

· 老年人认知功能障碍专栏 ·

符合“ATN”诊断框架的 logopenic 变异型原发性进行性失语一例

孙梦凡^{1,2}, 姜季委^{1,2}, 梁楠³, 邹昕颖^{1,2}, 徐俊^{1,2*}

(¹ 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心认知障碍性疾病科, 北京 100070; ² 国家神经系统疾病临床医学研究中心, 北京 100070; ³ 首都医科大学附属北京天坛医院全科医疗科, 北京 100070)

【关键词】 原发性进行性失语; 阿尔茨海默病; 诊断

【中图分类号】 R741.02

【文献标志码】 B

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.12.193

Logopenic 变异型原发性进行性失语 (logopenic variant primary progressive aphasia, lvPPA) 是原发性进行性失语 (primary progressive aphasia, PPA) 的一种特殊表型, 临床以进行性单词提取和复述能力损害, 但语法、发音及运动语言功能相对保留为主要特征^[1]。LvPPA 的病理改变多为脑内 β -淀粉样蛋白 (β -amyloid, A β) 沉积以及优势半球颞叶及顶叶皮质萎缩, 因此, lvPPA 通常被认为是阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的一种非典型临床表现^[2,3]。然而, AD 样病理改变在 lvPPA 发病机制中的作用仍有待阐明, AD 与 lvPPA 之间的直接联系亦未建立。2018 年, 美国国立衰老研究院-阿尔茨海默病协会 (National Institute on Aging-Alzheimer's Association, NIA-AA) 发布的“ATN”研究框架中建议, 以 A β 斑块 (A)、神经纤维缠结 Tau 蛋白 (T) 和神经变性 (N) 生物标志物作为 AD 的诊断依据, 这促使 AD 的定义向生物学转变, 为临床早期识别 AD 病理改变提供了证据^[4]。本文报道 1 例基于“ATN”标准确诊为符合 AD 病理改变的 lvPPA 患者, 并采用人工智能技术对其颅脑萎缩情况进行定量分析, 进一步探讨 lvPPA 的临床、影像和病理改变与 AD 的相关性, 为 lvPPA 的早期诊断和治疗提供理论依据。

1 临床资料

患者女性, 59 岁, 右利手, 中专学历。因“进行性找词和复述困难 3 年, 记忆力下降 1 年”于 2021 年 5 月 25 日收入首都医科大学附属北京天坛医院认知障碍性疾病科。患者 3 年前出现找词困难, 表现为不能找到正确的词语表达自己的观点, 伴语速变慢, 能和家人进行简单的对话交流, 但对长句子的表述和复述能力下降, 伴命名障碍; 1 年前出现记忆力下降, 表现为忘记刚说过的话、做过的事情。无性格及人格改变, 无行为异常。否认高血压、糖尿病、冠心病和脑血管病史; 否认吸烟、酗酒、滥用药物和毒物接触史; 否认精神疾病史和家族类似疾病史。

神经查体: 意识清楚, 构音清, 语言障碍突出, 语速缓慢,

偶有找词困难, 复述困难, 听理解力减退。记忆力、计算力、定向力及理解力下降。颅神经查体未见明显异常。四肢肌力 V 级, 肌张力正常, 双侧指鼻试验、跟-膝-胫试验稳准, Romberg 征阴性。双侧深浅感觉正常。四肢腱反射对称。双侧 Hoffmann 征及 Babinski 征阴性。实验室检查: 血常规、肝肾功、离子、甲状腺功能、维生素 B₁₂、叶酸、同型半胱氨酸及肿瘤标志物均未见明显异常。载脂蛋白 E (apolipoprotein E, ApoE) 基因: ApoE ϵ 3/3。腰椎穿刺检查: 脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 无色透明, 压力 100 mmH₂O (1 mmH₂O = 0.009 kPa), 细胞数、蛋白质、糖以及氯化物均正常。CSF A β 和 Tau 蛋白检测 (北京海思特医学检验实验室, ELISA 法) 示 A β ₄₂ 196.02 pg/ml (正常值 $\geq$ 651 pg/ml)、A β ₄₀ 7290.3 pg/ml (正常值 $\geq$ 7000 pg/ml)、A β ₄₂/A β ₄₀ 比值 0.026 (正常值 $>$ 0.05)、总 Tau 蛋白 509.84 pg/ml (正常值 $\leq$ 399 pg/ml)、磷酸化 Tau181 蛋白 37.23 pg/ml (正常值 $\leq$ 50 pg/ml), 提示脑内 A β 沉积, 神经细胞损伤。神经精神心理检查: 西方失语症成套测验示自发性语言流畅性尚可, 对句子的理解和复述能力下降, 对部分常见物品存在命名障碍, 提示感觉性失语, 失语指数 67.5; 简易智能精神状态量表得分 15 分 (定向力 7 分, 即刻回忆 2 分, 注意力及计算力 1 分, 回忆能力 2 分, 命名 2 分, 语言重复 1 分); 蒙特利尔认知评估量表得分 15 分 (视空间与执行功能 2 分, 命名 3 分, 注意 3 分, 语言 1 分, 定向力 6 分); 神经精神问卷得分 4 分 (抑郁 1 分, 焦虑 1 分, 淡漠 1 分, 食欲和进食障碍 1 分); 日常生活能力得分 20 分。头颅核磁共振 (magnetic resonance imaging, MRI) 示脑内缺血性白质病变 (改良 Fazekas 分级 1 级), 轻度脑萎缩 (左侧顶叶及左侧颞叶为著) (图 1)。¹⁸ 氟-氟脱氧葡萄糖 (¹⁸F-fluorodeoxyglucose, [¹⁸F]-FDG) 正电子发射计算机断层显像/计算机断层扫描 (positron emission tomography/computed tomography, PET/CT) 示双侧顶叶、颞叶 (左侧显著), 左侧额叶及左侧后扣带回区代谢明显降低 (图 2)。本例患者以单词提取和复述能力受损为主要表现; 优势半球顶叶及颞叶萎缩、低代谢; CSF 检查提示脑内 A β 沉积, 呈现 AD 病理学特征, 符合 2011 年 lvPPA 的诊断标准^[5]。最终患

