

散发型克雅病 7 例患者的临床、脑电图及影像学分析

郭方亮 胡社静 李涛

【摘要】 目的 探讨散发型克雅病(sCJD)的临床、脑电图及影像学特点。**方法** 回顾性分析 7 例散发型克雅病患者的临床表现、脑电图、影像学特点。**结果** 本组亚急性起病 5 例,慢性起病 2 例,主要的临床症状和体征有进行性痴呆、精神行为异常、视觉障碍、头晕、共济失调、肌阵挛、言语笨拙、锥体外系症状和锥体束征等;EEG 检查均有异常,其中 6 例脑电图检查示典型的周期性三相波发放,1 例患者入院脑电图检查未见异常波发放,1 月后复查脑电图发现周期性三相波;7 例均行颅脑 MRI 检查, T_2 加权序列(T_2 WI)、液体衰减反转恢复序列(T_2 FLAIR)及弥散加权成像(DWI)在皮质、尾状核、壳核等发现异常高信号,其中 1 例在 DWI 像上发现随着疾病进展尾状核、壳核、皮层信号先明显增高,后稍微下降;6 例行脑脊液 14-3-3 蛋白检测,其中 4 例为阳性,2 例为阴性。**结论** 临床上对快速进展型痴呆的患者,应考虑克雅病的可能,尽早行脑电图、颅脑 MRI 以及脑脊液 14-3-3 蛋白检测有助于临床早期诊断;脑电图、颅脑 MRI 在疾病早期可无典型改变,则应短期内复查,动态观察。

【关键词】 散发型克雅病 脑电图 磁共振成像 14-3-3 蛋白

【中图分类号】 R742 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2017)03-0217-06

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.03.012

The study on clinical feature, electroencephalography and MRI in seven cases of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease Guo Fangliang, Hu Shejing, Li Tao. Department of Neurology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060

【Abstract】 Objective To investigate the clinical feature, electroencephalography (EEG) and MRI of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD). **Methods** The clinical feature, EEG and MRI of 7 cases of sCJD were analyzed retrospectively. **Results** 5 cases were subacute onset, 2 cases were chronic onset. The major clinical symptoms and signs were progressive dementia, mental and behavior disorder, visual abnormalities, dizziness, ataxia, myoclonus, speech clumsy, extrapyramidal symptoms and pyramidal sign etc. The EEG results were all abnormal, and 6 cases showed typical periodic triphasic wave. One patient showed no abnormal waves when admitted to hospital, but showed periodic triphasic wave on reexamination of EEG one month later. Head magnetic resonance imaging (MRI) was performed in all cases and showed hyperintense signals in cerebral cortex, caudate nucleus and putamen on T_2 -weighted image (T_2 WI), T_2 fluid-attenuated inversion recovery image (T_2 FLAIR) and diffusion-weighted image (DWI). One patient showed the hyperintense signals in cerebral cortex, caudate nucleus and putamen enhanced first and then attenuated with the progression of the disease. Detection of 14-3-3 protein in cerebrospinal fluid was performed in 6 cases and 4 cases showed positive results. **Conclusion** Patients with rapidly progressive dementia should be taken into consideration of CJD. Examination with EEG, head MRI and detection of 14-3-3 protein are helpful for establishing the early diagnosis in suspected cases. Sometimes no typical findings of CJD were found on EEG and head MRI in early stage, re-examination of EEG and MRI should be performed in a short time.

【Key words】 Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease Electroencephalography MRI 14-3-3 protein

克雅病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)又被称为皮质-纹状体-脊髓变性、亚急性海绵状脑病或

人类传染性海绵状脑病,是一种快速进展性、致死性的中枢神经系统变性疾病,也是最常见的一种朊蛋白病(Prion disease),全球范围内 CJD 的年发病率为 1~2 例/百万。根据病因临床上常将 CJD 分为散发型(sporadic CJD, sCJD)、遗传型、医源型以及

变异型 CJD(variant CJD, vCJD),其发病机制是当外来致病朊蛋白(Prion protein, PrP)或遗传性突变导致正常的 PrP^c变为 PrP^{sc}时 PrP^{sc}会促进 PrP^c转化为越来越多的 PrP^{sc},致使神经细胞逐渐失去功能,导致神经细胞死亡,最终引起中枢神经系统发生病变。CJD 患者常表现为快速进展型痴呆、小脑功能失调、视觉障碍、锥体束征和锥体外系症状等多系统损害,其病程短,进展快,致死率 100%。支持 CJD 诊断的辅助检查结果包括特征性 MRI 表现、脑电图上出现周期性同步化三相尖慢波以及脑脊液中 14-3-3 蛋白阳性^[1,2],但都没达到 100%的敏感性和特异性。为探讨散发型 CJD 的临床、脑电图(electroencephalography, EEG)及影像学特点,本研究现将近 2 年本科收治的 7 例诊断为很可能 CJD 患者的临床资料、脑电图、及影像学特点作一分析。

