

散发型克-雅病的临床特点探讨*

【作者】 母艳蕾 彭丹涛

卫生部北京医院神经内科 (北京 100730)

【摘要】 目的：探讨散发型克-雅病 (Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease, sCJD) 的临床特点。方法：总结 3 例疑诊为 sCJD 病例的临床特点，并复习相关文献。结果：3 例患者均表现为快速进展的认知功能的减退，脑电图和影像学、脑脊液有异常表现。结论：克-雅病是最常见的人类朊蛋白病，临床诊断主要依靠临床表现、EEG 和 CSF 检查相结合，MRI 序列如弥散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI) 液体衰减翻转恢复成像有助于早期疾病的临床诊断。对 3 例患者临床特点的总结有助于今后的临床工作中对 sCJD 做出更加准确和及时的诊断。

【关键词】 克-雅病；核磁共振；脑脊液；脑电图；诊断；治疗

【中图分类号】 R563.1；R977.1

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384 (2012) -04-009-04

Characteristics of Suspected Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease

【Writers】 Mu Yan-lei Peng Dan-tao

【Abstract】 **Objective:** To characterize clinical features of 3 suspected sCJD. **Methods:** we analyzed the clinical features of 3 suspected sCJD retrospectively, and reviewed related literature. **Results:** All of the 3 patients developed in 3 suspected patients, and abnormal outcomes of MRI, EEG and CSF studies findings were observed. **Conclusion:** Creutzfeldt-Jakob Disease is the most prevalent human prion disease, the clinical diagnosis can be made according to the clinical signs, symptoms, EEG and CSF examinations. MR sequences such as diffusion weighted imaging (DWI) and fluid-attenuated inversion recovery imaging (FLAIR) are useful for the early clinical diagnosis. Characteristics of these 3 patients are provided to facilitate further clinical investigation that may lead to more reliable and timely diagnoses of sCJD.

朊蛋白病是一组神经系统变性病，克-雅病 (Creutzfeldt-Jakob Disease, CJD) 为最常见的朊蛋白病，年发病率约为 $1/10^6$ ，有逐渐增高的趋势^[1]。其中 85% 为散发型克-雅病 (Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease, sCJD)。CJD 确诊需要靠神经病理，临床诊断需要结合临床症状、体征、脑电图 (electroencephalography, EEG) 和脑脊液检查，有文献报道 MRI 的 DWI 序列在 CJD 的早期诊断中有重要的作用。由于该疾病较为少见，有高度的传染性，可在 2 ~ 3 个月或半年内由痴呆快速发展至死亡，临床较难识别，易漏诊或误诊。本研究对疑诊的 sCJD 部分病例进行影像学 and 脑电图连续检查，以总结其临床特点及变化规律，以指导今后临床工作中早期更好的认识和诊断疾病。

1 临床资料

收集 2010-2011 在我院神经内科就诊的 3 例可能为 sCJD 的患者，诊断标准遵照 1998 年 WHOCJD 诊断标准，见表 1。

表 1 1998 世界卫生组织 CJD 的诊断标准^[2]

I 快速进展性痴呆
II
A 肌阵挛
B 视觉和小脑症状
C 锥体系和锥体外系症状
D 无动性缄默
III
A 脑电图示周期性慢波
B 脑脊液有 14-3-3 蛋白
疑似诊断：满足 I 和 II 中任何两条且病程 < 2 年，
可能诊断：满足 I、II 中任何两条以及 III A 或是 III B
确诊：神经病理符合 CJD

* 基金项目：国家自然科学基金 (30971000)，首都医学发展科研基金 (2007-3011)

