

·短篇论著·

六例散发型克雅病患者临床分析

吴雅丽 伍文清 黄宇明 许东梅 姜美娟 马小扬

【摘要】目的 总结6例散发型克雅病患者的临床特点。**方法** 回顾性分析2011年1月至2017年10月首都医科大学附属北京地坛医院诊治的6例克雅病患者的临床特点并复习相关文献。**结果** 共入组6例克雅病患者,其中男性3例,女性3例;年龄54~78岁。患者首发症状多样,以快速进展性痴呆为主。5例患者就诊时存在认知障碍等临床症状。1例患者无任何临床症状,体检时发现头颅磁共振弥散加权像脑叶高信号,并于体检后7个月出现走路不稳。6例患者头颅DWI成像均可见脑叶和(或)基底节区高信号。6例患者脑脊液14-3-3蛋白均为阳性。4例患者入院时脑电图可见周期性尖慢复合波。6例患者均死于肺部感染和呼吸衰竭。**结论** 患者头颅磁共振弥散加权成像皮层或基底节持续高信号应考虑克雅病的可能,即使临床症状不典型也应高度警惕克雅病,定期复查头颅磁共振、脑电图和脑脊液14-3-3,以免漏诊。

【关键词】 克雅病; 临床特征; 头颅磁共振

Clinical characteristics of six patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease Wu Yali, Wu Wenqing, Huang Yuming, Xu Dongmei, Jiang Meijuan, Ma Xiaoyang. Department of Neurology, Beijing Ditan Hosipital, Capital Medical University, Beijing 100015, China

Corresponding author: Wu Wenqing, Email: ruiyang56@aliyun.com

【Abstract】Objective To summarize the clinical characteristics of 6 patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). **Methods** The clinical characteristics of 6 patients with sporadic CJD diagnosed and treated in Beijing Ditan Hosipital, Capital Medical University from January 2011 to October 2017 were analyzed, retrospectively, while the related literatures were reviewed. **Results** Among the 6 patients with CJD, there were 3 males and 3 females, aging 54-78 years old. The first symptoms of the patients were various, mainly with rapid progressive dementia. Five patients had cognitive impairment. One patient had no clinical symptoms, but during physical examination, high signal intensity of brain lobes was found on DWI, and walking instability occurred 7 months after physical examination. High signal intensity in lobes and/or basal ganglia could be seen on DWI images among all the 6 patients. Cerebrospinal fluid 14-3-3 protein were positive in 6 patients. Electroencephalography (EEG) of 4 patients showed periodic sharp wave complexes. All the 6 patients died of pulmonary infection and respiratory failure. **Conclusions** The possibility of CJD should be considered even if the clinical symptoms are atypical, and the brain magnetic resonance imaging, electroencephalogram (EEG) and cerebrospinal fluid (cerebrospinal fluid) should be reviewed regularly to avoid missed diagnosis.

【Key words】 Creutzfeldt-Jakob disease; Clinical characteristics; Magnetic resonance imaging

克雅病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)又称皮质-纹状体-脊髓变性,是无法治愈和致命的神经系统变性疾病。该病临床表现差异较大,早期诊断困难,病死率为100%,且病程短、进展迅速和具有传染性,故对该病的早期鉴别和诊断尤为重要。克雅病分为4个类型,即散发型、

家族型、医源型和变异型^[1-3]。其中散发型最常见(约占85%),可能为PrP基因随机突变或翻译后修饰所致。虽然CJD为罕见病,但当患者出现特异性症状,如快速进展性痴呆时,应考虑CJD的可能,但有些CJD患者初始症状并不典型,易漏诊和误诊。

现将首都医科大学附属北京地坛医院神经内科2011年1月至2017年10月诊治的临床诊断为散发型克雅病患者的临床资料进行分析,并对相关文献进行复习,为该病早期临床诊断提供参考。

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2019.03.015

基金项目:北京市医院管理中心“青苗”计划专项经费资助(No. QML20181806)

作者单位:100015 北京,首都医科大学附属北京地坛医院神经内科
通信作者:伍文清, Email: ruiyang56@aliyun.com

资料和方法

一、研究对象

收集2011年1月至2017年10月于首都医科大学附属北京地坛医院神经内科住院诊治的克雅病患者共6例。脑组织活检为诊断CJD的金标准,但本研究入组病例因多种原因无法行脑组织活检,故仅能根据临床症状和辅助检查将CJD分为很可能诊断及可能诊断。诊断标准参照2010年美国疾病预防控制中心发布的CJD诊断标准^[4]。①临床表现:快速进展性痴呆;②视觉障碍、小脑障碍、锥体束及锥体外系症状、肌阵挛和无动性缄默;③脑电图有典型的周期性尖慢复合波(periodic sharp wave complexes, PSWC)、头颅磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)的弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)或液体反转恢复成像(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)成像上尾状核和(或)壳核或至少两个部位皮质高信号和脑脊液14-3-3蛋白阳性。在除外其他疾病基础上,①加②中临床表现至少两项,加上③中的1项可诊断为很可能CJD;①加②中临床表现任何两项,诊断为可能CJD。

