

阿尔茨海默病共病特发性正常压力 脑积水1例

——病例报告及文献回顾

田宇翀¹, 林璐璐²

¹大连医科大学附属第二医院, 辽宁 大连

²大连医科大学附属第二医院神经内科, 辽宁 大连

收稿日期: 2023年8月28日; 录用日期: 2023年9月21日; 发布日期: 2023年9月28日

摘 要

目的: 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)与特发性正常压力脑积水(idiopathic normal pressure hydrocephalus, iNPH)在老年人群可共病, 但临床常常发生漏诊。本文通过病例回顾和文献复习, 探讨二者共病的临床特征、诊断方法以及疗效观察, 以提高临床工作中AD与iNPH共病的识别能力。方法: 通过1例AD与iNPH共病的病例回顾和文献复习, 探讨其临床特征、神经心理测评以及脑脊液放液试验对AD和iNPH的鉴别诊断价值, 同时也综述了脑室腹腔脑脊液分流术对共病患者的治疗作用。结果: AD与iNPH共病在老年人群中常见, AD中约18%合并iNPH, iNPH中约14.8%合并AD, AD和iNPH的临床表现具有不同的特征, 脑室腹腔脑脊液分流术可使共病患者获益, 术后步态和尿便障碍显著提高, 认知障碍也有明显改善。结论: AD和iNPH均多见于老年人, 对共病患者的及时有效识别, 有助于早期开始针对性治疗, 包括脑脊液分流术联合药物治疗。

关键词

阿尔茨海默病, 特发性正常压力脑积水, 共病

One Case of Alzheimer's Disease Comorbid with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus

—Case Report and Literature Review

Yuchong Tian¹, Lulu Lin²

¹The Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian Liaoning

²Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian Liaoning

Received: Aug. 28th, 2023; accepted: Sep. 21st, 2023; published: Sep. 28th, 2023

Abstract

Objective: Alzheimer's disease (AD) can be a common comorbid condition of idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH), but it often escapes diagnosis in clinical practice. To improve the capacity of recognition of this condition, one case was reported and relevant literatures were reviewed, the clinical features and methods that could be used for diagnose were discussed. **Methods:** One patient diagnosed as comorbid AD with iNPH was reported. Clinical features, neuropsychological tests and the cerebrospinal fluid tap test for differential diagnosis were reviewed. The effect of ventriculo-peritoneal shunt was reviewed. **Results:** AD comorbid with iNPH is common in old people, AD is a common comorbid condition of iNPH about 18%, about 14.8% of patients with iNPH had coexisting AD pathology, and there are different clinical features in AD or iNPH. Ventriculo-peritoneal shunt can benefit both, showing obvious improvement in gait and urinary disorders or cognitive function. **Conclusion:** Both AD and iNPH are common in elderly patients. The early recognition of comorbid AD with iNPH is helpful for treatments including shunt surgery together with drugs.

Keywords

Alzheimer's Disease, Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus, Comorbidity

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

随着人口老龄化进程的加速,痴呆已经成为严重的社会问题。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是痴呆当中最常见的类型[1],是一种不可逆的神经退行性疾病,临床表现为记忆力、语言、视空间、执行功能以及精神行为的异常,严重影响人们的日常生活活动和社会功能[2]。据文献报道,全球约有将近5000万痴呆患者,预计到2050年这一数字将增加到1.5亿,而在发展中国家这一数字还在持续上升[3][4]。来自我国的研究发现,60岁以上人群中痴呆的总体患病率约为6.0%,AD约为3.9% [5]。特发性正常压力脑积水(idiopathic normal pressure hydrocephalus, iNPH)指脑脊液压力在正常范围内,属于交通性脑积水的一种,临床表现为认知障碍、步态障碍以及小便失禁三联征[6],iNPH常被认为是“快速进展性痴呆”的常见原因之一,主要在老年人中发病,随着年龄的增加患病率逐步提高,半数起病年龄在70岁以上,80以上的老年人患病率为5.9% [7],其诊断率较低,并且常被误诊。AD与iNPH两类疾病在发病人群、临床表现、影像学等方面存在重叠现象,鉴别诊断比较困难,而共病现象使得临床诊断常常发生漏诊或误诊。研究发现AD中18%合并iNPH [8],iNPH患者大约14.8%合并存在AD的病理学改变[9]。AD目前的治疗主要以胆碱酯酶抑制剂及NMDA受体拮抗剂等为主,而iNPH则以脑室腹腔脑脊液分流术为主,且两种疾病的治疗均提倡早期进行,因此对共病患者的早期识别对患者的治疗选择及预后至关重要。本

