

成人散发型神经元包涵体病临床分析

陆梦如¹⁾ 梅珊珊²⁾ 武霄²⁾ 许二赫²⁾

1)广西医科大学第二附属医院,广西 南宁 530027 2)首都医科大学宣武医院,北京 100053

通信作者:许二赫

【摘要】 目的 分析 6 例不同临床表现的成年起病散发型神经元核内包含体病(NIID)患者,加深临床对该病的认识。方法 收集首都医科大学宣武医院神经内科 2020-09—2021-12 收治的 6 例成年散发型 NIID 患者的临床资料,其中 5 例均经皮肤活检确诊,1 例行脑组织活检,6 例行基因检测。回顾性分析临床特点、头颅 MRI 特点、病理特征、基因检测结果。结果 2 例患者以痴呆为核心症状,3 例以反复发作性头痛为核心症状,1 例以特发性震颤为首发症状。5 例患者头颅 MRI 显示额顶叶为著的双侧额叶皮髓交界区持续存在特异性弥散加权成像曲线状高信号。6 例患者基因长读长测序列均异常。结论 NIID 临床表现多样,痴呆和阵发性脑病是常见的突出表型,对于以不明原因的头痛、震颤为首发临床表现的病例,早期基因检测、头颅影像学与皮肤活检相结合可以明确诊断。

【关键词】 神经元核内包涵体病;痴呆;头痛;特发性震颤;NOTCH2NLC 基因;皮肤病理

【中图分类号】 R741 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-5110 (2022) 04-0415-06

基金项目: 广西卫生厅自筹课题(编号:Z2015267)

Clinical analysis of sporadic neuronal inclusion body disease in adults

LU Mengru¹⁾, MEI Shanshan²⁾, WU Xiao²⁾, XU Erhe²⁾

1)The Second Affiliated Hospital, Guangxi Medical University, Nanning 530027, China; 2)Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: XU Erhe

【Abstract】 Objective To analyze six cases of adult-onset sporadic neuronal intranuclear inclusion disease (NIID) with different clinical manifestations, and to deepen the clinical understanding of the disease. **Methods** The clinical data of 6 diagnosed adult sporadic NIID patients admitted to the Department of Neurology, Xuanwu Hospital of Capital Medical University from September 2020 to December 2021 were collected. Among them, 5 cases were confirmed by skin biopsy, 1 case underwent brain biopsy, and 6 cases underwent genetic testing. The clinical features, brain MRI features, pathological features, and genetic testing results were retrospectively analyzed. **Results** Dementia was the core symptom in 2 patients, recurrent headache was the core symptom in 3 patients, and essential tremor was the first symptom in 1 patient. Brain MRI of 5 patients showed persistent specific diffusion-weighted imaging curve-like hyperintensity in the bilateral frontal cortex-medullary junction dominated by fronto-parietal lobes. All 6 patients had abnormal gene long-read sequences. **Conclusion** The clinical manifestations of NIID are diverse. Dementia and paroxysmal encephalopathy are common and prominent phenotypes. For cases with unexplained headache and tremor as the first clinical manifestation, early genetic testing, head imaging and skin biopsy can be used to confirm the diagnosis.

【Key words】 Neuronal intranuclear inclusion disease; Dementia; Headache; Essential tremor; NOTCH2NLC gene; Skin biopsy

DOI: 10.12083/SYSJ.220117

收稿日期 2022-02-02 本文编辑 夏保军

本文引用信息:陆梦如,梅珊珊,武霄,许二赫.成人散发型神经元包涵体病临床分析[J].中国实用神经疾病杂志,2022,25(4):415-420. DOI:10.12083/SYSJ.220117

Reference information: LU Mengru, MEI Shanshan, WU Xiao, XU Erhe. Clinical analysis of sporadic neuronal inclusion body disease in adults[J]. Chinese Journal of Practical Nervous Diseases, 2022, 25(4): 415-420. DOI: 10.12083/SYSJ.220117

