

散发型克-雅病影像学特点与临床症状分析

高岩 张威 冯娟 韩顺昌

【摘要】 散发型克-雅病患者共计 5 例,临床主要表现为快速进展性痴呆,发病时间 1~4 个月。其中 2 例脑电图呈现特征性周期性同步放电,4 例脑脊液 14-3-3 蛋白检测阳性。MRI 扩散加权成像均显示皮质或基底节对称性或非对称性“彩带”样高信号,提示扩散加权成像对克-雅病的诊断敏感且具有特异性,可作为临床首选检查方法。

【关键词】 克-亚综合征; 磁共振成像,弥散

Imaging and clinical characteristics of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease

GAO Yan, ZHANG Wei, FENG Juan, HAN Shun-chang

Department of Neurology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, Liaoning, China

Corresponding author: FENG Juan (Email: fengjuan99@hotmail.com)

【Abstract】 Five patients with sporadic Creutzfeldt - Jakob disease (sCJD) presented rapidly progressive dementia which were subacute onset from 1 to 4 months. Among these cases, periodic synchronous discharge (PSD) of electroencephalography (EEG) was seen in 2 patients. Besides, 4 patients obtained positive results in cerebrospinal fluid (CSF) analysis for 14 - 3 - 3 protein. The cranial MRI examination showed symmetrical or asymmetrical colored-ribbon-shaped high signals in cerebral cortex or basal ganglia by diffusion weighted imaging (DWI), suggesting that DWI had high sensitivity and specificity for the diagnosis of sCJD as a preferred method in the clinical examination of sCJD.

【Key words】 Creutzfeldt-Jakob syndrome; Diffusion magnetic resonance imaging

克-雅病(CJD)是人类最常见的朊蛋白病,主要累及皮质、基底节和脊髓,故亦称为皮质-纹状体-脊髓变性(corticostriatal-spinal degeneration)疾病。共分为 4 种类型,即散发型、遗传型或家族型、医源型和变异型,其中散发型克-雅病(sCJD)所占比例最高。以往认为,散发型克-雅病为临床罕见类型,发病率不足百万分之一,但随着对其认识的提高和临床诊断技术的不断进步,发病率近年呈逐渐升高之趋势^[1-2]。目前对于散发型克-雅病的诊断仍沿用 1998 年世界卫生组织提出的诊断标准^[3],明确诊断仍依赖于脑组织活检或尸体解剖。由于许多患者无法接受脑组织活检,造成生前明确诊断困难。散发型病例的临床诊断主要依据三主征,即快速进展性痴呆(RPD)、肌阵挛发作及脑电图出现特征性周

期性同步放电(PSD),但是临床上同时出现三主征的患者并不多见,因此容易漏诊。近年来,随着神经影像学诊断技术的发展,尤其是磁共振成像技术在诊断中枢神经系统疾病中的应用,对于在患者生前明确诊断散发型克-雅病提供了极大的帮助。现对 2011 年 5 月-2012 年 5 月中国医科大学附属盛京医院第一神经内科收治的 5 例临床明确诊断的散发型克-雅病患者的临床表现及影像学资料进行回顾分析,并探讨其临床及影像学表现特点,以提高对该病的认识。

临床资料

一、一般资料

5 例患者均为我院住院患者,其中男性 1 例,女性 4 例;年龄 45~75 岁,平均 62.20 岁;病程 1~4 个月,平均 2.06 个月。其中 3 例已死亡,自发病至死亡时间分别为 4、7、8 个月,其余 2 例病程为 6 和 9 个月。根据世界卫生组织明确诊断标准^[3],其中 4 例

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.04.016

作者单位:110004 沈阳,中国医科大学附属盛京医院第一神经内科

通讯作者:冯娟(Email:fengjuan99@hotmail.com)

患者诊断为很可能的、1 例患者诊断为可能的散发型克-雅病。所有患者均为亚急性发病,病程中逐渐出现认知功能受损,包括记忆力、定向力、计算力及人格改变,表现为快速进展性痴呆,其中 1 例就诊时即已进展为无动性缄默。其他伴随或合并症状主要包括肌阵挛(2 例)、视野缺损和视力减退(3 例)、共济失调或行走不稳小脑症状(3 例),以及不同程度的锥体外系症状(2 例),例如肌张力增高、运动迟缓,或锥体束受累症状(3 例)。所有患者均无神经外科手术史、无应用人生长激素类药物史,无家族遗传史。