1 临床资料

1.1 研究对象 选择本院神经内科 2015 年 1 月~2016 年 1 月收治的 7 例 CJD 患者,其中男 6 例,女 1 例,年龄 49~64 岁,平均年龄(57±5)岁;其中来自湖北 6 例,河南 1 例;7 例中教师 2 例、职员 1 例、农民 2 例、退休 2 例;均无颅脑手术史、角膜等器官移植史及家族史。

1.2 回顾性分析 详细采集所有患者的病史,并行

体格检查,总结其临床表现(表 1),全部患者均行脑电图、颅脑 MRI 检查,6 例行腰穿检查取脑脊液标本,1 例患者拒绝行腰穿,血清、脑脊液送中国疾病预防控制中心病毒预防控制所行 14-3-3 蛋白检测,出院患者进行随访。

1.3 临床表现 5 例呈亚急性起病,2 例呈慢性起病。首发症状头晕 1 例,记忆力减退 3 例、精神症状 2 例,视觉障碍 1 例。主要临床症状和体征:进行性痴呆 7 例,精神行为异常 4 例,共济失调 5 例,视物模糊 2 例,肌阵挛 5 例,锥体外系症状 5 例,锥体束征 1 例,言语笨拙 2 例,癫痫发作 1 例。

1.4 EEG 检查 7 例患者 EEG 均表现为弥漫性异常脑电活动,对称或不对称,其中 6 例患者首次 EEG 检查就显示各区广泛慢波背景节律下见周期性尖波、双相波或三相波间断发放;另 1 例患者 3 月份入院时脑电图示背景节律减慢、慢波活动增多,未记录到典型的三相波发放。但在 1 个多月后复查脑电图时出现全导周期性双相波或三相波与弥漫性慢波活动交替出现(图 1)。

1.5 颅脑 MRI 检查 7 例均见大脑皮质、双侧尾状核、壳核、基底节等部位异常增高信号,以 DWI 最为显著,呈“花边征”样改变, T₂WI 和 T₂FLAIR 也可上述部位信号增高(图 2)。7 例 T₂FLAIR 均未见丘脑异常增高信号的“高尔夫球征”。1 例除了大

表 1 临床资料

指标	例 1	例 2	例 3	例 4	例 5	例 6	例 7
性别	男	男	女	男	男	男	男
年龄(岁)	60	64	52	62	49	55	58
首发症状	视物模糊 走路不稳	记忆力减退 视物模糊	头晕 记忆力减退	精神症状	记忆力减退	精神症状	记忆力减退 头晕
主要临床症状	记忆力减退 复视 肌阵挛	四肢抖动 癫痫 肌阵挛	言语笨拙 行走不稳 肌阵挛	反应迟钝 记忆力减退 行走不稳	抑郁 兴趣减退 肌阵挛	行走不稳 记忆力减退	反应迟钝 言语笨拙 肌阵挛
14-3-3 蛋白(CSF)	+	+	-	+	-	+	未做
脑电图检查时间	起病 2 月	起病 8 月	起病 4 月	起病 0.5 月	起病 2 月	起病 10 月	起病 1 月
脑电图表现	背景节律无枕区优势,连续性双相或三相慢波发放	背景节律无枕区优势,周期性双相或三相波发放	背景节律无枕区优势,周期性双相波或三相波与弥漫慢波交替出现	背景节律减慢,慢波活动增多,左右对称性欠佳,调节幅度差	各导联弥漫性混合慢波,左侧半球周期性尖波、双相波或三相波间断发放	各导联弥漫性混合慢波,接近持续性发放广泛周期性双相波及三相相波尖慢波	背景节律减慢,周期性双相波、三相波、三相波间断发放
颅脑 MRI 检查时间	起病 2 月	起病 8 月	起病 6 月	起病 0.5 月	起病 2 月	起病 10 月	起病 1 月
颅脑 MRI (DWI 高信号)	双侧尾状核 双侧额顶枕叶	双侧尾状核 双侧壳核 双侧额颞顶枕叶	双侧尾状核 双侧壳核 双侧额顶枕叶	双侧基底节 双侧颞、枕叶	双侧尾状核 双侧壳核 左侧额顶枕叶	双侧尾状核 双侧壳核 双侧额顶枕叶	双侧尾状核 双侧壳核 双侧额顶枕叶
病程	起病 5 月	起病 29 月	起病 12 月	起病 2 月	起病 4 月	起病 11 月	起病 3 月