二、研究方法

回顾性分析6例CJD患者的临床表现、实验室检查、头颅磁共振(MRI)和脑电图。6例患者行脑脊液常规、生化

和病原学抗体检测;血液和脑脊液自身免疫性抗体检测和副肿瘤相关抗体检测;脑脊液外送中国疾病预防控制中心传染病预防控制所检测14-3-3蛋白。对所有患者随访直至死亡。

结 果

一、6例散发型克雅病患者临床特点

6例散发型克雅病患者中男性3例,女性3例,年龄为54~78岁,出现症状至死亡为3~22个月。首发症状:近记忆力减退2例、头晕1例、言语减少1例,肢体不自主抖动1例,无临床症状而体检发现头颅磁共振异常者1例。按症状出现率排序依次为认知障碍、小脑症状,精神行为异常、锥体外系症状、锥体系症状、视力症状、肌阵挛及无动性缄默。6例患者临床特点详见表1。

二、6例散发型克雅病患者实验室检查

6例患者脑脊液14-3-3蛋白均为阳性。脑脊液压力均在正常范围(80~180 mmH₂O),脑脊液白细胞也在正常范围(0~10/μl),脑脊液蛋白含量轻度升高(正常范围8~43 mg/dl),无特异表现。所有患者第20号染色体上的朊蛋白基因(prion protein gene, PRNP)序列均无突变,提示均为散发型CJD,相关实验室检查结果详见表2。

表1 6例散发型克雅病患者的临床特点

患者序号	性别	年龄(岁)	首发症状	主要症状出现顺序	体征	症状出现至死亡时间	死因
1	男	75	近记忆力下降	记忆力下降,反应迟钝,行走不稳,双手震颤,小便失禁,生活不能自理	淡漠,高级皮层功能下降,上肢震颤,四肢肌力下降,双侧巴氏征阳性	6个月	肺部感染
2	男	66	体检意外发现头DWI皮层高信号,7个月后出现行走不稳	行走不稳,言语不清,反应迟钝,视物模糊,视物双影	淡漠,高级皮层功能下降,上肢震颤,四肢肌张力高,双髂以下音叉震动觉消失,双下肢跟膝胫不稳	5个月	呼吸衰竭,肺部感染
3	女	54	头晕	头晕,反应迟钝,言语不利,肌阵挛,意识障碍	高级皮层功能减退,肌阵挛发作,肌张力高,昏迷	22个月	肺部感染
4	女	78	右上肢不自主抖动	右上肢抖动,右下肢抖动,言语不清,幻觉,认知下降,肌阵挛	缄默,肌阵挛,肌张力高,双侧巴氏征阳性	4个月	肺部感染
5	女	75	言语减少,发愣	言语少,认知功能下降,行走不稳	高级皮层功能下降,双侧巴氏征阳性,余查体不配合	3个月	肺部感染
6	男	57	近记忆力下降	近记忆力下降,不识家人,幻觉	烦躁不语,肌张力高,双侧巴氏征阳性	6个月	肺部感染

表2 6例散发型克雅病患者实验室指标、脑电图及头颅磁共振特征

患者序号	腰椎穿刺压力(mmH ₂ O)	脑脊液白细胞(个/μl)	脑脊液蛋白(mg/dl)	脑脊液14-3-3蛋白	头颅磁共振	脑电图
1	150	3	45	阳性	双顶、枕皮层DWI高信号	未见异常
2	120	4	59	阳性	双额顶叶及左颞叶沿脑沟分布DWI高信号	全导慢波
3	140	2	48	阳性	双尾状核和右侧豆状核T2高信号	双侧周期性双向波三相波
4	160	4	75	阳性	双顶、枕皮层DWI高信号DWI皮层多发高信号	双侧大量周期性双向波三相波
5	130	2	56	阳性	双侧皮层多发病变	各导可见2~3 Hz高幅尖慢复合波
6	150	4	69	阳性	双侧豆状核、尾状核和脑皮质信号高	双中央,顶枕后颞部中高幅三相波呈间隔1S周期性发放