二、实验室及各项辅助检查

所有患者入院后均接受血尿便常规、肝肾功试验、甲状腺功能试验、肿瘤标志物、类风湿因子系列及血清维生素 B₁₂ 等项实验室检查,同时进行胸部 X 线或肺部 CT、肝胆脾彩色超声、泌尿系统彩色超声等检查,以排除严重内科疾病、肿瘤性疾病及类风湿等自身免疫系统疾病。

1. 脑脊液检查 本组有 4 例患者行腰椎穿刺脑脊液检查,其中脑脊液化合物和细胞计数于正常值范围,但 14-3-3 蛋白检测均呈阳性反应。2 例合并低颅压患者,入院后虽经补液等对症治疗,但症状无改善。

2. 影像学检查 (1)一般检查:胸部 X 线、肺部 CT、肝胆脾彩色超声及泌尿系统彩色超声等项检查均无异常发现,可排除其他严重内科疾病、肿瘤性疾病或类风湿等自身免疫系统疾病。(2)脑电图检查:4 例接受脑电图检查的患者中 2 例显示周期性同步放电,表现为三相波或多相尖波(图 1)。(3)头部影像学检查:所有患者入院后均行头部影像学检查,CT 扫描无异常发现;而头部 MRI 扩散加权成像(DWI)显示,皮质“彩带”样高信号,其中 4 例呈对称性、1 例不对称,2 例 DWI 可见尾状核区对称性高信号,部分 DWI 高信号区域 T₁WI、T₂WI 和液体衰减反转恢复序列(FLAIR)显示不明显(图 2,3)。

讨 论

散发型克-雅病为克-雅病临床较为常见的类型,约占总病例数的 85%~90%^[4]。本组 5 例患者均为临床诊断散发型病例。目前对于此种类型病例的生前临床诊断仍依赖于典型症状与体征、脑电图及脑脊液 14-3-3 蛋白等辅助检查,生前多难明确诊断。其典型症状可见快速进展性痴呆,本组 5 例患

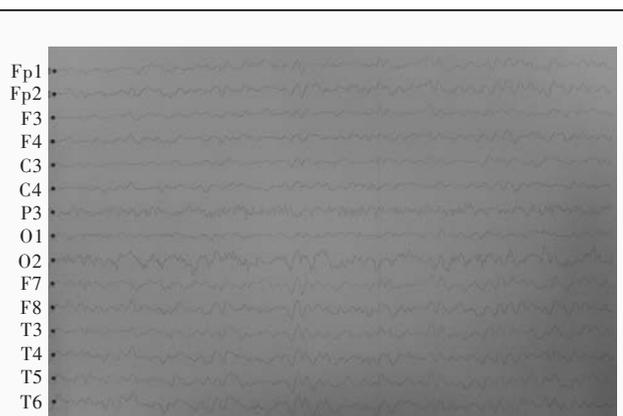


图 1 脑电图扫描显示,清醒状态下双侧枕区中至高波幅、多量 4~6 Hz θ 波及多量 2~3 Hz δ 波

Figure 1 EEG showed that under waking state mickle θ wave (4~6 Hz) and δ wave (2~3 Hz) of medium-to-high amplitude could be seen in bilateral occipital region.

者均于发病 1~4 个月出现明显的进展性痴呆症状,其中 1 例就诊时即已进展为无动性缄默。临床主要表现为记忆力、计算力、定向力等认知功能的不同程度混合受损,严重者可以出现幻觉甚至人格改变,本组 5 例患者分别表现为记忆力减退(4 例)、定向力下降(3 例)、计算力下降(4 例)、幻觉和人格改变(1 例)。Josephs 等^[5]22 例对因痴呆发病并于 4 年内死亡、组织学明确诊断的患者进行分析,结果显示,8 例为散发型病例,约占 36.36%,其余病例合并运动神经元病性额颞叶变性(FTLD, 5 例)、进行性核上性麻痹(PSP, 4 例)、路易体痴呆(DLB, 3 例)和阿尔茨海默病(AD, 2 例);在所有表现有快速进展性痴呆的患者中,以散发型所占比例最高,且明确诊断为散发型克-雅病的患者均于发病 12 个月内死亡。由此可见,对于出现快速进展性痴呆症状,并于发病后 12 个月内死亡的患者,以散发型克-雅病的可能性最大,若发病 12 个月后仍未死亡者则为非散发型克-雅病可能性更大。