收稿日期: 2022-09-19; 接受日期: 2022-11-02

基金项目: 科技部国家重点研发计划资助项目 (2021YFC2500103、2019YFC0120902); 国家自然科学基金 (82071187、81870821、81471215); 北京市青年拔尖团队 (2018000021223TD08); 北京市自然科学基金-海淀原始创新联合基金资助项目 (L182055)

通信作者: 徐俊, E-mail: neurojun@126.com

者确诊为 lvPPA。遂予以多奈哌齐 2.5 mg 1 次/d 治疗,1 周后增加剂量至 5 mg 1 次/d。出院后 6 个月随访,患者病情稳定,语言和记忆功能较前无明显加重,复查头颅 MRI 并于脑医生(Dr. Brain)平台(基于人工智能技术和人群脑影像大数据的定量分析平台)上进行定量分析示患者双侧额叶、顶叶及颞叶均有不同程度的萎缩,其中以左侧的额中回、颞中回、缘上回和楔前叶萎缩为著,与 PET/CT 低代谢区基本一致。

2 讨论

20 世纪 80 年代,Mesulam 提出 PPA 这一概念,指以进行性语言功能障碍为首要突出主诉并且在疾病早期不合并痴呆的一组临床综合征^[6]。此后约 20 年间,PPA 被分为语义型 PPA(semantic variant primary progressive aphasia, svPPA)和非流利型 PPA(nonfluent variant primary progressive aphasia, nvfPPA)两种类型。nvfPPA 患者主要表现为言语表达费力、电报式语言和语法错误;svPPA 患者以词语理解和物体命名能力受损为表现^[5,7,8]。但这两种类型并不能解释所有 PPA 的临床特征。2004 年,Gorno-Tempini 等^[9]将“第三种”变异型的 PPA 定义为 lvPPA。LvPPA 患者的语言流畅性介于 svPPA 和 nvfPPA 之间,典型特征包括单词提取困难和对话

音的短期记忆障碍,常出现对复杂语句的理解和复述困难情况。此外,lvPPA 患者还经常合并有显著的语言以外的认知功能减退,包括记忆力下降及视空间能力受损等^[10]。Foxe 等^[11]的纵向研究发现,与 nvfPPA 和 svPPA 相比,lvPPA 患者的语言和认知功能下降速度更快,平均年下降率为 16.3%(95%CI -16.3%~-21.0%)。本例患者在 6 个月随访时语言和记忆功能无明显变化,遗憾的是,受新型冠状病毒肺炎疫情的影响,未能对患者进行 1 年随访。

不同亚型的 PPA 在影像学上表现为不同区域的受累。在颅脑 MRI 上,PPA 通常表现为大脑皮层非对称性萎缩(优势侧为主)。lvPPA 患者通常在左侧额叶、顶叶出现萎缩,而 nvfPPA 患者在左侧额叶和岛叶出现萎缩,多数 svPPA 患者以颞极、海马及杏仁核萎缩为著^[1]。PET 检查往往发现上述脑区的代谢减低^[8]。一项对 PPA 患者的颅脑结构性 MRI 进行定量分析的 2 年随访研究发现^[12],随着疾病进展,nvfPPA 和 svPPA 在受累脑区的萎缩加剧,而 lvPPA 则引起额叶、枕叶及海马等更广泛的区域萎缩。本例患者在颅脑结构性 MRI 定量分析中除左侧额叶、顶叶萎缩显著外,左侧额叶、海马以及枕叶均有不同程度的萎缩,这与上述研究结果一致,也与本例患者 PET/CT 所示的低代谢部位相匹配。MRI