病例 1, 男性, 65 岁, 因“进行性认知障碍 10 个月, 加重 3 个月”于 2011-11-17 入院。患者 10 个月前出现找不到家, 进错房间。9 个月前记忆力减退, 注意力下降, 情绪易激动, 容易生气、哭泣, 书写困难。曾用激素治疗无效。3 个月前认知障碍明显, 不认识亲属, 言语困难, 四肢僵硬, 大小便失禁。一周前缄默状。既往有冠心病、2 型糖尿病、白癩风病史。入院查体: 缄默状态, 四肢肌张力铅管样增高。双侧病理征阳性。未见肌阵挛。脑电图示: 2011-11-18 额、颞部导联可见散在少量低-中波幅 4-7Hz 尖形慢波及三相样波; 2011-12-20 各导联多次爆发 2.5-4Hz 慢波及慢活动。双侧额、双侧颞部显著。两侧交替不对称, 左侧稍著。头 MRI 示: 2011-01-15DWI 及 FLAIR 示: 双侧枕叶皮层异常高信号; 2011-02-18DWI 及 FLAIR 示双侧枕叶及右侧颞叶皮层高信号, 较前右侧范围略增大(2011-01-15), 左侧病变范围同前; 2011-04-20DWI 双侧枕、顶、颞、额叶皮层可见对称性高信号, 与 2011-02-18MRI 比较范围较前扩大。2011-07-27 与 MRI (2011-02-18) 比较: 双侧大脑皮层 DWI 略高信号, 轻度脑萎缩, 脑萎缩略加重, DWI 信号减轻; 2011-11-15 与 2011-07-27 比较, 双侧大脑皮层 DWI 略高信号伴脑萎缩, 脑萎缩略加重。脑脊液示 14-3-3 蛋白(2011-11, Western blot) 阴性。发病 14 个月后发热、肺部感染, 病情危重, 呼吸衰竭。

病例 2, 男性, 70 岁, 因“动作迟缓, 认知能力下降 20 余天”于 2010 年 1 月入院。发病 2 月前曾注射甲流疫苗, 20 余天前无明显诱因出现动作迟缓, 精细动作明显, 记忆力逐渐下降。10d 前开始步距小, 行为异常, 半夜起床洗脸, 言语不合逻辑, 穿错衣裤, 走路前冲, 表情呆板, 声音低沉, 饮水呛咳。渐发展至昼夜颠倒, 精神差, 进食减少, 小便失禁, 肌阵挛, 无动性缄默。既往史: 有高血压、哮喘病史。查体: 神清, 淡漠, 计算力、记忆力差, 构音障碍, 语言表达困难, 四肢肌张力高, 肌阵挛, 双病理征阳性。脑电图示典型的阵发三相波。脑脊液示 14-3-3 蛋白(Western blot) 阳性。头 MRI 示 DWI: 双侧脑

皮质类镶边样改变。1 月后因肺部感染、呼吸衰竭死亡。

病例 3, 女性, 70 岁。因“视物变形、认知下降 1 月余”于 2011 年 1 月入院。2 个月前患上呼吸道感染, 1 周后治愈, 之后 1 周时有恶心、呕吐, 阵发视物变形: 变大、变小或是形状扭曲。1 个月前开始认知下降, 反应变慢, 双上肢出现手足徐动样动作, 走路不稳, 易跌倒。10d 前病情迅速加重。不会穿衣, 记忆力差, 独自步行困难。患者失眠 20 余年, 常服用苯二氮草类安眠药。鼓膜穿孔, 上肢陈旧骨折, 双眼白内障。查体: 神志淡漠, 反应迟钝。欣快, 短时记忆差, 远期记忆尚可。时间、地点、人物定向差。计算力差, 穿袜失用, 四肢肌力 5 级, 肌张力查不合作, 有违拗现象。双手指鼻、轮替欠稳准, 双上肢舞蹈手足徐动, 步态不稳, 步基宽, Romberg 征阳性。双侧病理征阳性, 踝阵挛。2011-01-14 发现重度异常脑电图, 未见三相波; 2011-01-21 典型三相波。脑脊液示 14-3-3 蛋白(Western blot) 阳性。头 MRI: DWI 右顶枕颞皮层镶边样高信号; FLAIR 双侧壳核、尾状核及侧脑室旁高信号。发病 13 个月后死亡。

2 讨论

CJD 由德国神经病学家 Creutzfeldt 和 Jakob 在 1920s 首次报道。CJD 属于朊蛋白病的一种, 已知的有朊蛋白病有 5 种: 库鲁病(kuru disease), 克-雅病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD), GSS(Gerstmann-Sträussler-Scheinker, GSS) 综合征, 致死性失眠(fatal insomnia, FI) 和变异型 CJD(variant CJD, vCJD)^[3]。

目前关于 CJD 的发病有两种假说: 感染和正常 PrP 基因的点突变。sCJD 通常在 40 ~ 60 岁发病, 平均发病年龄为 62 岁。平均生存期为 8.2 个月或是 5.2 个月。也有 5% ~ 10% 的病人有 > 2 年的临床期^[4]。本研究 3 例患者发病年龄均 > 65 岁, 病程 2 ~ 14 个月不等, 较既往报道年龄偏大, 病程相一致。

sCJD 目前可以分为 5 型: 经典型、Heidenhain 变异型, Oppenheimer-Brownell 变异型、认知障碍变异型和情感型。经典的 CJD 以认知障碍(遗忘、

