

9 例散发型克雅病患者的临床表现和脑电图特点分析

杨林 董春波 杨皓程 陈利红

【摘要】 目的 探讨散发型克雅氏病(CJD)的临床特点、脑电图(EEG)及 MRI 表现。**方法** 回顾性分析 9 例高度疑似克雅氏病患者的临床资料。**结果** 本组 9 例患者中 7 例亚急性起病,2 例慢性起病,主要的临床症状和体征有进行性痴呆、精神行为异常、头晕、共济失调、肌阵挛、锥体外系症状和锥体束征等;EEG 检查均异常,其中 7 例表现为典型的周期性三相波,2 例为弥漫性慢波;所有病例均行头部磁共振成像(MRI)检查显示大脑皮层、尾状核和弥散加权像(DWI)的高信号。所有病例行脑脊液 14-3-3 蛋白检测,其中 6 例为阳性,3 例为阴性。**结论** 临床上对快速进展性痴呆患者应进行脑电图、头颅 MRI 检查,并检测 14-3-3 蛋白,以利于 CJD 的早期诊断。EEG 与临床症状密切相关,7 例患者在中晚期表现出典型的周期性尖慢复合波(PSWCs)和肌阵挛的临床特征。

【关键词】 克雅氏病 临床特征 电生理特征 磁共振成像

【中图分类号】 R741 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2019)06-0743-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2019.06.025

克雅病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)是一种快速进展性致死性的中枢神经系统变性疾病,也是最常见的人类朊蛋白病(Prion disease),具有传染性、致死性,是成人快速进展性痴呆的原因之一。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)。脑电图作为 CJD 重要的临床诊断标准之一,有重要诊断价值。本研究回顾性分析 9 例高度疑似 CJD 患者的临床表现及脑电图特点。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择 2014 年 3 月 - 2018 年 6 月本院收治的高度疑似 CJD 患者 9 例,其中男 6 例,女 3 例,年龄 51~76 岁,平均年龄(58 ± 8)岁,均为散发型,所有患者均无家族史、无器官移植史及生物制剂治疗史。

1.2 临床表现 7 例亚急性起病,2 例慢性起病。首发症状以记忆力减退 6 例,头晕、行走不稳为 2 例,精神症状、失眠 1 例。主要临床表现均为进行性痴呆,其中肌阵挛 7 例,共济失调 6 例,锥体外系症状 6 例,锥体束征 4 例,精神行为异常 3 例,睡眠障碍 3 例,言语笨拙 3 例。

1.3 EEG 检查 9 例患者均行视频 EEG 检查,表现为弥漫性慢波异常,其中 7 例为全导广泛性慢波背景节律下出现典型的三相波或周期性尖慢复合波(PSWCs)(图 1);2 例为弥漫性对称性慢波和局灶性慢波(图 2~3)。临床症状属于早期 2 例患者,检查时 EEG 为 α 波节律减慢或背景慢波活动增多(图 4),分别于 2 和 4 个月后复查 EEG,发现其中 1 例出现典型 PSWCs,而另 1 例却表现为广泛性慢波活动(图 5)。

1.4 CSF 检查 所有患者均进行 CSF 14-3-3 蛋白检查,6 例患者呈现阳性。

1.5 头颅 MRI 检查 9 例患者行头颅 MRI 检查,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。

2 讨论

CJD 最早由 Creutzfeldt 和 Jakob 先后报道,是一种由内源性或外源性 PrP 感染所致的可传染的致死性的朊蛋白病,呈全球分布,无季节性和性别差异,患者多为中老年人。根据我国的 CJD 监测发现,发病以散发型 CJD 为主,发病年龄多在 40~80 岁^[1-3]。