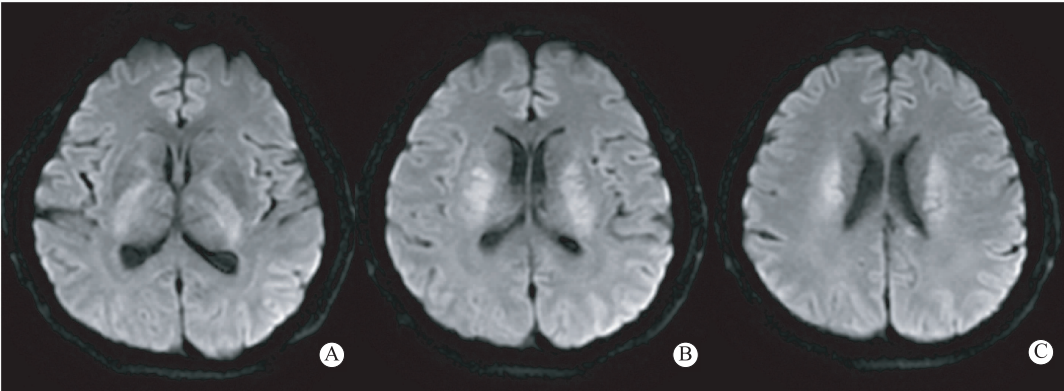


图3 男性患者(62岁)颅脑MRI表现 A、B、C均为DWI序列;轴位像示大脑皮质、基底节区、放射冠区等处异常高信号

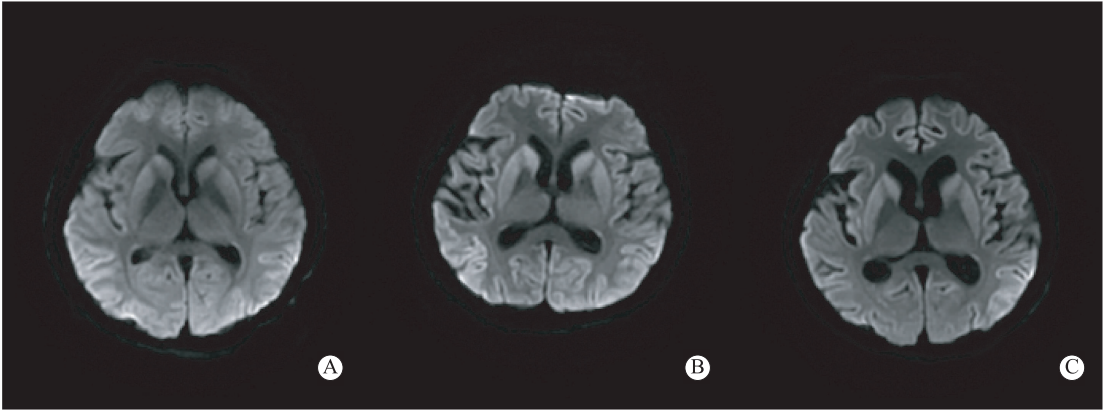


图4 女性患者(52岁)颅脑MRI表现 A为5月8日DWI;B为6月12日DWI;C为7月21日DWI;轴位像示随着病程进展,尾状核、壳核、皮质信号先明显增高,后稍微下降

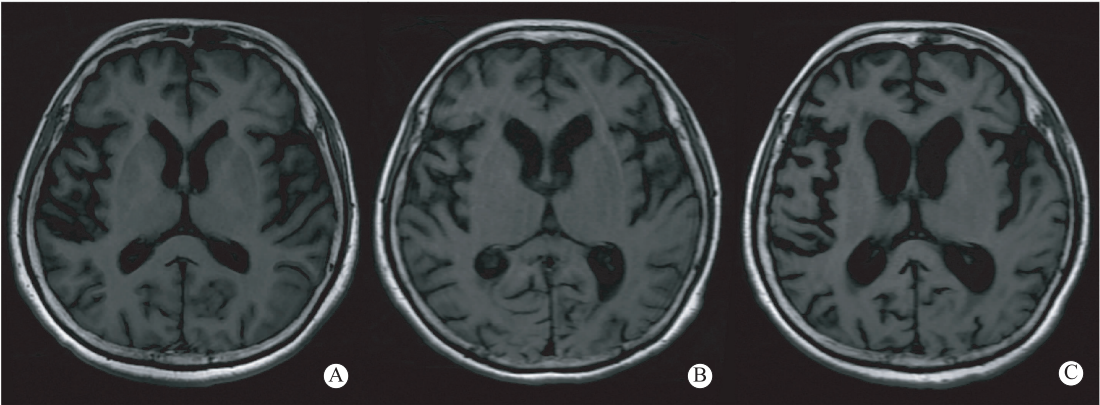


图5 女性患者(52岁)颅脑MRI表现 A为5月8日T₁FLAIR;B为6月12日T₁FLAIR;C为7月21日T₁FLAIR;轴位像示随着病程进展,脑萎缩进行性加重

