

[文章编号] 1000-2200(2008)02-0155-03

· 临床医学 ·

Creutzfeldt-Jakob 病的临床诊断(附 2 例报道)

许 力¹, 陈齐鸣¹, 韦道祥¹, 刘晓林¹, 吴守伟², 胡明洁²

[摘要]目的:探讨 Creutzfeldt-Jakob 病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)临床早期诊断方法。方法:对 2 例 CJD 病患者的临床表现、影像学特点、脑电图改变等资料进行回顾性分析和总结。结果:2 例均符合国人 CJD 临床特点。弥散加权成像(DWI)能检测出特征性病灶,较目前 WHO 的 CJD 诊断方法更具敏感性。结论:提高临床医师对本病临床特征性的认识,可以尽早作出正确诊断,减少医源性传播;作为无创性检查的 DWI 在 CJD 诊断方法中最具敏感性,临床诊断标准中应考虑 DWI 检查的列入。

[关键词] Creutzfeldt-Jakob 病;磁共振成像;诊断,鉴别

[中国图书资料分类法分类号] R 442.8 **[文献标识码]** A

Clinic diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: Report of 2 cases

XU Li¹, CHEN Qi-ming¹, WEI Dao-xiang¹, LIU Xiao-lin¹, WU Shou-wei², HU Ming-jie²

(1. Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004;

2. Department of Genetics, Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233030, China)

[Abstract] Objective: To investigate the early clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). Methods: The clinical manifestation, electroencephalogram (EEG) and imaging data of two cases of CJD were analyzed retrospectively. Results: There were special clinical characteristics of CJD in Chinese. The characteristic lesions were detected by diffusion-weighted imaging (DWI) in both of the two cases. DWI was more sensitive than the current clinical diagnosis method suggested by WHO. Conclusions: Recognition of the clinical characteristics of CJD in Chinese is helpful to early and correct diagnosis of the disease and can reduce the iatrogenic transmission. DWI, a non-invasive diagnostic method, is the most sensitive test for the early diagnosis of CJD and consideration should be given to its inclusion in the clinical diagnostic criteria of CJD.

[Key words] Creutzfeldt-Jakob disease; magnetic resonance; diagnosis, differential

克罗伊茨费尔特-雅各布病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)是发生在人类由朊蛋白引起的以海绵样变性为病理特征的一组中枢神经系统变性疾病,又名痉挛性假性硬化,它与脑细胞朊蛋白(PrP^c)的异常型(PrP^{sc})在神经细胞增殖积聚有关。目前国内报道较少,现将我科收治 2 例作一报道。

1 临床资料

例 1 女,57 岁,教师。因渐进性视力减退、精神异常、手抖、意识不清 3 个月入院。3 个月前逐渐出现视力和记忆力减退,言语不清、缓慢、重复,精神异常,伴幻觉,于当地医院拟诊癔病予相关治疗无效且加重,后渐出现运动不能,四肢抖动,多于声音刺激后出现,牙关紧闭,言语不能。进而渐发展至意识不清及大小便失禁。体检:缄默不语,牙关紧闭。双上肢频繁肌阵挛,声刺激后出现。四肢屈曲,呈双手握拳固定姿势,痛刺激下四肢不移动,四肢肌张力呈

铅管样增高;双上肢腱反射(++)、下肢(+++);双侧 Babinski 征阳性,踝阵挛(+). 脑 MRI 示双侧尾状核头、豆状核外侧对称性略长 T2 信号,双侧尾状核头、豆状核外侧及多处脑皮层 DWI 异常高信号(见图 1)。脑电图为广泛异常,可见阵发性弥漫性中幅慢波。

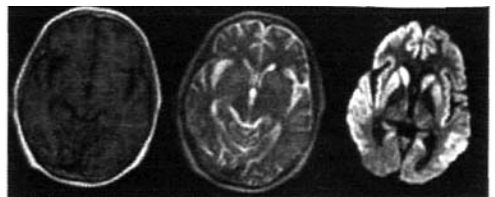


图 1 MRI 轴位, T2WI 示双侧尾状核头、豆状核外侧对称性略高信号, DWI 示双侧尾状核头、豆状核外侧及多处脑皮层异常高信号

例 2 女,66 岁,农民。因头晕 4 个月,记忆力减退、精神障碍,双手抖动 2 个月就诊,4 个月前无明显诱因出现头晕,走路不稳,当地医院拟脑动脉硬化不足予相应治疗症状无好转。近 2 个月先后记忆力明显下降,精神障碍,手足抖动,如反应迟钝、常丢失物品,不能认识回家的路及家人;多疑,失眠,幻视,胡言乱语,手足抖动并进行性加重累及面部等,其精神病院拟抑郁症予抗抑郁治疗无效;进而渐发展至嗜睡及大小便失禁,为进一步诊治而收入我院,近 1 个月体温一直在 37~38℃ 波动(临床未发现感