早期临床症状可表现为疲劳、记忆力减退、失眠、眩晕等症状。随着病程的进展,则可出现大脑皮质、锥体束、锥体外系等受损的症状交替或相继出

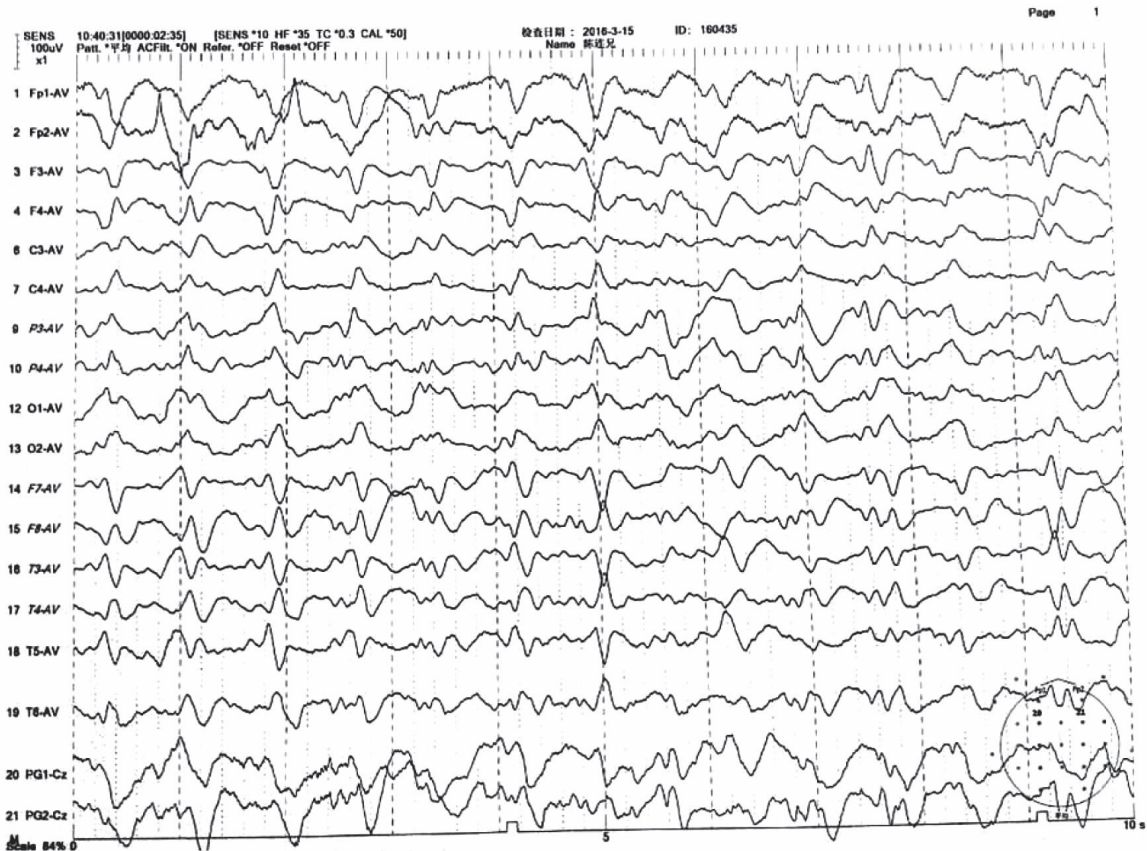


图1 女,77岁,临床表现为认知功能下降、肌阵挛、无动性缄默、肌张力增高,EEG示广泛性慢波背景节律下PSWCs

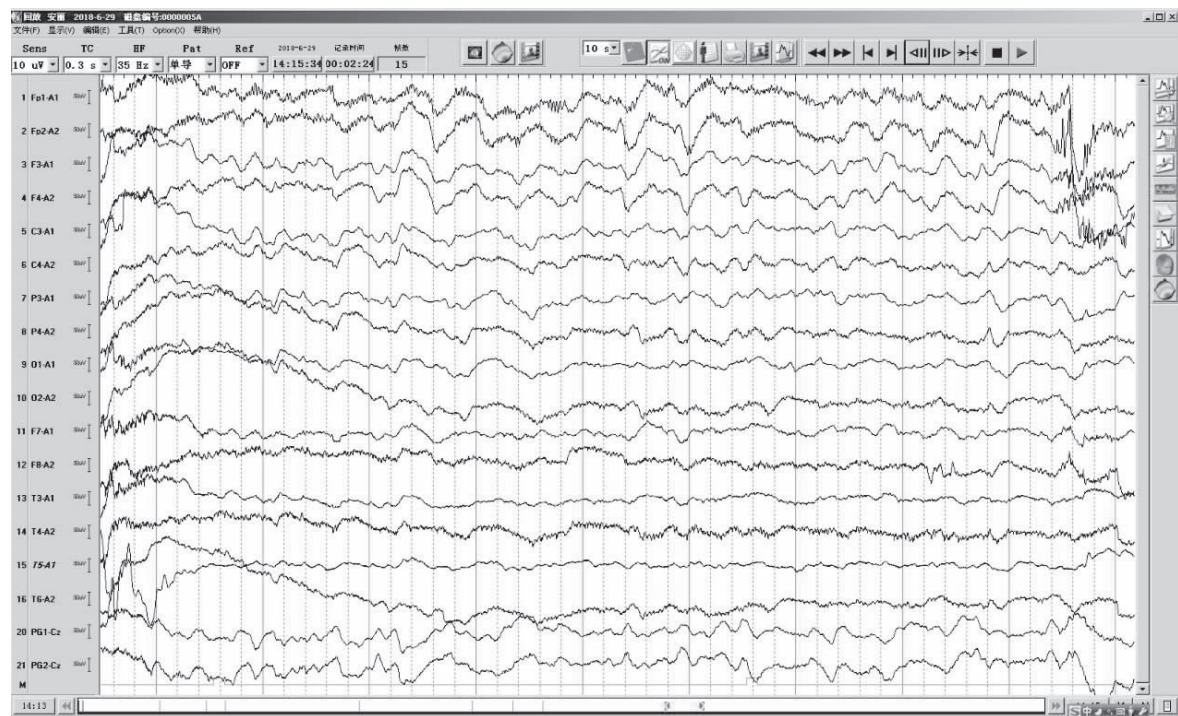