语言障碍、定向力障碍)及共济失调起病,一般不伴有视觉障碍,头 MRI 的 DWI 序列、脑脊液的 14-3-3 蛋白和脑电图的三相波可帮助诊断,病程较短,常于 3 个月内死亡,分子学亚型为 PrPsc 1 型。Heidenhain 变异型常以复视、视物模糊、皮质盲及视幻觉等症状起病,病程一般 < 4 个月,分子学亚型为 Met/Met 1 型。Oppenheimer-Brownell 变异型以单纯共济失调起病且不伴其他症状,发病年龄较晚,平均发病年龄 67 岁,脑电图缺乏三相波和头 MRI 缺乏基底节高信号。认知障碍变异型,以认知障碍起病,如痴呆、记忆障碍、语言障碍、执行障碍以及定向障碍,不伴有共济失调和视觉障碍。起病 2 个月后可出现明显的临床症状,病程 > 4 个月。情感型,以焦虑、抑郁和情感不稳等表现起病,临床症状出现较晚,不论病程长短,脑脊液 14-3-3 蛋白阳性率高,病程 > 6 个月^[5]。本文报道的 3 例患者中,病例 1 发病初期有认知障碍同时伴有情感不稳表现,易激动、生气和哭泣,病程约 14 个月,与情感型 sCJD 表现相似,但是患者 14-3-3 蛋白阴性,是否与病程发展至晚期(发病 13 个月),已出现明显脑萎缩,神经元坏死减慢相关。病例 2 以认知障碍起病,认知障碍进展迅速,1 个月内即进展为无动性缄默,病程 2 个月,与经典型 sCJD 表现相符。病例 3 发病时表现为视物变形,与 Heidenhain 变异型相符,但是患者的临床病程为 12 个月,较文献报道更长,若能进行分子学亚型检测有助于明确是否为 Heidenhain 变异型,或是尚未报道的其他亚型,并进一步探讨各亚型的临床特点是否较文献报道有变化。

周期性尖波复合波(periodic sharp wave complexes, PSWC),是 sCJD 脑电图的典型表现。典型的 PSWC 可以由单个尖波(也可以是双相或是三相波)或是复合有混合放电、多个放电以及慢波。PSWC 的周期通常为 100 ~ 600 ms,每隔 0.5 ~ 2 秒重复 1 次^[2]。sCJD 的早期可能不会出现周期性的 PSWC,随着疾病的发展出现 PSWC,疾病晚期

PSWC 逐渐减少^[4]。3 例患者脑电图均出现三相波。病例 1 在出现三相波后随着病程进展,三相波消失代之以多次爆发的慢波和慢活动。病例 3 在首次 EEG 检查时并未发现有三相波,一周之后复查可见典型三相波。提示脑电图的连续检查可能更有助于提高 sCJD 脑电诊断的阳性率。

14-3-3 蛋白是 CJD 诊断的脑脊液标志物^[2]。其敏感性为 70% ~ 92%,特异性为 90% ~ 100%。敏感性和特异性与检查方法有关^[6]。神经元快速大量死亡时释放出 14-3-3 蛋白,研究显示,在两例病理证实为 Creutzfeldt-Jakob 的 Heidenhain 变异型病例中,有 1 例 14-3-3 蛋白即为阴性^[7]。本文报道的 3 例患者中有两例 14-3-3 蛋白阳性,1 例阴性,14-3-3 蛋白的检出率与病情发展速度及严重程度相关性尚有待进一步探讨。

1988 年 Gertz 等^[8]首先报道了 CJD 患者头 MRI 的 T2 高信号现象。Bahn 等^[9]指出 CJD 早期在没有 PCWS 出现前, MRI 的 DWI 序列就可以有改变,比 T2 高信号改变出现更早。DWI 显示病变的敏感性和特异性分别是 92.3% 和 93.8%。41.7% 的 sCJD 患者 DWI 序列表现为大脑皮层的镶边样改变,45.8% 的患者同时出现脑皮层和双侧基底节的改变,12.5% 的患者表现为尾状核头和壳核高信号。DWI 所示病变并非随着疾病的进展而更明显,随着病程的延长某些部位的信号强度反而降低。基底节的病变也可以由单侧进展为双侧^[10]。3 例 sCJD 患者均出现了皮层的镶边样改变,且病例 1 在发病初期就出现了皮层 DWI 的高信号,随着病程进展, DWI 信号出现动态变化,先逐渐增多,但是到了疾病晚期, DWI 高信号反而减弱,与文献报道相符^[10]。病例 2 在出现皮层镶边样改变的同时,在 FLAIR 上同时有双侧壳核和尾状核的高信号。