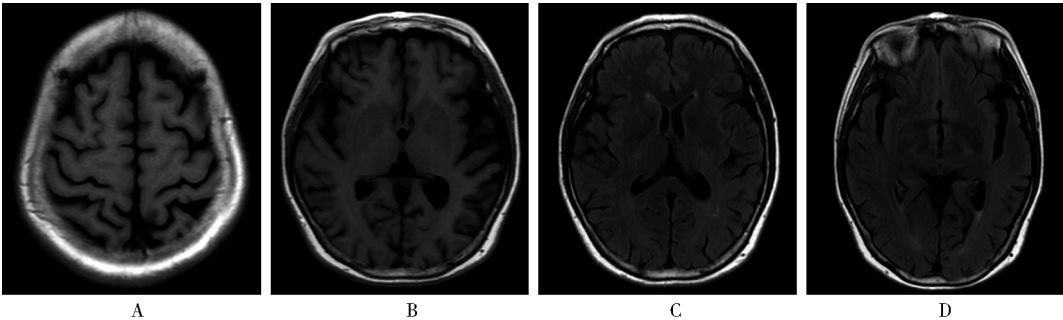


图 1 患者住院期间颅脑 MRI 平扫结果

Figure 1 MRI plain scan results of brain during hospitalization

MRI-T1 shows that the left parietal sulci and fissures are slightly wider (A), the left temporal cortex is thinned, and the sulci and fissures are wide and deep (B); FLAIR shows paraventricular white matter hyperintensive, and modified Fazekas grade 1 (C, D)

MRI; magnetic resonance imaging; FLAIR; fluid attenuated inversion recovery.

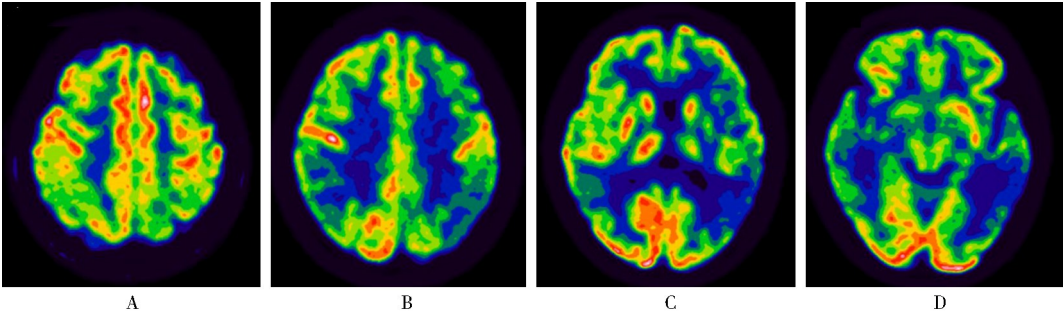


图 2 患者住院期间 PET/CT 检查结果

Figure 2 PET/CT examination results during hospitalization

A: bilateral parietal lobes metabolism decrease; B: metabolism of left frontal lobe, bilateral parietal lobes, and left posterior cingulate gyrus decrease; C, D: bilateral temporal lobes metabolism decrease, especially on the left side.

PET/CT: positron emission tomography/computed tomography.

的定量分析具有无创、简便及经济等优点,可推广应用于临床,以明确脑萎缩的部位、程度以及进展情况,从而辅助 PPA 的早期诊断及分类。

组织病理学发现,不同的 PPA 亚型存在特定的致病蛋白在不同部位的异常沉积。LvPPA 患者多在优势半球颞叶、顶叶区域出现 $A\beta$ 沉积^[13],故该型常被认为是 AD 的非典型临床表现。而 nvPPA 和 svPPA 则分别在优势半球额叶出现 Tau 病理和颞叶出现 TAR DNA 结合蛋白 43 病理改变,因此,这两种类型也常分属于额颞叶变性疾病 (frontotemporal lobar degeneration, FTL D) 的临床亚型^[2]。目前,主要通过 PET 和 CSF 检查明确脑内的 AD 病理改变^[14]。 $A\beta$ PET 检查示脑内 $A\beta$ 沉积,CSF 示 $A\beta_{42}$ 或 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值下降、磷酸化 Tau 水平增高,则提示 AD 病理改变^[4]。此外,Tau PET 检查也能够识别 AD 相关的 Tau 病理改变。一项评估 Tau PET 显像剂 [^{18}F]flortaucipir 对 AD 和非 AD 病理识别能力的大型多中心研究发现,该示踪剂区分 AD 和 FTL D 的 ROC 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 为 0.93 (95%CI 0.89~0.97)^[15]。本例患者通过 CSF 检查发现 $A\beta_{42}$ 及 $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值下降,总 Tau 蛋白水平升高,符合 AD 病理改变,在长期随访中或许能够检测到磷酸化 Tau 水平增高。