图2 女,57岁,表现为痴呆、震颤、动作缓慢,EEG示背景为4~6 Hz θ 节律,双侧额极、额区见有稍多2~3.5 Hz δ 活动,右侧额极区出现高波幅双相或三相慢波

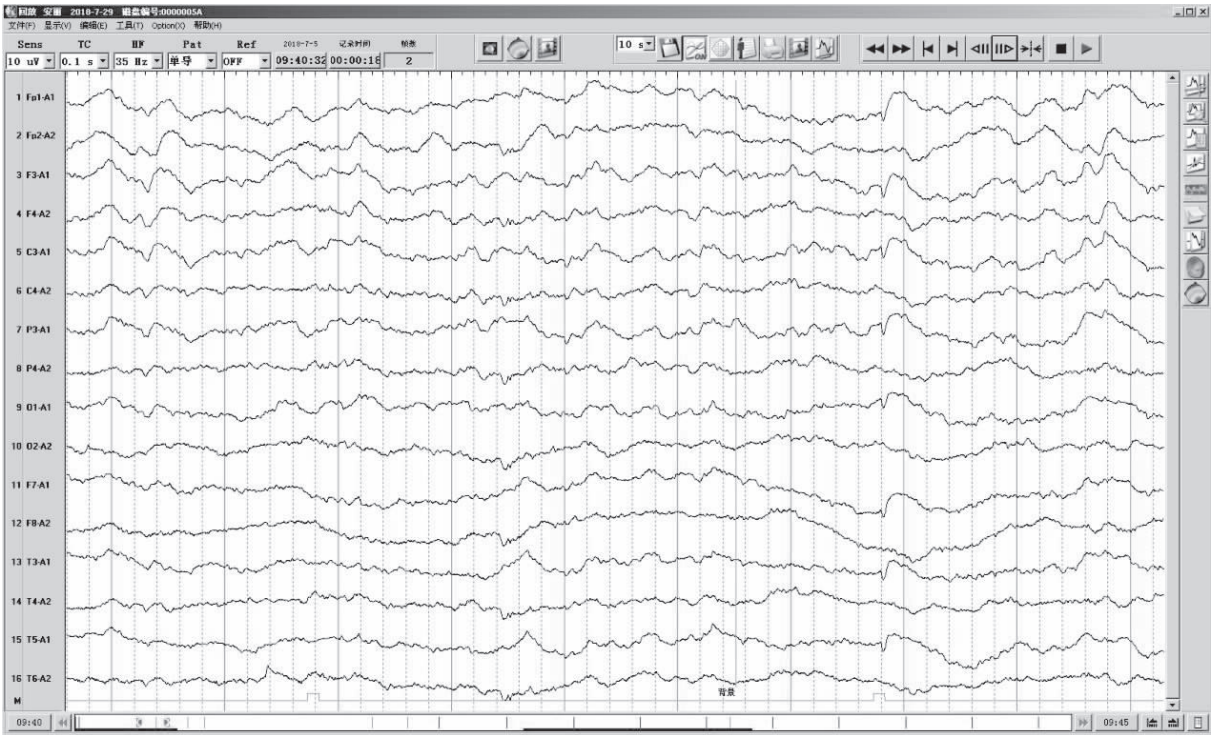


图 3 患者 1 个月 after 复查, 表现为无动性缄默、尿失禁, EEG 背景为弥漫性 2~3.5 Hz, 与图 2 比较, 慢波频率明显减慢, 波幅降低, 双相或三相波减少