三、6例散发型克雅病患者头颅磁共振特点

5例患者出现临床症状后完善头颅磁共振检查发现脑叶和（或）尾状核、豆状核DWI高信号（图1）。1例患者体检时发现脑叶DWI高信号，7个月后出现行走不稳，继而出现认知障碍，见表2。

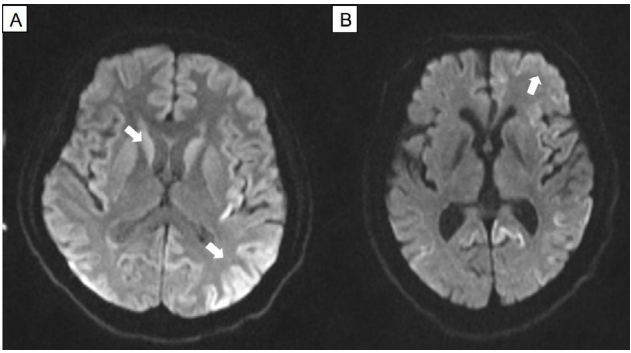
四、6例散发型克雅病患者脑电图特点

5例患者脑电图检查异常，1例患者脑电图未见异常（表2）。4例患者脑电图可见周期性尖慢复合波。1例患

者住院期间前后间隔1周复查脑电图差异显著（图2）。1例患者发病时脑电图未见异常，2个月后复查可见周期性尖慢复合波。

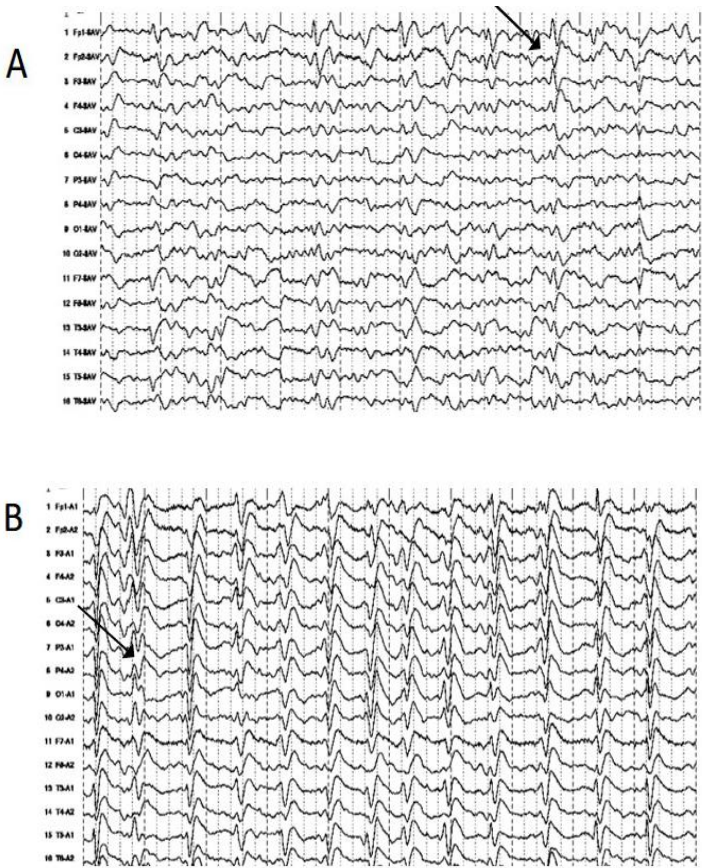
五、治疗及转归

6例散发型克雅病患者对抗癫痫药物和改善认知障碍药物疗效均较差。患者从出现临床症状至死亡时间为3~22个月。病程后期均表现为肌阵挛、无动性缄默、昏迷，并发肺部感染和呼吸衰竭而死亡。



注：A：患者头颅MRI DWI可见双侧基底节区、多脑叶高信号；B：患者头颅MRI DWI可见多脑叶高信号，基底节区信号正常

图1 散发克雅病患者头颅磁共振DWI表现



注：A：患者入院时脑电图，B：患者入院1周后复查的脑电图。与A图相比，B脑电图背景波解体、慢波和三相波均增加

图2 散发型克雅病典型患者脑电图变化趋势

讨 论

克雅病于1921年由Creutzfeldt和Jakob首次报道,是由朊病毒感染引起的传染性和致死性神经系统变性病。临床症状的演变是诊断散发型克雅病的基础,包括快速进展性痴呆和多神经受损表现,如肌阵挛、视觉障碍、言语障碍、小脑和锥体/锥体外系症状,最终死亡。