散发型克-雅病的另一特征性症状为全身肌阵挛发作,据李硕等^[6]报告,约 52% 的散发型克-雅病患者合并有肌阵挛发作。本组有 2 例患者合并肌阵挛发作,出现率略低于李硕等^[6]的结果,考虑与观察时间短,症状未全部表现有关。此外,病程中尚可出现视觉症状、锥体系或锥体外系症状、小脑症状、无动性缄默。一般而言,极少有患者所有典型症状共存,仅有约 40% 的患者在疾病全过程中出现,因此单纯依靠临床症状诊断散发型克-雅病比较困难,尤其是早期患者^[7]。

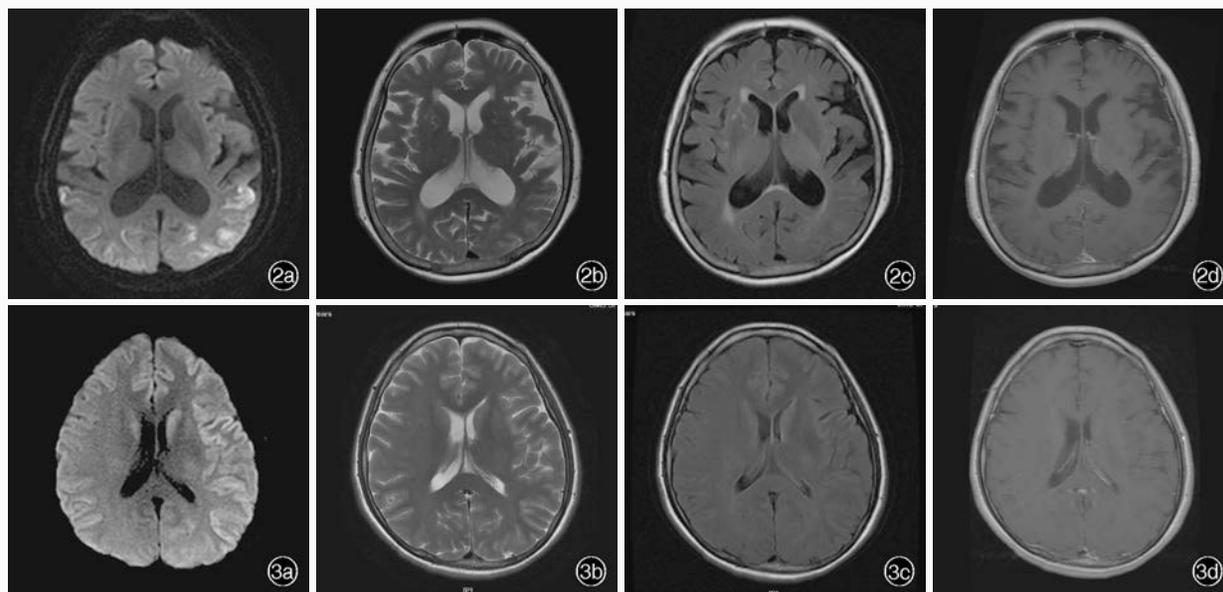


图 2 女性患者, 75 岁。主因智力减退 1 个月, 于 2012 年 2 月 7 日入院。临床诊断: 很可能的散发型克-雅病 2a 横断面 DWI 成像可见双侧顶枕叶对称性“彩带”样高信号 2b 横断面 T₂WI 序列显示双侧顶枕叶对称性稍高信号, 但不似 DWI 成像明显 2c 横断面 FLAIR 序列显示 DWI 高信号区域无明显异常 2d 横断面增强 T₁WI 扫描病灶未见明显强化效应 **图 3** 女性患者, 45 岁。主因智力减退 2 个月, 加重伴行走不稳 1 个月, 于 2011 年 5 月 20 日入院。临床诊断: 很可能的散发型克-雅病 3a 横断面 DWI 成像可见双侧额顶叶、尾状核对称高信号 3b 横断面 T₂WI 序列显示 DWI 高信号位置尾状核长 T₂ 信号, 但额顶叶未见长 T₂ 信号 3c 横断面 FLAIR 序列显示 DWI 高信号位置尾状核稍高信号, 但额顶叶未见高信号 3d 横断面增强 DWI 显示高信号位置无明显强化效应