综上,本文报道了 1 例临床表现为 lvPPA 的患者,通过 CSF 检查发现其符合“ATN”诊断框架,明确为 AD 的一种变异类型。此外,我们还进行了颅脑结构性 MRI 定量分析检查,具体明确了该患者的脑萎缩部位,为临床诊断 PPA 提供了新的思路。囿于结构性磁共振早期萎缩征象不明显、PET/CT 价格昂贵且具有放射性,颅脑定量分析或可作为 lvPPA 早期诊断和分类、监测病情进展的辅助手段。随着“ATN”诊断标准在临床中的不断应用,期待未来开展更多大样本临床研究,以进一步探索 lvPPA 和 AD 的相关性,并明确颅脑定量分析在早期 lvPPA 诊断中的价值。

【参考文献】

- [1] Tippett DC, Keser Z. Clinical and neuroimaging characteristics of primary progressive aphasia[J]. Handb Clin Neurol, 2022, 185: 81–97. DOI: 10.1016/B978-0-12-823384-9.00016-5.
- [2] Ruksenaite J, Volkmer A, Jiang J, *et al.* Primary progressive aphasia: toward a pathophysiological synthesis [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2021, 21(3): 7. DOI: 10.1007/s11910-021-01097-z.
- [3] 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0.
- [4] Jack CR, Bennett DA, Blennow K, *et al.* NIA-AA research frame-

work: toward a biological definition of Alzheimer’s disease [J]. Alzheimers Dement, 2018, 14(4): 535–562. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.

- [5] Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, *et al.* Classification of primary progressive aphasia and its variants [J]. Neurology, 2011, 76(11): 1006–1014. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6.
- [6] Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia[J]. Ann Neurol, 1982, 11(6): 592–598. DOI: 10.1002/ana.410110607.
- [7] Marshall CR, Hardy CJD, Volkmer A, *et al.* Primary progressive aphasia: a clinical approach[J]. J Neurol, 2018, 265(6): 1474–1490. DOI: 10.1007/s00415-018-8762-6.
- [8] Tee BL, Gorno-Tempini ML. Primary progressive aphasia: a model for neurodegenerative disease[J]. Curr Opin Neurol, 2019, 32(2): 255–265. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000673.
- [9] Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, *et al.* Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia[J]. Ann Neurol, 2004, 55(3): 335–346. DOI: 10.1002/ana.10825.
- [10] de la Sablonnière J, Tastevin M, Lavoie M, *et al.* Longitudinal changes in cognition, behaviours, and functional abilities in the three main variants of primary progressive aphasia: a literature review[J]. Brain Sci, 2021, 11(9): 1209. DOI: 10.3390/brainsci11091209.
- [11] Foxe D, Irish M, Hu A, *et al.* Longitudinal cognitive and functional changes in primary progressive aphasia[J]. J Neurol, 2021, 268(5): 1951–1961. DOI: 10.1007/s00415-020-10382-9.
- [12] Lombardi J, Mayer B, Semler E, *et al.* Quantifying progression in primary progressive aphasia with structural neuroimaging [J]. Alzheimers Dement, 2021, 17(10): 1595–1609. DOI: 10.1002/alz.12323.
- [13] Bergeron D, Gorno-Tempini ML, Rabinovici GD, *et al.* Prevalence of amyloid- β pathology in distinct variants of primary progressive aphasia[J]. Ann Neurol, 2018, 84(5): 729–740. DOI: 10.1002/ana.25333.
- [14] Bevan-Jones WR, Cope TE, Jones PS, *et al.* [^{18}F] AV-1451 binding *in vivo* mirrors the expected distribution of TDP-43 pathology in the semantic variant of primary progressive aphasia[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2018, 89(10): 1032–1037. DOI: 10.1136/jnnp-2017-316402.
- [15] Ossenkoppele R, Rabinovici GD, Smith R, *et al.* Discriminative accuracy of [^{18}F] flortaucipir positron emission tomography for Alzheimer disease *vs* other neurodegenerative disorders[J]. JAMA, 2018, 320(11): 1151–1162. DOI: 10.1001/jama.2018.12917.

(编辑: 和雨璇)