神经元核内包涵体病(neuronal intranuclear inclusion disease, NIID)是一种进展缓慢的神经系统退行性疾病,其病理特征是在中枢和外周神经系统及其他组织中存在嗜酸性泛素阳性和p62阳性的核内包涵体^[1-2]。临床表现极为异质,家族性和散发性病例均有报道。不同的NIID家族具有来自多个系统的不同表型,即使在同一个家系中,不同成员的表型可以有差异。有时仅根据临床表现很难诊断NIID,以特发性震颤、头痛为首发症状的临床罕见。本研究报道6例NIID并结合文献复习,提高临床医生对该病的认识。

1 对象和方法

收集首都医科大学宣武医院神经内科2020-09—2021-12收治的6例诊断的成年散发型NIID患者的临床资料。回顾性分析6例患者的临床表现、实验室检查、影像学特点、皮肤病理、*NOTCH2NLC*基因。所有患者均常规行血常规、血生化、糖化血红蛋白、梅毒、艾滋、肿瘤指标物、自身免疫性抗体等实验室检查。6例均行头颅MRI、脑电图、肌电图检查,5例行皮肤病理活检,1例行脑活检,6例均行*NOTCH2NLC*基因GGC测序、腰穿脑脊液检测。6例均完成简易精神状态量表(mini-mental state examination, MMSE)、蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment, MoCA)。

2 结果

2.1 临床特点 6例患者均为成年起病,病例1、病例2有糖尿病史多年,病例1以发作性脑病、认知障碍为核心表现,伴泌尿系统、内分泌系统、呼吸系统、周围神经损害。病例6以震颤为首发表现,认知正常。病例3以反复发作性头痛为核心症状,发作性脑病表现,伴进行性认知功能损害。6例患者头颅DWI均见双侧额颞叶顶叶皮髓交界区线样高信号,2例脑脊液蛋白水平轻微升高,5例皮肤病理检查均可见神经元核内包涵体。5例患者神经传导速度异常,尤其是四肢运动和(或)感觉神经传导速度减慢;6例长读长基因组测序*NOTCH2NLC*基因的GGC重复扩增,均>60。见表1。

2.2 实验室检查 6例患者血生化、糖化血红蛋白、梅毒、艾滋、肿瘤指标物、自身免疫性抗体、副肿瘤抗体、自身免疫性脑炎抗体均在正常范围内,均行腰穿检查,脑脊液常规均正常,2例脑脊液蛋白轻度升高,2例脑脊液IgG OB阳性(表2)。

表1 6例NIID患者的临床表现

Table 1 Clinical manifestations of 6 NIID patients

项目	病例1	病例2	病例3	病例4	病例5	病例6
性别	女	男	男	男	男	女
起病年龄/岁	61	46	60	18	64	45
病程/a	2	25	2	12	12	5
家族史	-	-	-	-	-	-
认知障碍	+	+	+	+	+	-
发作性意识障碍	+	-	-	-	+	-
发作性头痛	-	+	+	+	-	-
感觉障碍	-	-	-	-	-	-
肢体无力	+	-	+	-	-	-
癫痫发作	-	-	+	+	-	-
震颤	-	-	-	+	-	+
排尿功能障碍	+	+	-	-	+	-
发热	+	-	-	+	-	-
精神症状	+	+	-	+	+	-
糖尿病史	+	+	-	-	-	-

注: + :存在该症状; - :无该症状

2.3 影像学检查 6例头颅MRI检查均有明显脑白质病变,基底节区腔隙灶(图1A)。其中5例DWI有飘带征(图1B~F),4例可见脑萎缩。病例3见右侧颞枕顶叶脑回肿胀(图1C)。病例6FDG-PETCT检查可见双侧壳核葡萄糖代谢增高,双侧上顶叶、额顶叶交界区代谢中度减低,左侧额颞叶交界区、左侧下颞叶、左侧枕叶代谢轻中度减低(图2)。见表2。

2.4 病理检查 5例皮肤病理显示皮肤表皮无明显异常,真皮层胶原纤维增生,个别汗腺导管上皮细胞内可见核内包涵体(图3)。1例腓肠神经病理提示有髓鞘神经纤维丢失,不典型洋葱球,符合髓鞘周围神经病理改变特点。1例脑组织活检提示个别神经元及胶质细胞核内ubiquitin及P62阳性的小圆形结构(图4)。