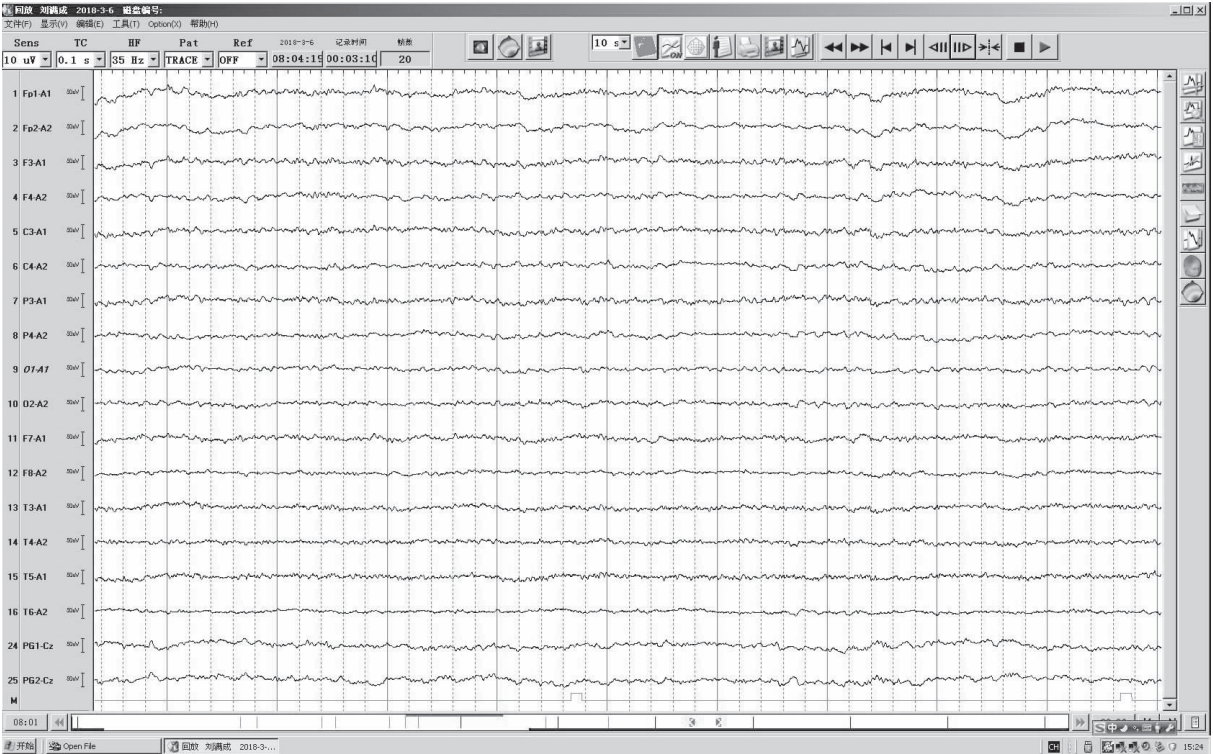


图 4 男, 71 岁, 临床表现为认知功能下降、失眠, EEG 示背景活动为 α 节律下, 额区为低-中波幅 4~7 Hz θ 节律

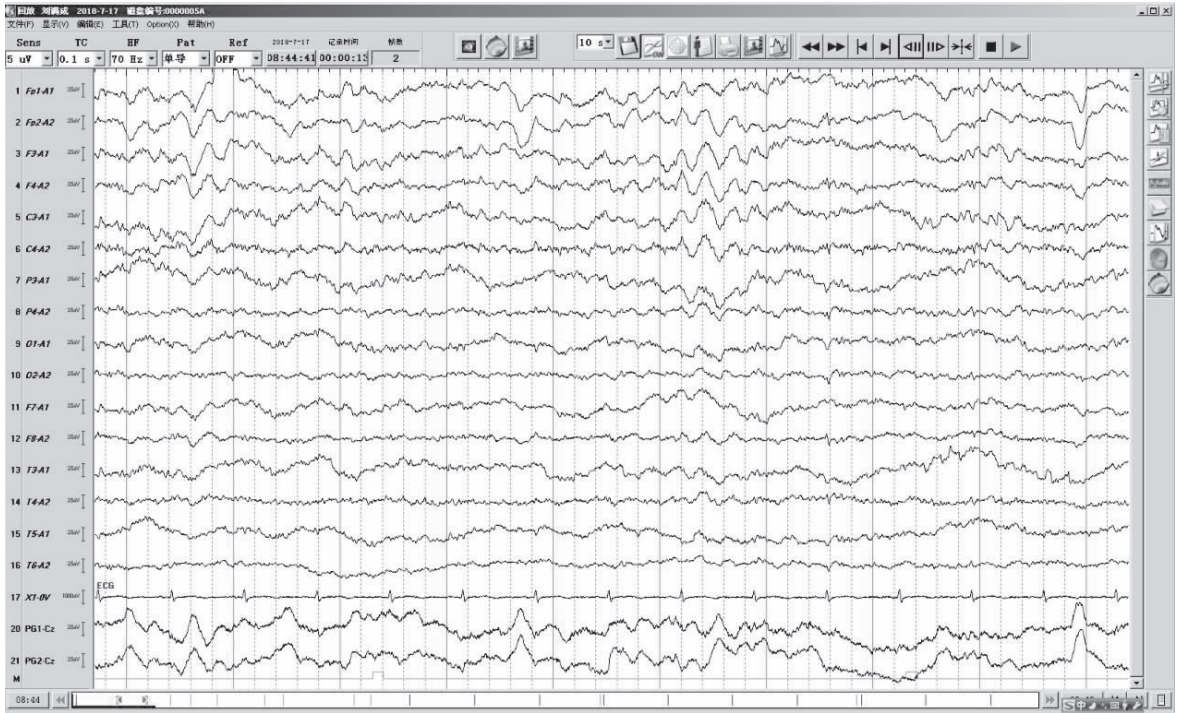


图5 患者4个月临床表现为无动性缄默、小便控制差。EEG和图4比较,背景节律 α 波消失,为弥漫性低-中波幅4~6Hz θ 节律,额区明显

现,如大脑皮质受损表现为进行性痴呆、人格障碍,可伴有失语等;锥体束征、锥体外系表现为肌张力升高、震颤、行走不稳、肌萎缩等,约三分之二患者出现肌阵挛。到疾病晚期则可出现大小便失禁、无动性缄默、昏迷或去皮质强直状态。本组研究对象均高度疑似为散发型,进行性痴呆9例(100%),肌阵挛7例(78%),共济失调6例(67%),锥体外系症状6例(67%),锥体束征4例(44%),精神行为异常3例(33%)。体征方面则包括高级皮层功能障碍、肌张力升高、病理征阳性等。诊断CJD必须把临床表现与辅助检查相结合,参考2009年欧洲磁共振-克雅病联盟推荐标准^[4],本组9例患者均未做活检,根据诊断标准均高度疑似CJD。