研究报道了 1 例 AD 合并 iNPH 并接受脑脊液分流术的患者, 并进行相关文献的回顾, 希望提高临床上对 AD 合并 iNPH 的识别能力。

2. 病例

女性, 76 岁, 大学学历, 右利手, 以“记忆力下降 2 年多, 脾气急躁 1 年多, 加重 3 个月”为主诉入院。患者 2 年多前开始出现记忆力下降, 以近事记忆下降为主, 如常常忘记吃过药等刚刚做过的事情, 给孩子打电话有时会忘记电话号码, 有时翻箱倒柜找东西等, 没有诊治。1 年多以前逐渐出现性格改变, 如不体谅关怀家人, 经常发脾气, 易激惹, 固执; 同时经常会怀疑有人要害她女儿, 有人偷她东西, 没有诊治。近 3 个月来家人发现上述症状较前明显, 并且患者自述走路有时偏, 有时有头迷或不稳感, 没有跌倒。病程中患者存在情绪低落, 兴趣减少, 但无迷路走失, 无其他不得体行为, 有时会有尿裤子, 食欲无改变, 睡眠较差, 入睡困难, 也常常夜间醒来看电视。为进一步诊治收入院。既往有高血压病史, 血压控制良好。个人史无特殊。否认家族遗传病史。神经系统查体: 神清语明, 颅神经未见异常, 四肢肌力肌张力正常, 指鼻试验及跟膝胫试验正常, 深浅感觉正常, 四肢腱反射正常, 双下肢病理征未引出, 脑膜刺激征阴性, mann 症+, 步基略宽。入院后完善血常规、血液生化(含肝功能、肾功能、血糖、血脂、维生素 B12、甲功)、肝炎、梅毒及艾滋病抗体均正常。神经心理学量表 CDR = 0.5 分, ADL = 32 分, MMSE = 28 分, MoCA = 18 分, AVLT 延迟回忆 2 分, 语言流畅性 7 分, 连线测试正常, NPI = 29 分, 老年抑郁量表 GDS = 3 分。颅脑 MRI 可见侧脑室扩大, 海马 MTA = 2 分(见图 1)。本次入院诊断很可能 AD 可能性大, 并给予多奈哌齐治疗。9 个月后患者复诊, 主诉仍有记忆力下降; 除脾气急躁外, 还有明显的焦虑, 做事情缺乏耐心, 觉得活着没什么意思; 另一个明显的变化尿失禁明显加重, 每天都需要穿尿不湿, 同时自觉走路不稳加重, 感觉要摔倒。本次入院神经心理学测试 CDR = 1 分, ADL = 32 分, MMSE = 20 分, MoCA = 17 分, AVLT 延迟回忆 1 分, 语言流畅性 7 分, 连线测试 A = 110 s, 连线测试 B = 320s, NPI = 24 分, 老年抑郁量表 GDS = 12 分。颅脑 MRI 可见侧脑室扩大, 幕上积水不除外, Evan's 指数 > 0.3, 海马 MTA = 2 分(图 2)。行脑脊液电影提示交通性脑积水。行腰穿脑脊液放液 50 mL 后再次行神经心理测评, ADL = 29 分, MMSE = 24 分, MoCA = 21 分, 余测试均恢复正常。在证实脑脊液放液试验有效后, 患者行脑室 - 腹腔分流术(VP)(图 3), 术后 1 年随访, 神经心理学测试 ADL = 28 分, MMSE = 25 分, MoCA = 20 分。