[收稿日期] 2007-07-24

[作者单位] 1. 蚌埠医学院第一附属医院 神经内科, 安徽 蚌埠 233004; 2. 蚌埠医学院 遗传学教研室, 安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 许 力(1972-),男,主治医师。

染病灶)。体检:意识恍惚,缄默不语,面容惊恐。双上肢可见肌阵挛,声刺激后出现;四肢屈曲双手握拳,痛刺激下四肢可小幅度移动,双 Babinski 征阳性。脑脊液检查常规生化均无异常。行脑 MRI 示双侧尾状核头、豆状核外侧对称性长 T2 异常信号,双侧尾状核头、豆状核外侧、多处脑皮层 DWI 异常高信号(见图 2)。脑电图为广泛异常,以顶、枕部为著的周期性高幅慢波。相关检查排除各种代谢性疾病、Alzheimer 病、路易体痴呆、脑炎、脑部肿瘤等。



图 2 MRI 轴位, T₂WI 示双侧尾状核头、豆状核外侧对称性略高信号, DWI 示双侧尾状核头、豆状核外侧及多处脑皮层异常高信号

2 讨论

CJD 是一种由朊蛋白所致的以中枢神经系统损害为主的可传播性、慢性进展性、致死性变性疾病,是全球性可传递性海绵状脑病中的常见类型。发病年龄 25~78 岁。男女发病率相等。本病潜伏期长、病死率高。CJD 可分为散发型、家族型、医源型和新变异型 4 种。80%~90% 的 CJD 呈散发型;家族型占 10%,医源型占 5%。

CJD 危险因素监测仅在少数国家内进行。自 1958 年以来陆续发现了应用人垂体生长激素肌肉注射、角膜移植、大脑深部电极检查、硬脑膜移植后发生的 CJD 的病例^[1]。近年来,还有人提出输血、血液制品、全麻、头面部手术、牙科处置也可成为 CJD 的危险因素,甚至夫妻也可相继患 CJD^[2]。从国内资料来看,颅脑外伤与脑部手术、眼角膜手术,可能成为 CJD 危险因素。此外,家族中有相同的 CJD 或患有神经系统其他变性疾病者,虽非 CJD,也可能成为 CJD 的危险因素。

按照国际平均年发病率 $1/10^6$ 计算,国内每年 CJD 发病人数应该不少于 1 000 例,但国内目前报道的病理确诊病例尚不足 50 例。较大的范围内收集病例, CJD 在中国的患病率仅 $0.03/10^6$,这一结果显然大大低于国际平均水平。然而事实并非如此,结合本文报道的病例,分析其原因符合以下因素^[3]:(1)国内的病例报道滞后;(2)对该病认识缺乏(特别是基层医院),漏诊、误诊率极高;(3)国内 CJD 的临床表现有其特殊性,如 CJD 的发病年龄稍早、病程或存活期相对较短;癫痫和去皮质状态更常

见,典型的周期性 EEG 异常的发生更少见;肌阵挛相对常见,影像学显示脑萎缩相对少见等也影响其诊断率。既然 CJD 有如此严重的危害性及一定的传染性,故而增强医务工作者对 CJD 临床表现的深入认识,确立其较符合我国特点的诊断标准,对于减少 CJD 传播具有一定的意义。

