

Creutzfeldt-Jakob 病 9 例临床、影像学特点及随访

张远锦 张晖 李小刚 郑丹枫 樊东升

100191 北京大学第三医院神经内科(张远锦、张晖、李小刚、樊东升), 病理科(郑丹枫);

100191 北京大学医学部病理系(郑丹枫)

通信作者: 李小刚, Email: xgangli2002@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2021.12.010

【摘要】目的 探讨散发性 Creutzfeldt-Jakob 病(克雅病, sCJD) 的临床表现和影像学特点, 随访生存期, 以期更好地指导临床诊断。**方法** 对北京大学第三医院神经内科 2002 年 1 月至 2020 年 12 月收治的 9 例 sCJD 患者进行回顾性分析。**结果** 患者发病年龄为(62 ± 10) 岁; 最常见的症状包括无动性缄默 7 例(7/9), 肌阵挛发作 6 例(6/9), 反应迟钝 5 例(5/9), 共济失调 4 例(4/9), 精神行为异常、言语混乱 3 例(3/9), 行走不稳 3 例(3/9)。首发症状以反应迟钝, 精神行为异常为主。磁共振弥散加权成像皮层高信号 6 例(6/9), 脑脊液 14-3-3 蛋白 4 例(4/9), 基底节异常高信号 3 例(3/9), 脑电图三相波 1 例(1/9)。中位生存期 4 个月, 24 个月随访生存 2 例(2/9)。**结论** 本研究中, sCJD 中老年发病, 首发症状无特异性, 弥散加权成像皮层、基底节高信号检出率高, 中位生存期较短。

【关键词】 Creutzfeldt-Jakob 病; 精神行为异常; 弥散加权成像; 生存期

Clinical manifestations, imaging features and follow-up of nine patients with Creutzfeldt-Jakob disease

Zhang Yuanjin, Zhang Hui, Li Xiaogang, Zheng Danfeng, Fan Dongsheng
Department of Neurology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China (Zhang YJ, Zhang H, Li XG, Fan DS); Department of Pathology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China (Zheng DF);
Department of Pathology, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China (Zheng DF)
Corresponding author: Li Xiaogang, Email: xgangli2002@163.com

【Abstract】Objective To investigate the clinical and imaging features of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) and to follow up the survival period, in order to guide the clinical early detection of the disease. **Methods** A retrospective analysis of 9 patients with sCJD admitted to the Department of Neurology, Peking University Third Hospital from January 2002 to December 2020 was carried out. **Results** The onset age of the 9 patients was (62 ± 10) years. The most common symptoms were akinetic mutism 7 cases (7/9), myoclonic seizures 6 cases (6/9), slow to response 5 cases (5/9), ataxia 4 cases (4/9), mental behavior disorder and confusion 3 cases (3/9), and walking instability 3 cases (3/9). The first symptoms were mainly sluggish reaction, mental behavior abnormal and confusion. There are six cases(6/9)with cortical ribboning sign on diffusion weighted imaging, positive cerebral spinal fluid 14-3-3 protein 4 cases (4/9), basal ganglion abnormal high signal 3 case (3/9), and electroencephalogram three-phase wave 1 case (1/9). The median survival time was 4 months. In the 24-months follow-up, 2 patients (2/9) survived. **Conclusions** In this study, the majority of patients with sCJD are middle-aged and elderly, and the first symptom is not specific. The occurrence of magnetic resonance diffusion-weight imaging "cortical ribboning sign" and basal ganglion abnormal high signal is frequent. The median survival time was short.

【Key words】 Creutzfeldt-Jakob disease; Mental behavior abnormal; Diffusion-weight imaging; Survival time

Creutzfeldt-Jakob 病(克雅病, CJD) 又称皮质纹状体脊髓变性或亚急性海绵样脑病, 是朊蛋白感染所致的、中枢神经组织空泡变性为主要特征的、快速进展的神经变性病。其发病机制为正常朊蛋白细胞型 PrP(PrP^C) 构象转变, 形成具有致病性异常型 PrP(PrP^{Sc}) 并自我繁殖, 沉积到大脑皮层及皮层下

灰质致 PrP 淀粉样变性, 与朊蛋白基因(PRNP)-129 (蛋氨酸 M 或缬氨酸 V) 突变基因型有关。近年来, 散发性 CJD(sCJD) 逐渐增加, 一方面可能与无症状携带者传染有关^[1], 另一方面是较敏感的诊断更新标准逐渐为临床采用^[2]。sCJD 临床诊断主要是基于临床表现、磁共振成像、脑电图及脑脊液中 14-3-3