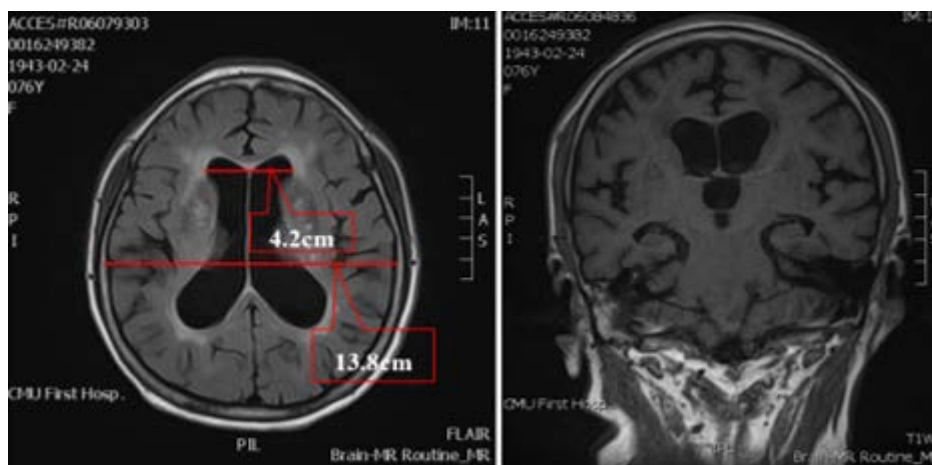


Figure 1. Brain MRI of brain patients showed ventricular enlargement, Evans index was 0.3; coronal MR showed bilateral hippocampal atrophy with MTA score of 2

图 1. 患者颅脑 MRI 显示脑室扩大, Evans 指数为 0.3; 冠状位 MR 显示双侧海马萎缩, MTA 2 分

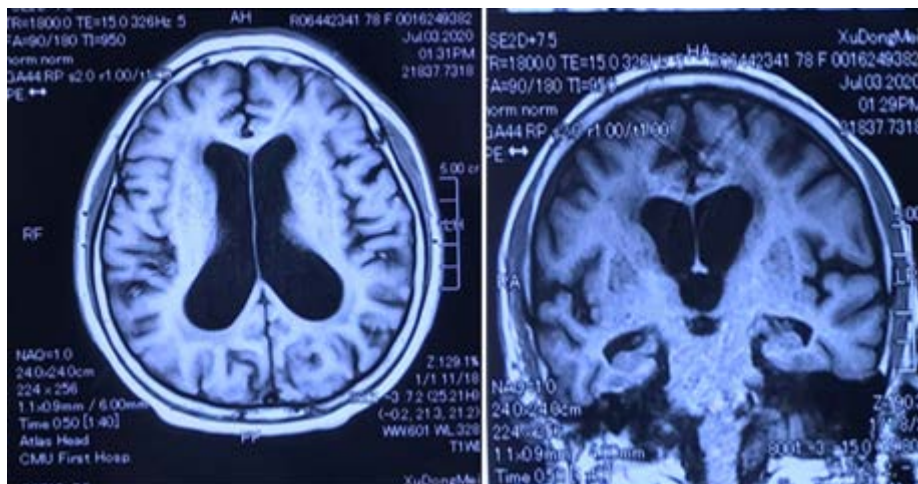


Figure 2. Ventricular enlargement was shown in MRI brain after 9 months, coronal MRI showed that bilateral hippocampal atrophy was more severe than before, MTA is 2~3 score