克雅病临床过程分为3个阶段:①前驱期:症状多为非特异性,可表现为抑郁、睡眠障碍和体重减轻;②发展期:关键症状是认知功能或行为异常,大多数患者于此期才明确诊断;③终末期:主要表现为无动性缄默、去皮质强直或昏迷,多因感染或呼吸衰竭而死亡,90%克雅病患者于发病1年内死亡^[5]。本研究83.3%(5/6) CJD患者于发病1年内死亡,与文献报道基本一致。研究显示患者临床症状与DWI图像高信号区域相关,如DWI基底节区高信号的肌阵挛和锥体外系的发生率更高^[6]。本研究中2例患者存在基底节区高信号,且存在肌阵挛发作,肌张力增高和锥体外系表现,与文献报道一致。

脑脊液14-3-3蛋白在脑脊液中含量微少,是神经元死亡的蛋白标记物。有研究表明14-3-3蛋白对CJD的诊断价值高于脑电图^[7]。研究显示脑脊液中14-3-3蛋白诊断CJD的敏感性高达96%^[8]。本研究6例患者脑脊液14-3-3蛋白均为阳性。在脑组织活检尚未被患者认可的情况下,需重视14-3-3蛋白对CJD的诊断价值。但14-3-3蛋白为非特异性指标,亦可见于脑血管病、病毒性脑炎等其他神经系统疾病^[9-10],故需结合患者临床症状进行综合分析。

影像学特征对CJD的诊断具有重要作用,尤其是医学影像新技术的发展。目前头颅磁共振DWI成像是诊断CJD的重要无创检查手段^[11],尤其是在疾病早期^[12],FLAIR成像未见异常时更为重要^[13]。目前CJD磁共振DWI成像所显示的病变主要表现在基底节和大脑皮质^[14-15]。研究显示CJD患者头颅磁共振DWI高信号的病理基础是灰质或灰质海绵状改变和胶质细胞增生,多出现于病程较长的患者^[16]。头颅MRI异常最早可出现在CJD病程第3周^[17],但国外也有报道头颅MRI改变发生在CJD临床典型症状出现前^[18]。本研究中仅1例患者头MRI未见异常。3例患者表现为皮层DWI高信号,主要在额叶、枕叶、顶叶和颞叶皮层。2例患者表现为皮层及基底节区的DWI高信号,均为CJD患者出现临床症状后完善头颅MRI而发现。1例患者体检发现双侧枕顶叶皮层DWI高信号,而无任何CJD临床表现,但该患者7个月出现行走不稳及认知障碍,提示头颅影像学改变先于临床症状,这与Maeda等^[18]报道一致。研究报道头MRI-DWI成像显示病灶敏感性为96%^[19],与脑脊液14-3-3蛋白相当,提示临床过程中完善头颅DWI成像的重要性,尤其是皮层和基底节持续DWI高信号患者需考虑CJD的可能,即使无

任何临床症状,对此类患者也需密切随访,警惕CJD的可能。

典型CJD的脑电图主要表现为PSWC。60%~100% CJD患者存在PSWC。脑电图表现形式与CJD病情所处阶段相关^[20]。有研究显示,PSWC约在病程8~12周出现,并非CJD早期诊断的手段^[21-22]。CJD病程初期脑电图可能正常,也可能出现非特异性异常,如背景波解体 and 局限性慢波^[23]。CJD病程中期94%患者脑电图可表现为持续的尖慢复合波周期性发放。CJD病程后期PSWC消失,代之更为严重的慢波^[24]。本研究中1例患者住院后1周复查脑电图与住院期时脑电图比较,三相波及慢波均较前增加,且存在背景波解体。1例CJD患者发病时脑电图未见异常,2个月后复查可见周期性三相波,考虑可能与患者疾病所处病程阶段有关,该结果也提示反复监测脑电图对诊断CJD的重要性^[25]。脑电图可在一定程度上提示CJD临床分期,对疑似CJD的患者定期复查监测脑电图至关重要。

综上,CJD为可传染和致死性的中枢神经系统变性病。对临床上出现快速进展性痴呆的患者应尽早完善头部MRI平扫,尤其是DWI成像检查。对DWI成像有皮质或基底节高信号的患者,即使不存在典型CJD症状,也应考虑CJD可能,尤其要完善脑脊液14-3-3蛋白检查,尽早明确诊断。另外,动态观察脑电图可以判断患者疾病进展。