2.5 基因检测 6例基因组测序*NOTCH2NLC*基因的GGC重复扩增,其中病例6GGC重复次数为60,其余病例*NOTCH2NLC*基因的GGC重复扩增均为100次以上(图5)。

2.6 治疗 所有病例给予对症治疗,疗效欠佳。病例3给予静脉输注甲强龙治疗,500 mg, qd, 3 d; 250 mg, qd, 3 d。后改泼尼松60 mg口服,逐渐减量,其间予辅酶Q10、丁苯酞营养神经,病情好转出院。

3 讨论

NIID于1968年由LINDENBERG等^[3]首次报道,之后相关病例仅有零星报道。2011年后,SONE首次

表 2 6 例 NIID 患者的辅助检查结果

Table 2 Auxiliary examination results of 6 NIID patients

项目	病例 1	病例 2	病例 3	病例 4	病例 5	病例 6
头颅 MRI+DWI	脑内多发腔隙性脑梗死,缺血灶,脑白质变性,脑室系统扩大,皮髓质交界区状高信号	双侧脑室旁白质可见片状异常信号,T ₁ WI 上呈等或稍低信号,T ₂ WI/FLAIR 上呈高信号,DWI 上双侧额颞叶顶叶皮髓质交界区可见线样高信号,脑室系统扩大,双侧海马萎缩	脑白质异常信号,右侧额颞枕脑回肿胀,DWI 高信号	脑内多发缺血、梗死灶,双侧额叶、胼胝体压部异常信号,脑沟略增宽加深,脑室略扩大	脑内散在缺血灶,脑白质变性,脑萎缩,右侧海马萎缩	双侧大脑半球(额叶)为主皮髓质交界飘带状高信号,轻度脑白质变性
病理	皮肤表皮无异常,真皮层纤维增生,小汗腺内可见核内包涵体;腓肠神经有髓神经纤维丢失,薄髓鞘神经纤维,不典型洋葱球,符合脱髓鞘性周围神经病理改变	表皮未见显著病变,真皮层胶原纤维增生,小汗腺内可见 Ubiquitin 阳性的核内包涵体	皮肤活检:免疫组化可见汗腺内嗜酸性透明包涵体;脑活检:个别神经元及胶质细胞核内 Ubiquitin 及 P62 阳性的小圆形结构	表皮未见显著病变,真皮层胶原纤维增生,小汗腺内可见 Ubiquitin 阳性的核内包涵体	表皮未见显著病变,真皮层胶原纤维增生,小汗腺内可见核内包涵体	
基因	156	107	128	113	70	60
脑脊液	白细胞计数 7×10 ⁶ 个/L,生化:蛋白 5.00 mg/dL,脑脊液免疫球蛋白 A 0.66 mg/dL,脑脊液 IgG OB:阳性;脑压 110 mmHg	白细胞计数 2×10 ⁶ 个/L,生化正常,脑脊液免疫球蛋白 A 0.66 mg/dL,脑脊液 IgG OB:阳性;脑压 70 mmHg	正常	脑脊液常规正常,脑脊液蛋白 0.47 g/L	正常	正常
脑电图	全导稍多中幅慢波	全导稍多中幅慢波	界限脑电图	广泛间断性复形慢波,右后头区频发尖慢复合波及三项尖波	全导稍多中幅慢波	正常
神经传导速度	双腓总神经运动传导速度稍减慢,双胫神经感觉传导速度稍减慢	上下肢体周围神经病变	上下肢体周围神经病变	上下肢体周围神经病变,以髓鞘受累为主	上下肢体周围神经病变	

在 NIID 患者的皮肤活检中发现泛素阳性包涵体,此后,经皮肤活检确诊的 NIID 病例数迅速增加。2019 年,来自不同研究组的研究人员报告了家族性和散发性亚洲 NIID 患者 *NOTCH2NLC* 基因的 GGC 重复扩增,提示 *NOTCH2NLC* 可能与该病的发病机制有关^[4-7]。到目前为止,NIID 的潜在机制尚不清楚。目前尚无 *NOTCH2NLC* 基因检测与皮肤活检诊断价值的对比研究。