图 2. 9 个月 MRI 显示双侧脑室扩大, 冠状位 MR 显示双侧海马萎缩较前加重, MTA 评分 2~3 分

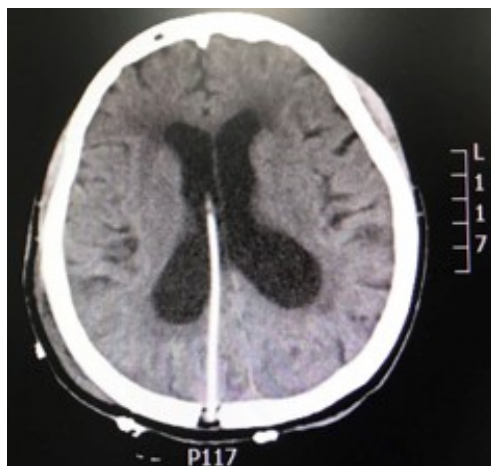


Figure 3. Brain CT imaging after VP shunt surgery

图 3. VP 分流术后的颅脑 CT 影像

3. 讨论

本患者为老年女性, 病程 2 年多, 隐袭起病, 认知功能进行性下降, 近记忆力下降为主。神经心理学测评证实存在语言障碍、视空间障碍、执行功能下降, 且认知功能下降已经导致日常生活能力下降。影像学可见双侧海马萎缩, MTA 评分 2 分, 术后 1 年复查可见双侧海马萎缩加重。根据 2011 年 NIA-AA 诊断标准, 符合很可能 AD 的诊断标准[10]。另一方面, 患者临床上存在认知功能下降、步态异常、尿失禁三联征, 神经心理学测评证实多个认知域受累, 影像学可见脑室系统扩张, Evan's 指数 > 0.3 , 脑脊液电影提示交通性脑积水, 行脑脊液放液实验后临床症状有所好转, 且未发现其他可造成继发性脑积水的神经系统疾病, 因此符合临床诊断的 iNPH 的诊断标准[11]。所以, 该患者同时符合 AD 和 iNPH 的临床诊断标准, 而针对其中一种疾病的治疗并未取得很好的疗效, 因此临床考虑为 AD 共病 iNPH 可能性大。首先, AD 和 iNPH 中都存在认知功能障碍, 但具有不同的特征。AD 引起的认知功能下降多以近记忆力下降起病, 随后其它认知域受累, 常伴随异常的精神行为症状。iNPH 中异常精神行为症状常不明显。在 iNPH 早期, 认知下降主要累及注意力和执行功能, 晚期可以出现包括记忆力下降的全面认知功能下降。

iNPH 记忆力的下降较 AD 相对要轻[12], 因此以典型的近记忆力下降起病多提示为 AD。其次, 在颅脑影像学上显著海马萎缩对 AD 的诊断具有重要价值, 而 Evan's 指数 > 0.3 及 DESH 症对 iNPH 的诊断具有特异性。第三, 脑脊液生物学标记物对 iNPH 与 AD 的鉴别诊断有帮助。AD 脑脊液中 $A\beta_{42}$ 降低, 总 Tau 和磷酸化 Tau 水平增高, $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 比值下降。iNPH 患者脑脊液中 $A\beta_{42}$ 比正常对照略降低, 总 Tau 和磷酸化 Tau 比正常对照明显更低[13]。第四, 脑脊液放液试验及 VP 分流术对 iNPH 诊断具有诊断价值。本例患者行脑脊液放液后认知测评得分明显改善, 行 VP 分流术后认知测评得分进一步改善。同时患者的步态及尿失禁也得到的明显改善。本例患者患者为 AD 与 iNPH 共病, 临床上一旦以认知障碍起病的患者, 我们常常想到 AD 的诊断, 往往忽视其他共病情况, 尤其 iNPH 在临床表现、影像学以及隐匿起病的特点, 与 AD 不易鉴别。近期有研究发现, 听觉语言学习测试(RAVLT)、凹槽钉板测试(Grooved Pegboard)以及斯特鲁普测试(Stroop)等神经心理学测试有助于 AD 与 iNPH 共病的预测和识别[14]。

AD 作为老年人群高发的神经系统变性疾病, 常常与其他变形或非变性疾病合并发生, 一项来自 mayo 诊所的研究发现, 1242 例临床诊断的 AD 患者中, 通过尸检证实的 AD 仅有 43.7%, 其他均为共病[15], 而 iNPH 患者中以高血压、糖尿病及 AD 的共病最为常见[9]。临床工作中当仅按某一种疾病治疗并不能阻止疾病进展时要考虑是否存在共病, 本例患者首次住院诊断 AD 并给予抗胆碱酯酶抑制剂治疗后, 患者认知功能继续衰退, 当联合 VP 分流术后认知功能及步态和尿失禁获得明显好转, 支持 AD 与 iNPH 共病的诊断。一项纳入 1998~2013 年 142 位 iNPH 患者接受 VP 分流手术, 平均随访 34.7 个月, 49% 症状改善, 其中 74% VP 之前接受 HVLP, 单纯 NPH 患者 44.6% 症状改善, 共病患者 HVLP 后症状改善仅为 18.2%, 共病 AD 的 iNPH 患者 AD 病理的检出率更高[16]。目前 AD 与 iNPH 共病的机制尚不明确, 有研究假说认为脑脊液的产生和循环对于脑内有害物质的清除具有重要作用, 脑脊液的正常循环有利于 AD 的病理蛋白 $A\beta$ 蛋白的清除, 而脑脊液循环受阻会导致 $A\beta$ 蛋白在脑内沉积, 促进 AD 的发生; 而一旦 $A\beta$ 蛋白沉积, 会影响到脑脊液的循环, 从而导致 iNPH 的发生, 二者相互影响[17]。

综上所述, AD 与 iNPH 均多见于老年人, 当仅仅诊断为 AD 或者 iNPH 并按单一疾病进行治疗但疾病仍继续进展时要考虑到两者共病的可能。首发近期情景记忆力下降是 AD 有别于 iNPH 的显著特征, 影像学上明显的海马萎缩是有力的佐证。而脑脊液放液试验在 iNPH 诊断中具有重要价值, 且进一步 VP 分流手术提供证据。对 AD 与 iNPH 共病患者应尽早进行脑脊液分流术, 同时应联合改善认知障碍的药物治疗。

