer's Disease Mice[J]. Front Aging Neurosci, 2020, 11: 365.
- [3] Hayashi Y, Lin HT, Lee CC, et al. Effects of neural stem cell transplantation in Alzheimer's disease models[J]. J Biomed Sci, 2020, 27(1): 29.
- [4] Sun Y, Guo Y, Feng X, et al. The behavioural and neuropathologic sexual dimorphism and absence of MIP-3 α in tau P301S mouse model of Alzheimer's disease[J]. J Neuroinflammation, 2020, 17(1): 72.
- [5] Mackenzie IR, Neumann M, Bigio EH, et al. Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update[J]. Acta Neuropathol, 2010, 119(1): 1-4.
- [6] Alladi S, Xueh J, Bak T, et al. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease[J]. Brain, 2007, 130(Pt 10): 2636-2645.
- [7] Hornberger M. Clinicopathologic differences among patients with behavioural variant frontotemporal dementia[J]. Neurology, 2013, 81(8): 775.
- [8] Johnson JK, Head E, Kim R, et al. Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease[J]. Arch Neurol, 1999, 56(10): 1233-1239.
- [9] Wolk DA. Amyloid imaging in atypical presentations of Alzheimer's disease[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2013, 13(12): 412.
- [10] Singleton E, Hansson O, Pijnenburg YAL, et al. Heterogeneous distribution of tau pathology in the behavioural variant of Alzheimer's disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2021, 92(8): 872-880.
- [11] Rabinovici GD, Furst AJ, O'Neil JP, et al. 11C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration[J]. Neurology, 2007, 68(15): 1205-1212.
- [12] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria[J]. Lancet Neurol, 2014, 13(6): 614-629.
- [13] 陈刚, 曹雯炜, 俞羚, 等. 最新 AD 研究用诊断标准: IWG-2 标准[J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2014, 11(3): 133-143.
- [14] Busche MA, Hyman BT. Synergy between amyloid- β and tau in Alzheimer's disease[J]. Nat Neurosci, 2020, 23(10): 1183-1193.
- [15] Hof PR, Bouras C, Perl DP, et al. Quantitative neuropathologic analysis of Pick's disease cases: cortical distribution of Pick bodies and coexistence with Alzheimer's disease[J]. Acta Neuropathol, 1994, 87(2): 115-124.
- [16] Sarazin M, Chauviré V, Gerardin E, et al. The amnesic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: an MRI study[J]. J Alzheimers Dis, 2010, 22(1): 285-294.
- [17] See TM, LaMarre AK, Lee SE, et al. Genetic causes of frontotemporal degeneration[J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2010, 23(4): 260-268.
- [18] Liu MN, Lau CI, Lin CP. Precision Medicine for Frontotemporal Dementia[J]. Front Psychiatry, 2019, 10: 75.
- [19] Brandt R, Hundelt M, Shahani N. Tau alteration and neuronal degeneration in tauopathies: mechanisms and models[J]. Biochim Biophys Acta, 2005, 1739(2-3): 331-354.
- [20] Spillantini MG, Goedert M. Tau pathology and neurodegeneration[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(6): 609-622.
- [21] 中华医学会老年医学分会老年神经病学组额颞叶变性专家. 额颞叶变性专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2014, 47(5): 351-356.
- [22] Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia[J]. Brain, 2011, 134(Pt 9): 2456-2477.

(收稿日期:2024-04-10)

(本文编辑:高婷)