参 考 文 献

- [1] Shetty PS, Patkar S, Shet T, et al. Castleman's disease presenting as peripancreatic neoplasm[J]. Indian J Surg Oncol,2015,6(1):26-29.
- [2] Atalay FÖ, Tolunay Ş, Özgün G, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: report of four cases and review of the literature[J]. Turk Patoloji Derg,2015,31(2):148-152.
- [3] Ironside JW. Pathology of variant Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Virol Suppl,2000,16(2):143-151.
- [4] Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease[J]. Brain,2009,132(Pt 10):2659-2668.
- [5] 郭方亮, 胡社静, 李涛. 散发型克雅病7例患者的临床、脑电图及影像学分析[J]. 卒中与神经疾病,2017,24(3):217-222.
- [6] Mani M, Kalakotip P, Henry M, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy[J]. Neurosurg Focus,2015,39(5):E2.
- [7] 刘静, 王玉平, 王红星, 等. Creutzfeldt-Jakob病脑脊液14-3-3蛋白变化特征及其影响因素分析[J]. 脑与神经疾病杂志,2016,24(11):661-665.
- [8] 肖康, 周伟, 张宝云, 等. 2014年中国克雅氏病监测网络病例特征分析[J]. 疾病监测,2016,31(1):18-23.
- [9] 王超, 谷艳霞, 张兆辉. Creutzfeldt-Jakob病临床研究进展[J]. 疑难病杂志,2016,15(7):758-762.
- [10] Fajgenbaum DC, Uldrick TS, Bagg A, et al. International evidencebased consensus diagnostic criteria for HHV8 negative/idiopathic multicentric Castleman disease[J]. Blood,2017,129(12):1646-1657.
- [11] 张尊胜, 胡珍珠, 李可, 等. 散发性Creutzfeldt-Jakob病的头颅MRI特

- 点与鉴别诊断[J]. 中国神经精神疾病杂志,2015,41(6):331-335.
- [12] Fragoso DC, Gonçalves Filho AL, Pacheco FT, et al. Imaging of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging patterns and their differential diagnosis[J]. Radiographics,2017,37(1):234-257.
- [13] Caobelli F, Cobelli M, Pizzocaro C, et al. The Role of neuroimaging in evaluating patients affected by Creutzfeldt-Jakob disease: A systematic review of the literature[J]. J Neuroimaging,2015, 25(1):2-13.
- [14] Gao T, Lyu JH, Zhang JT, et al. Diffusion-weighted MRI findings and clinical correlations in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease[J]. J Neurol,2015,262(6):1440-1446.
- [15] 易欣, 刘昊. Creutzfeldt-Jakob病神经影像学研究进展[J]. 中风与神经疾病杂志,2018,35(5):472-474.
- [16] 赵名娟, 陈泽, 邹越华, 等. Creutzfeldt-Jakob病1例报告并文献复习[J]. 中风与神经疾病杂志,2018,35(2):166-167.
- [17] 王红星, 刘静, 杨延辉, 等. Creutzfeldt-Jakob病的磁共振成像特征分析[J]. 中华医学杂志,2016,96(39):3142-3145.
- [18] Maeda K, Sugihara Y, Shiraishi T, et al. Cortical hyperintensity on diffusion-weighted images as the presymptomatic marker of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: A case report[J]. Intern Med,2019,58(5):727-729.
- [19] Vitali P, Maccagnano E, Caverzasi E, et al. Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias[J]. Neurology,2011,76(20):1711-1719.
- [20] Ayyappan S, Seneviratne U. Electroencephalographic changes in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and correlation with clinical stages: a retrospective analysis[J]. J Clin Neurophysiol,2014, 31(6):586-593.
- [21] 尹阔场, 罗欣彤, 赵立明, 等. 散发型克雅病1例并文献复习[J]. 临床荟萃,2018,33(1):82-83.
- [22] 戴妍源, 吕洋, 郎悦, 等. 散发型克-雅氏病2例典型脑电图分析并文献回顾[J]. 中国实验诊断学,2018,22(7):1155-1157.
- [23] 郎文娟, 孙元元, 李慧, 等. 克雅氏病5例临床分析[J]. 中风与神经疾病杂志,2016,33(5):429-432.
- [24] 张文霞, 王雪, 马芮, 等. 以进行性言语障碍为首发症状的克雅氏病1例报告[J]. 中风与神经疾病杂志,2017,34(10):945-946.
- [25] 康慧聪, 李存, 习新聪, 等. 脑电图在克雅氏病中特征及诊断价值[J]. 癫痫杂志,2018,4(5):411-414.
- (收稿日期: 2018-11-12)
(本文编辑: 孙荣华)

吴雅丽, 伍文清, 黄宇明, 等. 六例散发型克雅病患者临床分析[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2019,13(3):255-259.