本研究 6 例患者,男 4 例,女 2 例,均为散发病例,平均发病年龄 42.75 岁。6 例均累及神经系统,其中病例 1 和病例 5 以认知障碍为核心表型,病例 2、病例

3、病例 4 均以发作性头痛为核心表型,病例 6 以震颤为核心表型。以认知障碍的 2 例平均年龄 62.5 岁,以头痛起病的 3 例患者起病年龄 18~60 岁,与既往文献报道成人散发型 NIID 累及神经系统的发病年龄一致。病例 1 和病例 2 有糖尿病。4 例患者伴排尿功能障碍,所有患者均无感觉障碍,5 例神经传导速度异常,1 例未能完成该项检查。5 例患者脑电图均有不同程度慢波表现。此外,2 例患者有发热,4 例有精神症状,2 例有癫痫发作。病例 1 反复泌尿系感染、尿潴留、反复发热,首次入住泌尿外科,后因血糖升高入住内分泌科,查头颅 DWI 提示额颞交界高信号,最

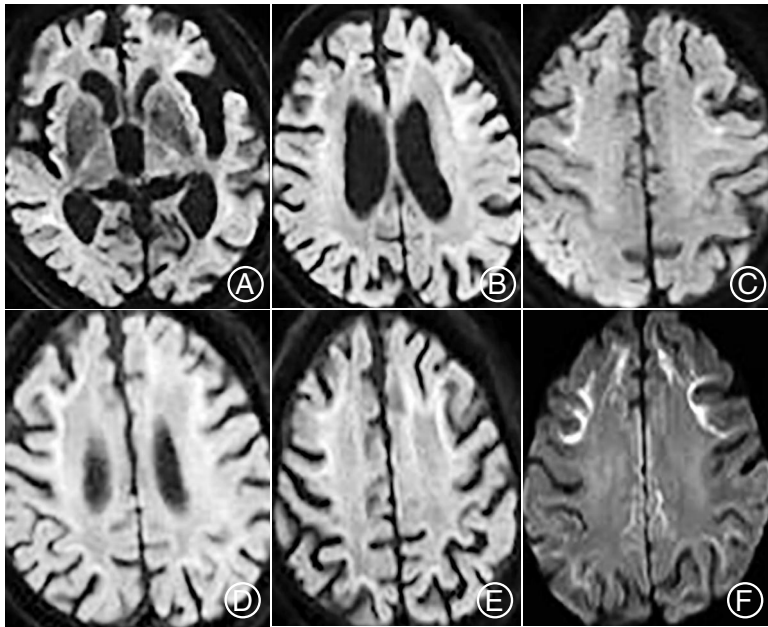


图1 A: 病例1 脑内多发缺血灶、梗死灶, 脑白质变性, 脑萎缩; B: 病例2 双侧额颞叶皮髓交界区可见线样高信号; C: 病例3 脑白质异常信号, 右侧额颞枕脑回样肿胀, 双侧额颞叶顶叶皮髓交界区可见线样高信号; D、E、F: 分别为病例4、病例5、病例6 DWI上高信号

Figure 1 A: Multiple ischemic foci, infarct foci, white matter degeneration, and brain atrophy in the brain of case 1; B: Line-like high signal in the bilateral frontotemporal cortex-medullary junction in case 2; C: Abnormal signal of white matter, right frontotemporal occipital gyri-like swelling, line-like high signal in the bilateral frontotemporal parietal cortex-medullary junction in case 3; D, E, F: DWI of case 4, case 5, and case 6, respective high signal