Figure 2 A 75-year-old female patient was admitted for hypophrenia for 1 month on 7th February, 2012. Clinical diagnosis was probable sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Axial DWI showed symmetrical colored-ribbon-shaped hyperintense in bilateral occipital and parietal lobes (Panel 2a). Axial T₂WI showed symmetrical slight hyperintense in bilateral occipital and parietal lobes, which was less obvious than that in DWI (Panel 2b). In the same position showing hyperintense in DWI in Panel 2a, axial FLAIR showed no hyperintense (Panel 2c). In the same position showing hyperintense in DWI in Panel 2a, contrast-enhanced axial T₁WI showed no strengthening effect (Panel 2d). **Figure 3** A 45-year-old female patient was admitted for worsening hypophrenia for 2 months and unsteady walking for 1 month on 20th May, 2011. Clinical diagnosis was probable sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Axial DWI showed symmetrical hyperintense in bilateral frontal, parietal lobes and caudate nucleus (Panel 3a). In the same position showing hyperintense in DWI in Panel 3a, axial T₂WI showed hyperintense in caudate nucleus, but no hyperintense in frontal and parietal lobes (Panel 3b). In the same position showing hyperintense in DWI in Panel 3a, axial FLAIR showed slight hyperintense in caudate nucleus, but no hyperintense in frontal and parietal lobes (Panel 3c). Axial contrast-enhanced DWI showed no strengthening effect in the same position (Panel 3d).

散发型克-雅病患者脑电图出现周期性同步放电和脑脊液 14-3-3 蛋白呈阳性反应具有特征性。早期脑电图主要表现为局部或弥漫性慢波, 无特异性; 随着病情进展, 至中晚期尤其是合并肌阵挛发作, 约 2/3 患者脑电图最终可出现 1~2 Hz 的周期性三相波或多相尖波放电; 发作波多为高波幅尖波和棘波, 平均波幅 100 μ V, 本组有 2 例患者出现周期性三相波或多相尖波放电、1 例出现弥漫性慢波, 发生率略低于国外文献报道, 考虑与部分患者尚处于疾病早期或脑电图描记频次有关, 病程中多次描记脑电图可增加阳性检出率^[8]。脑脊液 14-3-3 蛋白检测对于诊断有重要价值, 据 Zerr 等^[9]报告, 脑脊液 14-3-3 蛋白阳性检出率在确定的病例中达 95.40%, 在很可能的患者中也达 92.80%。本组有 4 例患者进行了脑脊液 14-3-3 蛋白检测, 均呈阳性反应, 与文

献报道结果基本一致。

近年来, MRI 尤其是 DWI 在散发型克-雅病诊断中的作用日益受到关注。目前认为, DWI 对该病早期诊断有重要意义, 若对照脑电图及脑脊液 14-3-3 蛋白检查则更为敏感^[10-11]。典型的 MRI 影像表现为 DWI 皮质脑组织对称性或非对称性“彩带”样高信号影, 以及尾状核或壳核高信号, 以对称性病灶更多见。根据 Shiga 等^[10]的观察, DWI 诊断灵敏度为 92.30%、特异度 93.80%, 比脑电图、脑脊液 14-3-3 蛋白和神经元特异性烯醇化酶(NSE)更为敏感。大多数患者 MRI 提示散发型克-雅病早于脑电图的周期性变化, 即使脑脊液 14-3-3 蛋白阴性者也可在 DWI 影像中发现异常。Tschampa 等^[11]进行的一项多中心临床试验共 3 所医疗中心参与, 纳入 442 例患者的 MRI 资料, 在隐藏临床资料的情况下对 MRI 检查

结果进行分析,其结果显示,MRI 诊断散发型克-雅病的灵敏度分别为 59.70%、58.30%和 70.80%,而特异度为 84.20%、89.50%和 81.60%,提示 MRI 对诊断该病具有重要价值,且高于脑电图。Vitali 等^[12]对 90 例表现有快速进展性痴呆的患者进行 DWI 扫描,其中非朊蛋白病病例 29 例、散发型克-雅病 48 例、家族型克-雅病 6 例、家族性致死性失眠症(FFI)7 例。结果发现,散发型克-雅病患者 DWI 异常显著高于其他疾病,诊断灵敏度和特异度分别达到 96%和 93%。关于散发型克-雅病产生 DWI 高信号的机制尚不十分清楚,推测可能为神经元海绵状变性过程中细胞间空隙减少,造成水分子扩散受限;也可能是疏水性朊蛋白淀粉样沉积限制了水分子的自由扩散^[13]。DWI 高信号在病程早期即可出现,但并不伴随疾病的全过程。Ukisu 等^[14]对 MRI 在病程中的变化进行观察,发现早期 DWI 即可出现高信号,而 T₂WI 和 FLAIR 序列可以正常;疾病中期 DWI 高信号范围可进一步扩大;但进入疾病晚期时,一般于发病 4~8 个月后,伴随脑萎缩出现某些部位的“彩带”样 DWI 高信号会逐渐消失,尤其是皮质区域更容易消失。此外,DWI 异常高信号分布部位与疾病生存期有关,Kim 等^[15]经研究发现,基底节和皮质同时出现 DWI 高信号的患者平均生存期为 6.80 个月,而单纯皮质高信号患者平均生存期是 16 个月,预后优于前者。本组凡累及基底节者,其临床表现均重于未累及者,与上述文献报道相符。