参考文献

- [1] Scheltens, P., Strooperb, D., Kivipelto, M., et al. (2021) Alzheimer's Disease. *The Lancet*, **397**, 1577-1590. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32205-4)
- [2] Zhang, X.X., Tian, Y., Wang, Z.T., et al. (2021) The Epidemiology of Alzheimer's Disease Modifiable Risk Factors and Prevention. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, **8**, 313-321. <https://doi.org/10.14283/jpad.2021.15>
- [3] Tiwari, S., Atluri, V., Kaushik, A., Yndart, A. and Nair, M. (2019) Alzheimer's Disease: Pathogenesis, Diagnostics, and Therapeutics. *International Journal of Nanomedicine*, **14**, 5541-5554. <https://doi.org/10.2147/IJN.S200490>
- [4] Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., et al. (2020) Dementia Prevention, Intervention, and Care: 2020 Report of the Lancet Commission. *The Lancet*, **396**, 413-446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
- [5] Jia, L., Quan, M., Fu, Y., et al. (2020) Dementia in China: Epidemiology, Clinical Management, and Research Advances. *The Lancet Neurology*, **19**, 81-92. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30290-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30290-X)
- [6] Yamada, S. (2021) Hydrocephalus. *No Shinkei Geka*, **49**, 317-327.
- [7] Jaraj, D., Rabiei, K., Marlow, T., et al. (2014) Prevalence of Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus. *Neurology*, **82**, 1449-1454. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000342>
- [8] Bech-Azeddine, R., Hogg, P., Juhler, M., Gjerris, F. and Waldemar, G. (2007) Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus: Clinical Comorbidity Correlated with Cerebral Biopsy Findings and Outcome of Cerebrospinal Fluid Shunting. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **78**, 157-161. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2006.095117>

-
- [9] Kuriyama, N., Miyajima, M., Nakajima, M., *et al.* (2017) Nationwide Hospital-Based Survey of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus in Japan: Epidemiological and Clinical Characteristics. *Brain and Behavior*, **7**, e00635. <https://doi.org/10.1002/brb3.635>
- [10] Jack Jr, C.R., Albert, M.S., *et al.* (2011) Introduction to the Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Workgroups on Diagnostic Guidelines for Alzheimer's Disease. *Alzheimer's & Dementia*, **7**, 257-262. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004>
- [11] Mori, E., Ishikawa, M., Kato, T., *et al.* (2012) Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: Second Edition. *Neurologia Medico-Chirurgica*, **52**, 775-809. <https://doi.org/10.2176/nmc.52.775>
- [12] Picascia, M., Zangaglia, R., Bernini, S., *et al.* (2015) A Review of Cognitive Impairment and Differential Diagnosis in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Functional Neurology*, **30**, 217-228. <https://doi.org/10.11138/FNeur/2015.30.4.217>
- [13] Schirinzi, T., Sancesario, G.M., Ialongo, C., *et al.* (2015) A Clinical and Biochemical Analysis in the Differential Diagnosis of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Frontiers in Neurology*, **6**, Article 86. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00086>
- [14] Kamohara, C., Nakajima, M., Kawamura, K., *et al.* (2020) Neuropsychological Tests Are Useful for Predicting Comorbidities of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Acta Neurologica Scandinavica*, **142**, 623-631. <https://doi.org/10.1111/ane.13306>
- [15] Rabinovici, G.D., *et al.* (2016) Multiple Comorbid Neuropathologies in the Setting of Alzheimer's Disease Neuropathology and Implications for Drug Development. *Alzheimer's & Dementia Journal*, **3**, 83-91.
- [16] PomeraniecI, J., Bond, A.E., Lopes, M.B., *et al.* (2016) Concurrent Alzheimer's Pathology in Patients with Clinical Normal Pressure Hydrocephalus: Correlation of High-Volume Lumbar Puncture Results, Cortical Brain Biopsies, and Outcomes. *Journal of Neurosurgery*, **124**, 382-388. <https://doi.org/10.3171/2015.2.JNS142318>
- [17] Silverberg, G.D., Mayo, M., Saul, T., Rubenstein, E. and McGuire, D. (2003) Alzheimer's Disease, Normal-Pressure Hydrocephalus, and Senescent Changes in CSF Circulatory Hysiology: A Hypothesis, *The Lancet Neurology*, **2**, 506-511. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(03\)00487-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(03)00487-3)