CJD 病例遵循严格的诊断程序被定义为:确诊,临床诊断,临床疑诊。典型的临床表现包括痴呆、肌阵挛、视觉症状、锥体系或锥体外系症状、无动性缄默、小脑症状等。1998 年 WHO 建议 CJD 诊断标准为:具有进行性痴呆,而且在大脑中有典型的组织病理学发现者,为确诊的 CJD;有进行性痴呆,典型的 EEG 和上述 2 个以上临床症状,为临床诊断的 CJD;有进行性痴呆和上述 2 个以上临床症状为临床疑诊的 CJD。本文例 1 患者病史中有记忆力减退、言语障碍等认知功能损害和精神行为异常等智能损害症状,并有肌阵挛、视觉症状、锥体系及锥体外系症状、无动性缄默等临床表现,进而结合病理而为确诊的 CJD。例 2 患者进行性痴呆,并有肌阵挛、锥体系及锥体外系症状、无动性缄默等临床表现,临床排除其他相关疾病,但无典型的 EEG,为临床疑诊 CJD。因 2 例患者均无家族史,发病前也从未接受过手术等医源性传播的危险因素,无新变异型 CJD (variant Creutzfeldt-Jakob disease, vCJD) 特征性的丘脑枕征表现,故诊断为散发型 CJD。

简化的 CJD 临床诊断一般依靠其特征性三联症,即进行性痴呆、肌阵挛及脑电图周期性尖慢复合波(periodic synchronous discharge, PSD)^[4]。脑电图检查有一定诊断意义,本文 2 例患者所行脑电图仅为局部脑叶为著的广泛周期性高幅慢波活动,并未发现典型 PSD 表现,这与文献报道 60%~80% 的患者在中期以后脑电图方出现特征性改变的发现^[5]并不矛盾,且研究表明 CJD 患者需反复多次动态监测 EEG 条件下方可提高 PSD 阳性率;在无 PSD 出现时,可仅表现为局部脑叶为著的广泛慢波活动^[6]。另外, PSD 诊断敏感性仅为 47.8%^[7],也有部分患者特别是 vCJD 病程中却始终未出现。据此说明脑电图尚不能作为有效的早期诊断工具。曾经对 CJD 诊断敏感性达 96% 且特异性达 88%~99% 的脑脊液 14-3-3 蛋白检测,其假阳性和假阴性的报道也日渐增加。在一些散发型 CJD、50% 的 vCJD 及大多数遗传型 CJD 患者中出现假阴性^[8],且目前在我国尚未广泛开展,限制其作为有效 CJD 诊断条件的作用。脑活检固然可靠,但不易被患者及家属接受,并且存在医源性传播的潜在危险性,不可能作为常规临床诊断试验。因此生前尽早而准确的诊断

CJD 仍然较困难。

近年临床研究发现, MRI 检查尤其 MRI 弥散加权像(DWI)在辅助诊断 CJD 和监测其病程进展方面有较高敏感性和特异性,甚至认为 DWI 对 CJD 诊断敏感性高达 100%^[9], 特异性高达 93.8%。CJD 患者头 DWI 可表现为对称性双侧底节区、丘脑和广泛大脑皮层异常高信号^[10], 即使在 MRI 常规扫描未发现异常及部分病程中一直无痴呆、肌阵挛或者 PSD 和脑脊液 14-3-3 蛋白阴性的患者^[11,12]。另外^[13], DWI 异常信号与临床表现及脑电图 PSD 有较高的一致性, 并且较临床症状(首发症状、主要症状)和体征以及 PSD 表现更早, 更敏感。本文 2 例患者 MRI 检查结果均提示在无痴呆或 PSD 的条件下, DWI 也显示了双侧尾状核头、豆状核外侧及多处脑皮层明显的异常高信号, 且异常信号累及的部位与临床首发症状、主要症状和体征有一定相关性, 符合以往研究结果。也就是说 DWI 异常高信号无疑在 CJD 的早期诊断中有着其他辅助检测手段无法比拟的优越性^[13]。另外, 常规 MRI 扫描对于鉴别诊断也是不可缺少的, 如脑严重缺氧、低血糖、CO 中毒、溶血性尿毒综合征、透析性髓鞘溶解及病毒性脑炎及发生于儿童的代谢性疾病——线粒体性脑病、Leigh 综合征、乳酸贮积症、戊二酸尿症、肝豆状核变性等也可有底节 T2 呈现高信号改变, 但这些疾病除临床症状与 CJD 完全不同外, T1 加权像可见明显低信号。Huntington 舞蹈病多有尾状核萎缩, Alzheimer 病不会出现基底节 T2 高信号^[14]。本文 2 例患者 MRI 表现为基底节 T2 略高信号改变, 但 T1 加权像未见异常, 结合其他临床资料进而排除了上述相关疾病。