蛋白检测结果,传统的诊断依据多表现在疾病后期,疾病早期诊断偶尔又存在疑问。为早期识别CJD,现将我院收治的9例sCJD患者的临床和随访报道如下。

一、研究对象

本组9例sCJD患者于2002年1月至2020年12月在北京大学第三医院神经内科、急诊科、感染科住院治疗,发病年龄为(62±10岁);男5例,女4例;急性起病3例,亚急性起病5例,慢性起病1例;发病至就诊时间平均1.8月;无手术和脑外伤病史,无家族史。研究获北京大学第三医院伦理委员会审批[批号:(2020)医伦审第(273-02)号]。

二、结果

1.临床表现:5例(5/9)表现为反应迟钝,3例(3/9)精神行为异常、言语混乱,3例(3/9)行走不稳,2例(2/9)头晕,1例(1/9)声音变调,1例(1/9)肢体不自主抖动,1例(1/9)进行性记忆力减退,6例(6/9)肌阵挛发作,4例(4/9)共济失调,7例(7/9)无动性缄默。9例sCJD的人口学、临床资料、影像学特点和生存期随访见表1。

2.实验室检查:8例患者腰椎穿刺检查显示,脑脊液压力、常规、生化均正常,4例脑脊液14-3-3蛋白阳性,1例(病例4)血PRNP基因c.305C>T杂合突变^[3](家系验证其姐阴性)。

3.动态脑电图检查:5例脑电图异常慢波,1例可见典型周期性发作的多导联同步高波幅三相尖慢波,周期间隔0.5~2.0s。脑电图三相波见图1。

4.影像学检查:3例(3/9)头颅磁共振成像不同程度地出现弥漫性脑萎缩,6例磁共振弥散加权成像额顶枕叶皮层高信号“皮质带征”,3例双侧基底节高信号,1例无明显异常改变。弥散加权成像异常见图2。

5.病理检查:1例行尸检,病理见蛛网膜下腔血管扩张充盈;脑实质血管扩张,周围间隙增宽;大脑

灰质变薄,神经细胞数量减少,部分区域6层结构不甚清晰;神经细胞胞体及突起部位可见空泡变性,局灶间质可见海绵状空泡形成;白质大片层状脱髓鞘改变,星形胶质细胞增生,部分区域轻度空泡样改变;病变弥漫分布累及大脑各叶、基底节各核团、脑干及小脑,病灶严重程度不一;橄榄核部分神经细胞内可见脂性包涵体;脑实质内小血管轻度增生;小脑皮层颗粒细胞明显减少,蒲肯野细胞变性;中脑黑质神经细胞轻度减少;桥脑局灶脱髓鞘;脊髓神经细胞减少,白质疏松,侧索颜色变淡、脱髓鞘,脊髓各段病变严重程度不一,病变以颈段为著;局灶淀粉样小体形成;未见脑出血、脑肿瘤。(1)特殊检查:①特殊染色:坚牢蓝(脑颞叶、额叶、胼胝体+尾状核、小脑、脊髓C3)白质片状脱髓鞘,糖原染色/淀粉酶消化法(PAS/D-PAS)示脑颞叶、小脑未见病原体,刚果红示海马(-)。②免疫组化:神经纤维丝蛋白(NF)示脑颞叶、额叶、小脑、脊髓C3神经元及突起(+),显示神经细胞减少及部分轴突断裂;泛素(Ubiquitin)、Tau蛋白(-)提示未见神经元内特殊包涵体形成;淀粉样物质(Amyloid)A(-);胶原纤维酸性蛋白(GFAP)示脑颞叶、额叶、小脑、脊髓C3中胶质细胞弥漫性增生;KP-1示脑颞叶、额叶、小脑显示脱髓鞘区吞噬细胞增生;淋巴细胞常见抗原(LCA):脑颞叶、额叶(少量+)。③病毒学相关检测(中国疾病预防控制中心病毒病预防控制所朊病毒病室检测):PrPSc蛋白免疫组化染色(石蜡切片标本)示额、顶叶基底节平面、海马、小脑(+).(2)PrPSc蛋白免疫印迹方法检测(脑组织冻存标本):额、顶叶基底节平面、海马、小脑(-).(3)病理诊断:Creutzfeldt-Jakob病,全脑型。病理改变见图3~5(见本期封三)。