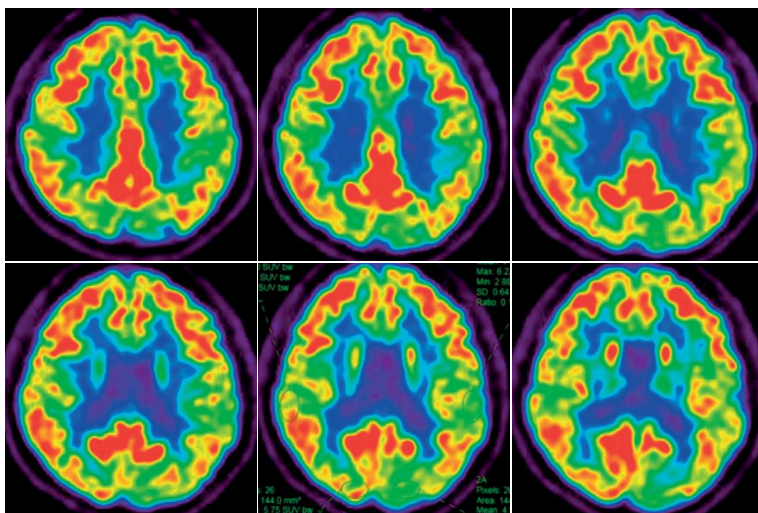


图2 病例3 头颅FDG-PETCT示, 双侧上顶叶、额顶叶交界区代谢中度减低; 左侧额颞叶交界区、左侧下颞叶、左侧枕叶代谢轻中度减低

Figure 2 FDG-PETCT of the head of case 3 showed that the metabolism of the bilateral upper parietal lobe and the fronto-parietal junction was moderately decreased; the left frontotemporal junction, the left inferior temporal lobe, and the left occipital lobe were mildly to moderately decreased

后通过基因、皮肤病理明确诊断。病例5 反复发作性晕厥、言语困难, 多次诊断为短暂性脑缺血发作, 初期影像检查不典型, 本次入院查头颅DWI 额颞叶显示高信号影。痴呆、发作性脑病是NIID最常见的临床表现, 但发病早期可能会合并自主神经系统、泌尿系统、内分泌系统相关症状, 甚至患者首次就诊的主要原因, 导致早期诊断困难。本研究中病例2、3、4 以反复发作性头痛为核心表现, 病程2~25 a, 频率逐渐增多, 伴进行性认知功能下降。病例4 伴发热、震颤、精神症状, 通过文献检索, 国内有1例以头痛为首发症状的NIID报道^[8]。目前研究报道不明原因的头痛为NIID的一种新的早期表型。LIANG等^[9]报告1例35岁女性NIID患者, 首发症状为先兆偏头痛, 从早期孤立的偏头痛发作到后期伴发作性脑病意识障碍的偏头痛发作, 提出一种疾病在不同阶段的连贯过程, 然而发病起始因素仍不清楚。WANG等^[10]报道1例首发症状为偏头痛的患者, 起病年龄8岁, 逐渐进展, 该患者的头颅MRI提示右侧大脑半球广泛水肿, 灌注成像提示右侧大脑半球缺血性改变, 与本研究病例3头颅MRI示右侧额颞叶水肿相似。WANG等^[10]基于他们的临床数据提出了两种可能性: 第一种是脑灌注过低和葡萄糖代谢过低可能通过激活神经退行性变的致病通路, 促进嗜酸性包涵体在神经元中的积累, 进而导致NIID的进展; 第二种是嗜酸性内含物的积累首先发生, 通过改变神经元的氧需求而导致脑血管功能障碍的发展, 导致偏头痛。本研究3例头痛患者均未行脑灌注成像检查, 无法判断是否与脑灌注具有相关性。此外, 由于头痛是一种常见的临床疾病, 不能完全排除头痛和NIID作为两种独立的临床条件存在的可能性, 需要更多的病例和进一步的研究探索这两种疾病之间的关系。本研究病例6以肢体不对称性震颤为主要表现, 逐渐进展, 结合该患者病史, 很容易误诊为PD或特发性震颤(essential tremor, ET)。但该患者头颅DWI累及皮质髓质交界处的带状征影像

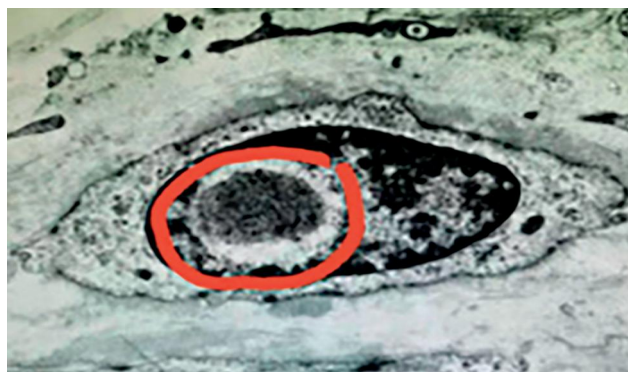


图3 病例1汗腺导管上皮细胞内可见核内包涵体(红色圆框所示)