确诊CJD需要行组织病理学检查,电镜下可发现神经元丢失、神经细胞和树突中空泡形成,这些病理变化使皮质和脑深部核团呈海绵状。使用免疫组化染色和western-blot分析可以证实脑组织中含有致病性的朊蛋白^[8]。但因活检为有创检查,且即便行活检确诊,也没有有效的治疗方法,家属常难以接

受,因此临床开展很少。目前,许多研究显示脑电图、颅脑MRI以及脑脊液14-3-3蛋白的检测有助于诊断CJD。

脑电图可反映脑细胞的电活动以及功能状态。CJD患者早期脑电图为广泛存在的非特异性慢波,中后期出现弥漫性慢波(约90%患者可能出现),各

导联间歇性或连续性同步出现中至高波幅,频率为 1~2 Hz 的三相尖慢波或棘慢波^[9],这种特异性周期性同步放电(periodic synchronous discharge)现象是 CJD 在脑电图上一个重要的特征性表现,其诊断 CJD 的特异性为 64%,敏感性为 91%^[1]。有时单次脑电图检查并不能显示这种特征性电活动,可定期复查以提高阳性率。值得注意的是,1 例患者入院时脑电图示背景节律减慢、慢波活动增多,未记录到典型的三相波发放,但在 1 月后复查脑电图发现典型周期性三相波。由此可见,复查脑电图对于诊断 CJD 具有重要意义,因为在疾病早期可能不会出现典型的周期性三相波发放。

颅脑 MRI 是另一项早期诊断 CJD 的有效方法。目前最新的 CJD 诊断标准如旧金山加利福尼亚大学、欧洲磁共振-克雅病联盟推荐的标准都引入了磁共振成像在早期临床诊断中的作用^[10]。颅脑 MRI 诊断 CJD 的敏感性为 91%,特异性为 95%^[11],显示病变的能力以 DWI 最佳,其次为 FLAIR 像^[2,12],其特征性的表现为 DWI、FLAIR、T₂WI 像上可见大脑皮层、尾状核、壳核、丘脑等部位出现异常高信号,较少累及的部位包括扣带回、海马、岛叶和小脑。本组 7 例患者均行颅脑 MRI 检查,所有患者 DWI 像上均出现大脑皮层异常高信号,呈“花边征”样表现,5 例患者 DWI、T₂WI、T₂FLAIR 像上尾状核、壳核、丘脑等部位亦可见异常高信号,这些表现都与既往文献相符。但是,本组 7 例患者 T₂FLAIR 像均未见双侧丘脑高信号,形成独特的“高尔夫球征”^[13],而这一表现可作为鉴别 sCJD 和 vCJD 的重要依据。因此,本组 7 例患者为散发型的可能性更大。另外,1 例患者共行 3 次颅脑 MRI 检查,每次间隔 1 月余,在 DWI 像上发现随着疾病进展尾状核、壳核、皮层信号先明显增高,后稍微下降;在 T₁FLAIR 像上发现随着病程进展脑萎缩进行性加重,这些表现都符合 CJD 的病理改变。由此可见,复查颅脑 MRI 尤其是 DWI 序列也对诊断 CJD 具有重要意义。因为在疾病早期 DWI 像上可能不会出现明显的信号改变,而随着疾病进展则会出现典型的“花边征”、基底节高信号等,而当疾病进展到后期时上述部位信号增高的程度可能会较前降低。

14-3-3 蛋白是存在于神经细胞中的一种正常信号蛋白,参与许多信号转导。CJD 患者神经细胞大

量死亡时 14-3-3 蛋白被释放出来,导致 CSF 中水平明显升高,但是 14-3-3 蛋白水平升高也可见于脑梗死、脑炎、阿尔茨海默病等。因此,需排除这些疾病后 CSF 中 14-3-3 蛋白水平升高则高度提示 CJD。最新的一项研究显示,脑脊液 Tau 蛋白水平对克雅病诊断的敏感性和准确性都较 14-3-3 蛋白水平高^[14]。因此,未来的 CJD 诊断标准可能会引入脑脊液 Tau 蛋白水平检测。