CJD 的治疗现仅为对症治疗或是支持治疗。肌阵挛可以使用氯硝西泮,痫样发作可以用抗癫痫药治疗。吞咽困难可以通过鼻饲解决。幻觉、谵妄等症状可以予非典型抗精神病药如喹硫平等来改善^[2]。

展望 CJD 的有效治疗手段, 应该是阻止正常的朊蛋白 PrPC 向致病性 PrPSc 的转化或是阻止 PrPSc 与 PrPC 结合来防止疾病的恶化进展。现临床研究的热点药物为抗疟药物奎那克林 (quinacrine)。培养的神经母细胞瘤细胞被朊蛋白感染后使用 quinacrine 可以治愈。也有研究使用抗 PrP 抗体来消除细胞中致病的 PrPSc, 但尚在研究过程中, 还未获得明确的临床治疗效果^[11-12], 希望随着科技的发展能攻克此疾病。

【参考文献】

- [1] Ruegger J, Stoeck K, Amsler L, et al. A case-control study of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Switzerland: analysis of potential risk factors with regard to an increased CJD incidence in the years 2001-2004 [J]. BMC Public Health, 2009, 9:18.
- [2] WHO EMC/EDI/98/9. Global surveillance, diagnosis and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies. Report of a WHO consultation, Geneva, 9-11 February 1998 [R/OL]. http://www.who.int/csr/resources/publications/bse/WHO EMC_ZDI_98_9/en/.
- [3] Brown K, Mastrianni JA. The Prion Diseases [J]. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2010, 23:277-298.
- [4] Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Nozaki I, et al. Serum tau protein as a marker for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease [J]. J Neurol, 2011, 258:1464-1468.
- [5] Appleby BS, Appleby KK, Barbara J, Crain BJ. Characteristics of Established and Proposed Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Variants [J]. Arch Neurol, 2009, 66:208-215.
- [6] Hernández Echebarria LE, Saiz A, Graus F, et al. Detection of 14-3-3 protein in the CSF of a patient with Hashimoto's encephalopathy [J]. Neurology, 2000, 54:1539-1540.
- [7] Jacobs DA, Lesser RL, Mourelatos Z. The Heidenhain Variant of Creutzfeldt-Jakob Disease: Clinical, Pathologic, and Neuroimaging Findings [J]. J Neuroophthalmol, 2001, 21: 99-102.
- [8] Gertz HJ, Henkes H, Cervos-Navarro J. Creutzfeldt-Jakob disease: correlation of MRI and neuropathologic findings [J]. Neurology, 1988, 8: 1481-1482.
- [9] Bahn MM, Parchi P. Abnormal diffusion-weighted magnetic resonance images in Creutzfeldt-Jakob disease [J]. Arch Neurol, 1999, 56:577-583.
- [10] Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease [J]. Neurology, 2004, 63:443-449.
- [11] Barret A, Tagliavini F, Forloni G, et al. Evaluation of quinacrine treatment for prion diseases [J]. J Virol, 2003, 77:8462-8469.
- [12] Trevitt CR, Collinge J. A systematic review of prion therapeutics in experimental models [J]. Brain, 2006, 129:2241-2265.

(上接第 8 页)

- [13] Heidenreich PA, Zhao X, Hernandez AF, et al. Patient and hospital characteristics associated with traditional measures of inpatient quality of care for patients with heart failure [J]. Am Heart J, 2012, 163:239-245.
- [14] McAlister FA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers are beneficial in normotensive atherosclerotic patients: a collaborative meta-analysis of randomized trials [J]. Eur Heart J, 2012, 33:505-514.
- [15] Ishani A, Weinhandl E, Zhao Z, et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor as a risk factor for the development of anaemia, and the impact of incident anaemia on mortality in patients with left ventricular dysfunction [J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 45:391-399.
- [16] Khoubaeva A, Murray K, Mitchell PM, et al. Are patients aware of Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated adverse effects [J]. Am J Ther, 2012, 19:180-184.
- [17] Chin MH, Goldman L. Factors contributing to the hospitalization of patients with congestive heart failure [J]. Am J Public Health, 1997, 87:643-648.