Figure 3 Intranuclear inclusions (indicated by the red circle) were seen in the ductal epithelial cells of the sweat glands in case 1

学表现,伴脑萎缩,符合典型的NIID。FDG-PETCT的双侧上顶叶、额顶叶交界区代谢中度减低与病灶相匹配。长读长基因组测序提示,*NOTCH2NLC*基因的GGC重复扩增。该患者认知正常,长期服用抗震颤药物治疗无效。国内以震颤为首表现的NIID报道甚少。最近的一项研究也报道了一些家族性NIID患者最初表现为特发性震颤样症状,随后出现其他明显的神经系统症状和典型的MRI改变^[11]。目前研究^[12]表明,在PD表型的NIID患者中,GGC重复扩张中有GGA和AGC两种形式的重复中断。在PD中GGC扩张中没有GGA中断,而约12%的NIID患者存在GGA中断。此外,PD患者AGC中断的频率至少比NIID患者高3倍。

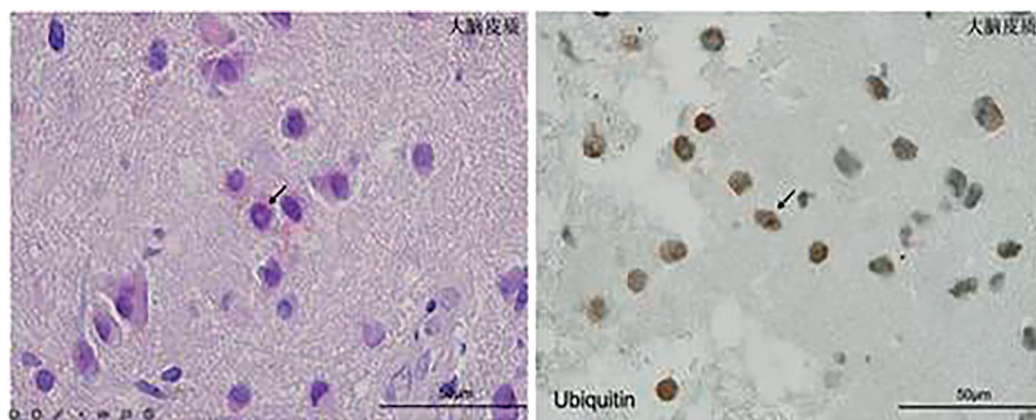


图4 病例3脑组织病理切片可见个别神经元及胶质细胞内Ubiquitin及P62阳性的小圆或小环形结构
Figure 4 The pathological section of the brain tissue of case 3 showed small round or small ring structures positive for Ubiquitin and P62 in individual neurons and glial cells

NIID的发病年龄差异很大,根据发病年龄可分为3个亚组:婴儿型、少年型和成人型。成人发病的临床表现多种多样,包括痴呆、帕金森病、震颤、小脑共济失调、癫痫、周围神经病变、自主神经症状和视网膜病变。基于NIID的神经症状,TIAN等^[13]将家族病例受试者分为3个亚组:肌无力型NIID-M、帕金森病型NIID-P和痴呆型NIID-D。3个亚组*NOTCH2NLC*基因中GGC的重复数分别为118~517、66~102和91~268个单位,而健康组的重复数为5~38个单位,但未观察到GGC大小与NIID发病严重程度或年龄之间的相关性。本研究报告的6例与文献一致。