综上所述,散发型克-雅病的典型临床表现为快速进展性痴呆,可伴锥体外系、小脑共济失调、视觉视野缺损、无动性缄默、肌阵挛发作等症状,但这些症状与体征共存者少见;而既往研究推荐的脑电图诊断敏感性和特异性较低;脑脊液 14-3-3 蛋白检测由于尚未在大多数医疗单位推广应用而未能发挥其应有的临床诊断价值;散发型克-雅病明确诊断仍有赖于脑组织活检,但不易被患者接受。而 MRI 检查,尤其是 DWI 检查发现皮质脑组织对称性或非对称性“彩带”样高信号影,以及尾状核或壳核高信号对临床诊断散发型克-雅病具有较高敏感性和特异性,目前被认为是临床首选检查方法。

参 考 文 献

- [1] Pearce JM. Jakob-Creutzfeldt disease. *Eur Neurol*, 2004, 52:129-131.
- [2] Geschwind MD, Haman A, Miller BL. Rapidly progressive dementia. *Neurol Clin*, 2007, 25:783-807.
- [3] World Health Organization. Global surveillance, diagnosis, and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies: report of a WHO consultation. Geneva, Switzerland. WHO: 1998.
- [4] Qiao SS, Li JM. The research progress of prion diseases. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2011, 11:513-517. [乔杉杉, 李继梅. 朊蛋白病研究进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2011, 11:513-517.]
- [5] Josephs KA, Ahlskog JE, Parisi JE, Boeve BF, Crum BA, Giannini C, Petersen RC. Rapidly progressive neurodegenerative dementias. *Arch Neurol*, 2009, 66:201-207.
- [6] Li S, Zhao JX, Lin SH, Nan SJ, Jiang XM, Song XN. Clinical analysis of 23 cases with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nao Yu Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2007, 15:1-3. [李硕, 赵节绪, 林世和, 南善姬, 江新梅, 宋晓南. 散发性 Creutzfeldt-Jakob 病 23 例临床分析. *脑与神经疾病杂志*, 2007, 15:1-3.]
- [7] Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P, Poser S, Rojiani A, Streichemberger N, Julien J, Vital C, Ghetti B, Gambetti P, Kretzschmar H. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol*, 1999, 46:224-233.
- [8] Liu WY, Wu YW, Wang XY, Ding JQ, Chen SD. Study on clinical features in general paresis of insane, HIV-associated dementia and Creutzfeldt-Jakob disease behaved as dementia. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2012, 12:342-348. [刘文彦, 吴逸雯, 王信义, 丁健青, 陈生弟. 以痴呆为主要表现的麻痹性痴呆、HIV 相关性痴呆和克-雅病的临床特征分析. *中国现代神经疾病杂志*, 2012, 12:342-348.]
- [9] Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, Otto M, Poser S, Wiltfang J, Windl O, Kretzschmar HA, Weber T. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*, 1998, 43:32-40.
- [10] Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, Fukushima R, Shibuya S, Sato Y, Konno H, Doh-ura K, Mugikura S, Tamura H, Higano S, Takahashi S, Itoyama Y. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*, 2004, 63:443-449.
- [11] Tschampa HJ, Kallenberg K, Urbach H, Meissner B, Nicolay C, Kretzschmar HA, Knauth M, Zerr I. MRI in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a study on inter-observer agreement. *Brain*, 2005, 128(Pt 9):2026-2033.
- [12] Vitali P, Maccagnano E, Caverzasi E, Henry RG, Haman A, Torres-Chae C, Johnson DY, Miller BL, Geschwind MD. Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. *Neurology*, 2011, 76:1711-1719.
- [13] Bahn MM, Parchi P. Abnormal diffusion-weighted magnetic resonance images in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*, 1999, 56:577-583.
- [14] Ukisu R, Kushihashi T, Kitano T, Fujisawa H, Takenaka H, Ohgiya Y, Gokan T, Munekata H. Serial diffusion-weighted MRI of Creutzfeldt-Jakob disease. *AJR Am J Roentgenol*, 2005, 184:560-566.
- [15] Kim JH, Choi BS, Jung C, Chang Y, Kim S. Diffusion-weighted imaging and magnetic resonance spectroscopy of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: correlation with clinical course. *Neuroradiology*, 2011, 53:939-945.

(收稿日期:2013-01-24)