颅脑MRI是早期诊断CJD的有效方法,尤其是DWI在CJD的早期诊断中具有重要的临床价值,其敏感性为91%,特异性为95%^[5],比EEG的PSWCs和CSF 14-3-3蛋白更敏感^[6],其特征性的表现为DWI像大脑皮层、尾状核、壳核、丘脑等部位出现异常高信号,本组病例均行颅脑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,但T₂ FLAIR像均未见双侧丘脑高信号,形成独特的高尔夫球征^[7],此特征是鉴别散发型(sCJD)和遗传性(vCJD)的重要依据。因此,MRI

尤其是DWI序列是诊断CJD首选检查项目,并定期随访DWI的变化。

正常神经细胞内含有14-3-3信号蛋白,由于CJD患者神经元大量死亡时会释放出14-3-3蛋白,从而导致CSF中14-3-3蛋白水平升高,因此CSF 14-3-3蛋白阳性对CJD临床确诊有重要意义。Zerr等^[4]发现,CSF 14-3-3对CJD的敏感性为94%,特异性为84%,但本组病例中患者CSF 14-3-3蛋白的阳性率为67%,与上述研究结论不完全一致,可能与样本量较小有关。因CSF 14-3-3蛋白阳性率偏低是否与病程相关尚需进一步研究,故对可疑CJD患者应进行CSF 14-3-3蛋白水平动态监测。