目前一项最新的技术被称为实时诱导转换(RT-QuIC)能将脑脊液中朊蛋白放大成淀粉样纤维来检测,具有 80%~90%的敏感性和更高的特异性(99%~100%)^[15-16]。Orrú 等将该技术用于患者鼻粘膜标本时敏感性和特异性分别为 97%和 100%^[17]。若该技术得到认可,则可能会纳入 RT-QuIC 作为诊断标准的一部分。

诊断 CJD 需结合临床特点与辅助检查,参考 2009 年欧洲磁共振-克雅病联盟推荐标准^[18]:(1)痴呆、小脑症状或视觉障碍、锥体系或锥体外系症状、无动性缄默;(2)脑电图显示尖慢复合波(Periodic sharp wave complex, PSWC)、脑脊液 14-3-3 蛋白阳性(起病 2 年内)、尾状核和壳核或至少两个皮质(颞、顶、枕叶)在 DWI 或 FLAIR 像上呈异常高信号。满足(1)中 2 项和(2)中至少一项诊断很可能 CJD;满足(1)中 2 项并且病程小于 2 年诊断为可能 CJD;脑组织活检发现海绵状变性和 PrP^{sc}可确诊 CJD。本组 7 例患者均未做活检,根据诊断标准 7 例均诊断为很可能 CJD。

在临床工作中对于中老年患者出现快速进展型痴呆伴有肌阵挛、共济失调、精神行为异常、锥体束征、锥体外系表现等多系统受累时要考虑 CJD 的可能,应尽早行脑电图、颅脑 MRI(尤其是 DWI、T₂FLAIR)以及腰穿来帮助诊断。若早期脑电图、颅脑 MRI 未见典型改变,则应定期复查,以发现提示 CJD 的特征性改变,并为动态观察疾病进展提供客观依据。

参 考 文 献

- [1] Steinhoff BJ, Zerr I, Glatting M, et al. Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease[J]. Ann Neurol, 2004, 56(5): 702-708.
- [2] Tschampa HJ, Kallenberg K, Urbach H, et al. MRI in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a study on inter-observer agreement[J]. Brain, 2005, 128(Pt 9): 2026-2033.
- [3] Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, et al. Mortality from Creu-

- tzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada[J]. *Neurology*, 2005, 64(9): 1586-1591.
- [4] Linsell L, Cousens SN, Smith PG, et al. A case-control study of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom: analysis of clustering[J]. *Neurology*, 2004, 63(11): 2077-2083.
 - [5] Brown P, Gibbs CJ, Rodgers-Johnson P, et al. Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease[J]. *Ann Neurol*, 1994, 35(5): 513-529.
 - [6] Will RG, Matthews WB. A retrospective study of Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales 1970-79. I: Clinical features[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1984, 47(2): 134-140.
 - [7] Johnson RT, Gibbs CJ. Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies[J]. *N Engl J Med*, 1998, 339(27): 1994-2004.
 - [8] Johnson RT. Prion diseases[J]. *Lancet Neurol*, 2005, 4(10): 635-642.
 - [9] 黄勋, 范学工. 克雅病研究进展[J]. *临床内科杂志*, 2010, 27(5): 293-295.
 - [10] Newey CR, Sarwal A, Wisco D, et al. Variability in diagnosing Creutzfeldt-Jakob disease using standard and proposed diagnostic criteria[J]. *J Neuroimaging*, 2013, 23(1): 58-63.
 - [11] Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, et al. Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005, 26(6): 1551-1562.
 - [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] Collie DA, Summers DM, Sellar RJ, et al. Diagnosing variant Creutzfeldt-Jakob disease with the pulvinar sign: Mr imaging findings in 86 neuropathologically confirmed cases[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2003, 24(8): 1560-1569.
 - [14] Hamlin C, Puoti G, Berri S, et al. A comparison of tau and 14-3-3 protein in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *Neurology*, 2012, 79(6): 547-552.
 - [15] Kim MO, Geschwind MD. Clinical update of Jakob-Creutzfeldt disease[J]. *Curr Opin Neurol*, 2015, 28(3): 302-310.
 - [16] Manix M, Kalakoti 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.
 - [17] Orrú CD, Bongianni M, Tonoli G, et al. A test for Creutzfeldt-Jakob disease using nasal brushings[J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(6): 519-529.
 - [18] 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.

(2016-09-22 收稿)