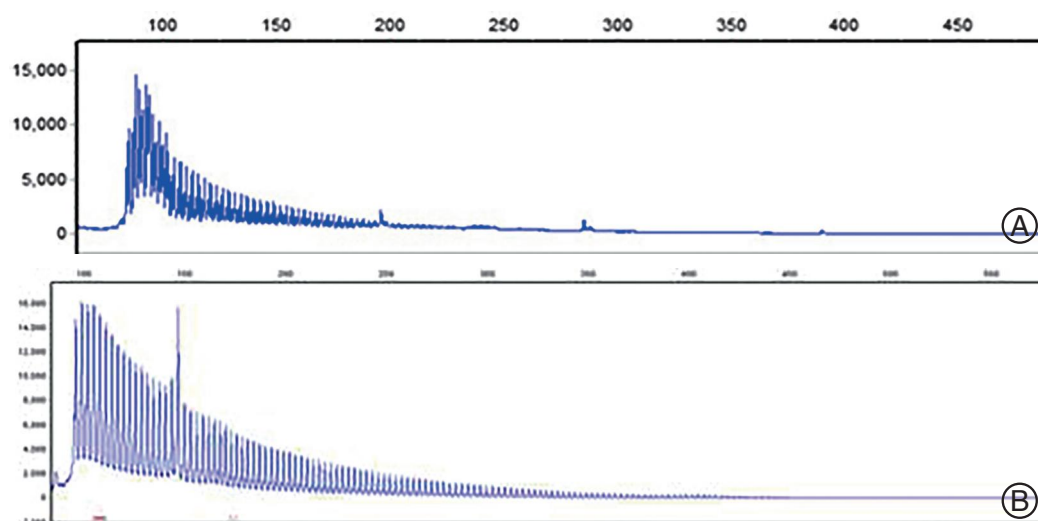


图5 A、B:分别为病例1病例6 *NOTCH2NLC*基因GGC检测,*NOTCH2NLC*基因5'端非翻译区进行重复引物聚合酶链反应扩增结果[横坐标:碱基对(bp);纵坐标:信号强度]

Figure 5 A and B are GGC detection of *NOTCH2NLC* gene in case 1 and case 6, respectively. The results of repeated primer polymerase chain reaction amplification of the 5'-end untranslated region of *NOTCH2NLC* gene (abscissa:base pair (bp);ordinate:signal)

头颅弥散加权成像在皮质髓质交界处的对称高信号具有重要诊断价值^[14-16],据报道,具有家族史的成人起病型NIID患者头颅MRI上述特征阳性率仅为37.5%,一些散发病例不具有此类影像学特征^[17-20]。

CHEN等^[21]首次系统总结了经基因检测证实的51例NIID患者的临床症状。NIID在不同系统中的初始症状百分比分别为呼吸系统37.3%,神经系统21.6%,消化系统13.7%,泌尿系统11.8%,循环系统7.8%,生殖系统3.9%,运动系统2.0%;不同系统中位发病年龄分别为运动系统3岁,生殖系统28.5岁,消化系统30岁,循环系统38.5岁,呼吸系统42岁,神经系统50岁,泌尿系统55岁。关节疼痛、肢体无力或疲劳等运动系统症状可以是NIID患者最早的初始症状。因此,临床应更多关注其他系统的早期症状,并早期进行基因检测、头颅影像学检查、皮肤病理明确诊断。此外,*NOTCH2NLC*基因的GGC扩增与神经系统变性病、周围神经病存在一定重叠。国际上也有学者倾向将NIID定义为一类谱系疾病(NIID related disorders,NIIDRD)。

NIID的临床特征具有高度异质性,早期诊断困难,痴呆和阵发性脑病是常见的突出表型,以震颤为主的NIID容易被误诊为ET。对于一些不明原因反复头痛的患者,DWI皮髓质交界区高信号具有重要提示价值,DWI阴性不能排除NIID,尤其仅累及外周或自主神经系统的NIID,对动态影像改变的长期随访可能有助于诊断。当患者无法行皮肤活检时,基因检测有参考价值。本病目前无特异性治疗,以支持、对症治疗为主。

4 参考文献

[1] SATO A. Neuronal Intranuclear Inclusion Disease(NIID)[J]. No Shinkei Geka, 2021, 49 (2) : 419-424. DOI: 10.11477/mf.1436204408.

[2] SONE J, MORI K, INAGAKI T, et al. Clinicopathological features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease [J]. Brain, 2016, 139(Pt 12):3170-3186. DOI:10.1093/brain/aww249.