6.治疗:本病暂时无有效的治疗方法,以对症支持治疗护理为主。对症治疗包括治疗精神症状的低效神经抑制剂喹硫平和胆碱酯酶抑制剂,治疗肌

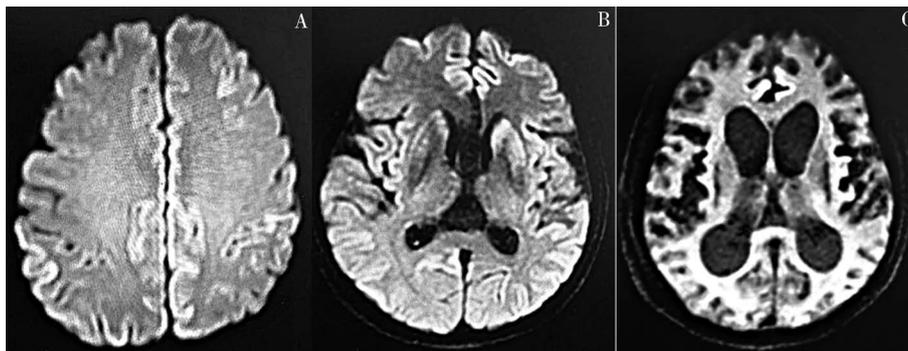
表1 9例克雅病患者人口学、临床资料、影像学 and 生存期

编号	性别	首发症状	发病年龄(岁)	发病时间(d)	肌阵挛	皮质带征	基底节异常信号	脑电图三相波	脑脊液14-3-3蛋白	生存期(月)
1	女	记忆减退,反应迟钝	78	60	+	+	-	/	+	4
2	男	头晕、反应迟钝、言语混乱	59	14	-	-	+	/	+	2
3	女	头晕、行走不稳	61	56	+	-	+	+	-	24
4	男	行走不稳	47	183	-	-	-	/	/	生存
5	男	反应迟钝、肢体无力	57	28	+	+	-	-	-	2
6	女	言语混乱	70	7	+	+	-	-	+	生存
7	男	行走不稳、复视、反应迟钝	67	7	+	+	-	-	+	5
8	男	反应迟钝	50	28	-	+	-	-	-	2
9	女	言语混乱,肢体抖动	68	84	+	+	+	/	-	24

注: + 患者具备此临床表现、影像学特征或检验结果阳性; - 患者不具备此临床表现、影像学特征或检验结果阴性



图1 克雅病患者周期性尖锐复合波(三相波)发放与肌阵挛样抽动同步发生



注: A 顶叶皮质高信号; B 基底节高信号; C 额枕叶高信号和脑萎缩

图2 克雅病患者磁共振弥散加权成像

阵挛的苯二氮草类药物(如氯硝西泮)以及某些抗癫痫药物(如左乙拉西坦和丙戊酸盐),避免短效苯二氮草类如阿普唑仑,抗焦虑和抑郁的5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)、5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRI)、米氮平和苯二氮草类^[4]。

7. 随访: 中位生存期4个月。3例患者无动性缄默出院, 5例1年内死亡, 随访幸存者均加重至卧床。

讨论 本研究中, 1例确诊sCJD, 7例临床诊断sCJD, 1例疑似sCJD; 首发症状以反应迟钝、精神行为异常为主, 头晕、行走不稳也很常见, 提示临床医生应重视未出现快速进展痴呆者的早期症状观察和

神经检查。临床中, CJD的诊断多采用原国家卫生计生委WS/T562-2017标准、2009年Zerr诊断标准^[2]。美国疾病预防控制中心将PRNP基因突变作为诊断标准之一^[5]。最近的研究表明, 核磁弥散加权成像结合基因检测有利于诊断的准确性^[6]。本组患者中, 8例磁共振成像异常, 病程中出现不同程度的痴呆症状; 病例4检出PRNP基因杂合突变, 症状以小脑症状、情绪低落为著, 无肌阵挛和精神行为异常, 均符合sCJD诊断。虽然神经病理学检查是金标准, 通常无需脑活检, 但病理对确诊、明确类型非常重要, 主要组织学特征为海绵样改变, 不伴炎症的神经元

丢失(尤其是皮质Ⅲ-V层)以及异常朊蛋白蓄积。本研究病例3符合sCJD的典型神经病理改变,即脑叶和小脑海绵状空泡样变、神经元缺失和星形胶质细胞增多,PrPSC免疫组化染色阳性,诊断明确。

CJD首先由Creutzfeldt和Jakob作为痴呆性疾病报道,是人类最常见的朊蛋白病,但很罕见,绝大多数为散发性(8.5%~95.0%)^[4]。其通常发生在中年后期,具有临床异质性,临床表现为快速进展痴呆(常伴行为异常)和肌阵挛,注意力、记忆和判断力损害,情感淡漠、抑郁、欣快、情绪不稳定、焦虑、睡眠障碍(嗜睡、失眠)常见^[7],而神经精神症状可快速恶化,症状发作后1年内死亡^[8]。其他少见临床表现包括听觉障碍、癫痫、假性球麻痹、孤立性不自主运动(肌张力障碍、肌阵挛、舞蹈病、眼睑痉挛)、中风模拟病、孤立性失语症和视神经病变^[9]。基于脑区的多种局灶神经功能障碍亚型被界定,如以视觉特征为主的Heidenhain变异型、以小脑特征为主的Brownell-Oppenheimer变异型、以丘脑特征为主的Stern变异型和以纹状体特征为主的类型^[10]。根据发病形式,CJD可分为sCJD、遗传性CJD(genetic CJD, gCJD)、医源性CJD(iatrogenic, iCJD)和变异型CJD(variant CJD, vCJD)4种类型。其家族性属常染色体显性遗传,与PrP基因突变相关;医源性或获得性主要是医疗污染引起,发生在使用尸体来源的垂体激素、硬脑膜移植操作后。vCJD与食用牛海绵状脑病污染的生物制品有关。