虽然 DWI 准确定位能力不足, 但是对临床可疑的 CJD 患者尽早并反复行 DWI 检查, 对早期、无创性、准确地诊断 CJD 仍具有重要意义。国内外学者已建议, 将 DWI 扫描的异常高信号作为诊断 CJD 的重要指标之一写入诊断标准, 而常规 MRI 检查可作为 CJD 鉴别诊断的重要手段。Young 等^[15]详细描述了 CJD 的 DWI 及 FLAIR 序列的表现并提出了肯定性诊断依据有: (1) 单侧或双侧纹状体异常高信号, 至少 1 个脑皮层的彩带样高信号, T1WI 正常; (2) 广泛的大脑皮层彩带样高信号(至少 3 个脑皮层), 相应的皮层下白质正常, T1WI 正常。可能性诊断依据为: (1) FLAIR 序列异常, 而 DWI 正常; (2) FLAIR 及 DWI 均异常, 但病变范围局限(如只有 1 个或 2 个脑皮层受累; 只有单侧纹状体局限性受累); (3) 单侧或双侧丘脑的后内侧异常而无皮层

异常。可能不是 CJD: (1) 灰质异常信号轻微, 位于岛叶、扣带回; (2) 异常信号可能为伪影。否定性诊断依据有: 影像学表现正常, 或异常的影像学表现与 CJD 不符。

如上可以看出: 增强全体医务工作者对 CJD 临床表现的深入认识, 对于一旦临床怀疑 CJD 的患者, 尽早地进行头颅 MRI 平扫尤其是 DWI 扫描, 同时完善 EEG 检查以及 CSF 的 14-3-3 蛋白等检测, 尽可能行脑活检病理检查, 对于早期诊断 CJD, 减少医源性传播具有十分重要的意义。

[参 考 文 献]

- [1] Centers for disease control and prevention Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadavric dura mater grafts-Japan 1978 - 2003[J]. *Morb Mortal Wkly Rep*, 2003, 52: 1 179.
- [2] Amin SZ, Smith L, Luthert PJ, et al. Minimising the risk of prion transmission by contact tonometry[J]. *Br J Ophthalmol*, 2003, 87 (11): 1 360 - 1 362.
- [3] 柏 华, 魏岗之. 中国克 - 亚病临床特点研究[J]. *中华内科杂志*, 2000, 39(2): 94 - 96.
- [4] Irani DN. The classic and variant forms of Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 2003, 8(1): 71 - 79.
- [5] 蒲传强, 吴卫平, 郎森阳主编. 神经系统感染免疫病学[M]. 北京: 科学出版社, 2003: 356 - 361.
- [6] 张家堂, 蒲传强, 郎森阳, 等. Creutzfeldt-Jakob 病临床、病理及影像学研究[J]. *临床神经病学杂志*, 2005, 18(1): 4 - 6.
- [7] 李 硕, 赵节绪, 林世和, 等. 散发性 Creutzfeldt-Jakob 病 23 例临床分析[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2007, 15(1): 1 - 3.
- [8] Pereira E. Diffusion-weighted sequence on MRI for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2002, 60 (4): 906 - 908.
- [9] Demaerel P, Sciort R, Robberecht W, et al. Accuracy of diffusion-weighted MR imaging in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *J Neurol*, 2003, 250(2): 222 - 225.
- [10] Bahn MM, Kido DK, Lin W, et al. Brain magnetic resonance diffusion abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *Arch Neurol*, 1997, 54(11): 1 411 - 1 415.
- [11] 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.
- [12] Pauri F, Amabile G, Fattapposta F, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease without dementia at onset: clinical features, laboratory tests and sequential diffusion MRI (in an autopsy-proven case)[J]. *Neurol Sci*, 2004, 25(4): 234 - 237.
- [13] 张家堂, 蒲传强, 贾清泉. Creutzfeldt-Jakob 病磁共振弥散加权像与临床表现及脑电图一致性的研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2006, 5(2): 188 - 191.
- [14] Finkstaedt M, Szudra A, Zerr I, et al. MR imaging of Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *Radiology*, 1996, 199(4): 793 - 798.
- [15] 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*, 2005, 26(6): 1 551 - 1 562.