[3] LINDENBERG R, RUBINSTEIN L J, HERMAN M M, et al. A light and electron microscopy study of an unusual widespread nuclear inclusion body disease. A possible residuum of an old herpesvirus infection[J]. Acta Neuropathol, 1968, 10(1) : 54-73. DOI:10.1007/bf00690510.

[4] ISHIURA H, SHIBATA S, YOSHIMURA J, et al. Non-coding CGG repeat expansions in neuronal intranuclear inclusion disease, oculopharyngodistal myopathy and an overlapping disease[J]. Nat Genet, 2019, 51(8) : 1222-1232. DOI: 10.1038/s41588-019-0458-z.

[5] 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. DOI:10.1038/s41588-019-0459-y.

[6] DENG J, GU M, 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. DOI:10.1136/jmedgenet-2019-106268.

[7] CHEN Z, XU Z, CHENG Q, et al. Phenotypic bases of NOTCH2NLC GGC expansion positive neuronal intranuclear inclusion disease in a Southeast Asian cohort [J]. Clin Genet, 2020, 98(3):274-281. DOI:10.1111/cge.13802.

[8] 牛延良,李建章. 神经元核内包涵体病1例报道及文献复习[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2018, 21(20) : 2304-2307. DOI: 10.12083/SYSJ.2018.20.496.

[9] LIANG H, 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. DOI: 10.1007/s00415-020-09945-7.

[10] WANG R, NIE X, XU S, et al. Interrelated Pathogenesis? Neuronal Intranuclear Inclusion Disease Combining With Hemiplegic Migraine [J]. Headache, 2020, 60(2) : 382-395. DOI: 10.1111/head.13687.

[11] CHEN H, LU L, WANG B, et al. Essential tremor as the early symptom of NOTCH2NLC gene-related repeat expansion disorder [J]. Brain, 2020, 143(7):e56.

[12] MA D, TAN Y J, NG A S L, et al. Association of NOTCH2NLC repeat expansions with Parkinson disease [J]. JAMA Neurol, 77(12):1559-1563. DOI:10.1001/jamaneuro.2020.3023.

[13] TIANY, 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. DOI: 10.1016/j.ajhg.2019.05.013.

[14] 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. DOI:10.3174/ajnr.A5336.

[15] LIU Y, LU J, LI K, et al. A multimodal imaging features of the brain in adult-onset Neuronal intranuclear inclusion disease [J]. Neurol Sci, 2019, 40(7) : 1495-1497. DOI: 10.1007/s10072-019-03742-5.

[16] QIN X, CHEN H, ZHOU C, et al. Neuronal intranuclear inclusion disease: two case report and literature review [J]. Neurol Sci, 2021, 42(1) : 293-296. DOI: 10.1007/s10072-020-04613-0.

[17] LANXIAO C, YAPING Y, GUOHUA Z, et al. NOTCH2NLC-related repeat expansion disorders: an expanding group of neurodegenerative disorders [J]. Neurol Sci, 2021, 42(10) : 4055-4062. DOI:10.1007/s10072-021-05498-3.

[18] TAMURA A, FUJINO Y, SONE J, et al. Temporal Changes in Brain Magnetic Resonance Imaging Findings over 16 Years in a Patient with Neuronal Intranuclear Inclusion Disease [J]. Intern Med, 2021, 60(15) : 2483-2486. DOI: 10.2169/INTERNALMEDICINE.6371-20.

[19] CUPIDI C, DIJKSTRA A A, MELHEM S, et al. Refining the spectrum of neuronal intranuclear inclusion disease: a case report [J]. J Neuropathol EXP Neurol, 2019, 78(7) : 665-670. DOI:10.1093/jnen/nlz043.

[20] DONG H, JI G, LIU Y, et al. A case of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease without abnormal high-intensity signal in the corticomedullary junction in diffusion-weighted imaging [J]. Neurol Sci, 2020, 41(9) : 2653-2655. DOI: 10.1007/s10072-020-04385-7.

[21] CHEN H, LU L, WANG B, et al. Re-defining the clinicopathological spectrum of neuronal intranuclear inclusion disease [J]. Ann Clin and Transl Neurol, 2020, 7(10) : 1930-1941. DOI:10.1002/acn3.51189.