磁共振弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)、磁共振成像液体衰减反转恢复序列(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)和T2加权像示大脑皮层、纹状体、尾状核头、壳核高信号,是sCJD患者最常见的磁共振成像表现。额上回、顶上小叶、扣带回及岛叶皮层受累尤其常见,呈现皮质带征(cortical ribboning),孤立性边缘受累罕见,且中央沟周围皮层通常不受累^[11]。DWI是检测CJD相关病变最敏感的磁共振成像序列,尤其是对于皮质和纹状体的改变。扩散减少(即水分子弥散下降,在DWI上表现为高信号)与海绵状改变或神经毡空泡化区域有关^[12]。

鉴别诊断中,应考虑到感染性(单纯疱疹病毒脑炎:颞叶DWI高信号、血性脑脊液、病毒PCR阳性)、自身免疫性(NMDAR、VGKC、Caspr2、CV2自身免疫性脑炎、Hashimoto脑炎,特异性抗体有助于诊断)、代谢性(Wernicke脑病、酒精中毒脑病、低血糖脑病、缺血缺氧脑病)、金属毒物中毒和其他神经变性病如神经细胞核内微小包涵体病^[13]。注重CJD早期发现识别诊断有助于临床估计预后,本病目前尚无有效

特殊治疗,以支持和对症治疗为主。随访发现,CJD为致命性疾病,中位病程1个月,中位生存期个月。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思与设计为张远锦、李小刚,数据搜集、数据整理、数据分析、数据解释、绘制图表为张远锦、郑丹枫,论文撰写、文献调研与整理为张远锦,论文修订为李小刚、张晖、樊东升,提供案例为张远锦、张晖

参 考 文 献

- [1] Uttley L, Carroll C, Wong R, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation[J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(1): e2-e10. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30615-2.
- [2] 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. DOI: 10.1093/brain/awp191.
- [3] Hsiao K, Baker HF, Crow TJ, et al. Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann-Sträussler syndrome[J]. *Nature*, 1989, 338(6213): 342-345. DOI: 10.1038/338342a0.
- [4] Zafar S, Noor A, Zerr I. Therapies for prion diseases[J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 165: 47-58. DOI: 10.1016/B978-0-444-64012-3.00004-6.
- [5] Centers for Disease Control and Prevention. CDC's Diagnostic Criteria for Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD), 2018 [EB/OL]. (2018-08-15). <https://www.cdc.gov/prions/cjd/diagnostic-criteria.html>.
- [6] Bizzi A, Pascuzzo R, Blevins J, et al. Subtype diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with diffusion magnetic resonance imaging[J]. *Ann Neurol*, 2021, 89(3): 560-572. DOI: 10.1002/ana.25983.
- [7] Krasnianski A, Bohling GT, Harden M, et al. Psychiatric symptoms in patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Germany[J]. *J Clin Psychiatry*, 2015, 76(9): 1209-1215. DOI: 10.4088/JCP.13m08915.
- [8] Appleby BS, Yobs DR. Symptomatic treatment, care, and support of CJD patients[J]. *Handb Clin Neurol*, 2018, 153: 399-408. DOI: 10.1016/B978-0-444-63945-5.00021-0.
- [9] Baiardi S, Capellari S, Bartoletti Stella A, et al. Unusual clinical presentations challenging the early clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 64(4): 1051-1065. DOI: 10.3233/JAD-180123.
- [10] Appleby BS, Appleby KK, Crain BJ, et al. Characteristics of established and proposed sporadic Creutzfeldt-Jakob disease variants[J]. *Arch Neurol*, 2009, 66(2): 208-215. DOI: 10.1001/archneurol.2008.533.
- [11] Eisenmenger L, Porter MC, Carswell CJ, et al. Evolution of diffusion-weighted magnetic resonance imaging signal abnormality in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, with histopathological correlation[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(1): 76-84. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.3159.
- [12] Manners DN, Parchi P, Tonon C, et al. Pathologic correlates of diffusion MRI changes in Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *Neurology*, 2009, 72(16): 1425-1431. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181a18846.
- [13] Mead S, Rudge P. CJD mimics and chameleons[J]. *Pract Neurol*, 2017, 17: 113-121. DOI: 10.1136/practneurol-2016-001571.

(收稿日期: 2021-06-09)

(本文编辑: 赵金鑫)