脑电图(EEG)是反映神经元电活动和功能状态的一项检查,是CJD诊断重要标准之一。CJD的EEG异常程度和病程进展有密切关系^[8-9],具体分析如下:(1)病程早期。背景活动解体,进行性慢波活动增多,可出现局限性或一侧性慢波,没有病因诊断特异性;(2)病程中期。广泛性、弥漫性或局灶性的慢波。以 θ 波为主,并混有 δ 活动,随病程进展, δ 波占优势;间隙性节律性 δ 波;可散发或间断出现双相或三相慢波,有时呈不对称或局灶性,随即逐渐演变成典型的双侧广泛同步的PSWCs,时限在100~600 ms,以0.5~2 s间隔重复出现;(3)病程末期。

周期间隔逐渐变长或保持恒定不变,不再受外界因素影响,尖波波幅逐渐减低,发展为在电静息背景上的间断尖波或慢波爆发,并最终变为持续电静息。EEG 特征性的 PSWCs 具有诊断意义,波形和间隔时间典型的周期性波对 CJD 诊断的特异性为 74%~91%,敏感性为 64%~67%,阳性预测值为 93%~95%,阴性预测值为 49%^[10]。本组 9 例患者在发病 2~24 周后行 EEG 检查均异常,7 例临床症状为病程中期或以上,表现为痴呆、共济失调、无动性缄默、震颤等,其中 6 例背景活动在弥漫性 δ 节律基础上出现典型 PSWCs 且均伴有肌阵挛;1 例为弥漫性 δ 节律,临床无肌阵挛。另 2 例分别以头晕和记忆力减退为首发症状的早期患者,EEG 为 α 波节律变慢或背景慢波活动增多。随着病情的进展,1 例在弥漫性慢波的基础上出现 PSWCs 同时临床伴有肌阵挛;另 1 例表现仅为弥漫性额区对称性慢波活动,临床无肌阵挛。由于所有患者确诊后即出院,因此均未随诊到终末阶段的 EEG。本组病例中 PSWCs 出现率为 78%,且和肌阵挛密切相关,与既往临床文献报道大致相符^[11]。但 2 例出现弥漫性慢波患者临床表现均未见肌阵挛,其中 1 例有无动性缄默,这和孙鹤阳等^[8]报道不完全相符,可能和样本量较少有关。Zerr 等^[12]报道,PSWCs 阳性率与 PRNP 基因的多态性有关,主要出现于散发型 CJD 的 MM1 和 MV1 中,VV 亚型中 PSWCs 阳性率仅 4%。PSWCs 是 CJD 重要诊断标准之一,但它也可见于其它疾病如痴呆^[13]和线粒体脑肌病等,因此必须与临床表现相结合才有实际意义。

综上所述,CJD 患者早期临床表现特异性差,应尽早行颅脑 MRI、EEG 和 CSF 检查,并进行动态监测以提高确诊率。EEG 背景活动以弥漫性慢波为主,PSWCs 通常出现在 CJD 中晚期,且可能与肌阵挛有一定的相关性。

参 考 文 献

- [1] 王吉春,陈操,周伟,等. 2012 年克雅氏病监测病例分析[J]. 疾病监测,2014,29(1):9-13.
- [2] 张晓美,周伟,张宝云,等. 中国 2013 年克雅氏病监测网络病例特征分析[J]. 疾病监测,2014,29(4):271-275.
- [3] 石琦,陈操,周伟,等. 2011 年中国克雅氏病监测病例特征分析[J]. 疾病监测,2012,27(12):928-931.
- [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] 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.
- [6] 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(3): 443-449.
- [7] 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.
- [8] 孙鹤阳,刘秀琴,黄颜,等. Creutzfeldt-Jakob 病患者的脑电图特点 [J]. 中华医学杂志, 2003, 83(17): 1510-1512.
- [9] Asai Y, Shimoda M, Sasaki K, et al. Alpha-like activity in terminal stage of Creutzfeldt-Jakob disease [J]. Acta Neurol Scand, 2001, 104(2): 118-122.
- [10] 刘晓燕. 临床脑电图学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 430-431.
- [11] 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.
- [12] Zerr I, Schulz-Schaeffer W, Giese A, et al. Current clinical diagnosis in Creutzfeldt-Jakob disease: identification of uncommon variants [J]. Ann Neurol, 2000, 48(3): 323-329.
- [13] Tschampa HJ, Neu, Amm M, et al. Patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies mistaken for Creutzfeldt-Jakob disease [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001, 71(1): 33-39.

(2019-06-09 收稿)