

病例报告

以快速进展性认知障碍为首发症状的克雅氏病1例病例报告并文献复习[▲]

邓力^{1,2} 陈金斌² 孙泾汇^{1,2} 唐莉莉² 赵杨^{1,2}

(1南京中医药大学研究生院,江苏省南京市 210023;2南京市中医院脑病科,江苏省南京市 210022)

【摘要】 目的 分析以快速进展性认知障碍为首发症状的克雅氏病的临床特点及诊疗要点。方法 回顾性分析1例以快速进展性认知障碍为首发症状的克雅氏病患者的临床资料,并复习国内外相关文献,总结克雅氏病的临床表现、诊断要点和治疗方法。结果 该患者以短期内记忆力快速下降、性格改变为主要症状,14-3-3蛋白检测、实时震动诱导转化检测阳性,头颅MRI可见双脑额叶、左侧顶枕叶脑回异常信号影,诊断克雅氏病,给予营养脑神经、健脑益智、改善认知、控制血压等治疗后患者病情持续加重,转入传染病医院继续治疗,后期随访发现患者去世,从发病到死亡仅3个月。结论 克雅氏病临床表现复杂且缺乏特异性,常与临床其他神经系统疾病混淆,需要结合临床表现、体征、脑脊液生化检查、头颅MRI检查结果进行诊断,并给予对症治疗,但预后较差。

【关键词】 快速进展性认知障碍;克雅氏病;磁共振成像;脑脊液;病例报告

【中图分类号】 R 741 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 0253-4304(2025)06-0910-04

DOI:10.11675/j.issn.0253-4304.2025.06.21

克雅氏病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)是临床罕见病之一,常由基因突变引起,属于神经系统退行性疾病,可传播蛋白性感染颗粒或朊病毒。对于CJD患者,当致病性朊病毒经过神经通路扩散时,可导致患者出现神经系统症状,包括快速进展痴呆、小脑和锥体外系体征,以及肌阵挛和视觉症状。大多数CJD患者在出现症状后1年内死亡。根据流行病学特征,人类朊病毒病可分为散发性、遗传性和获得性,其中约85%的CJD病例属于散发性朊病毒病^[1-2]。但CJD临床表现复杂且缺乏特异性,常与其他神经系统疾病混淆,临床诊断较为困难。本文对1例以快速进展性认知障碍为首发症状的CJD患者的临床表现、体征、脑脊液和影像检查结果进行分析,为临床医生对该类CJD患者的诊断和治疗提供参考。

1 病例资料

患者男性,76岁,因记忆力下降2个月,加重半个

月于2024年1月16日至我院就诊。患者自述2个月前无明显诱因下出现记忆力下降,近事遗忘,识物混乱,反应迟钝,当时未给予重视及特殊诊治。半个月前,上述症状进一步加重,遇事情绪急躁,时而悲伤欲哭,遂于当地人民医院就诊,查头颅MRI提示双脑额叶、左侧顶枕叶脑回异常信号影,考虑CJD可能;双侧脑额叶皮层下、两侧脑室旁及两侧基底节区腔梗、缺血灶,老年性脑改变;右侧额叶、左侧侧脑室旁少许含铁血黄色沉着。颅内磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)提示头颅动脉硬化。为求进一步治疗,于2024年1月16日入住我院。入院时患者神清,精神淡漠,记忆力、计算力明显下降,识物混乱,部分指令不能完成,无头晕头痛,无恶心呕吐,无四肢乏力等症状。既往史:有高血压病史10余年,最高血压为160/90 mmHg,口服苯磺酸氨氯地平(5 mg/次,1次/d)降压治疗。其余无特殊病史。

入院查体:体温36.4℃,脉搏68次/min,呼吸24次/min,血压159/88 mmHg。心、肺、腹部查体未见

[▲]基金项目:南京市卫生科技发展专项资金项目(YKK22173)

第一作者简介:邓力,在读硕士研究生,住院医师,研究方向为神经系统疾病。

通信作者简介:赵杨,博士,主任中医师,博士生导师,研究方向为神经系统疾病。

异常。意识内容无异常,理解力正常,定向力正常,语言功能无异常,部分指令欠配合,计算力异常,记忆力异常。眼球运动正常,双侧瞳孔等大等圆,对光反射正常,无复视,伸舌居中,四肢肌力、肌张力正常,双侧指鼻试验欠稳准,双侧跟膝胫试验欠配合。双侧痛触觉对称。双侧霍夫曼征(-),双侧巴宾斯基征(-)。

影像学检查:复查头颅MRI平扫+增强提示两侧额顶叶及左侧枕叶异常信号灶,考虑CJD可能;脑白质病变(Fazekas 2级);老年性脑改变,见图1。

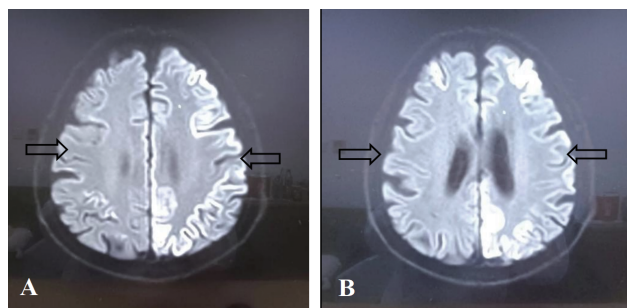
实验室检查:血常规提示淋巴细胞百分比为14.5%,中性粒细胞百分比为78.6%,淋巴细胞计数为 $0.84 \times 10^9/L$ 。尿常规提示中粘液丝为2个/uL。脂蛋白相关磷脂酶A2为207.61 ng/mL。传染病四项、肝肾功能、电解质、甲功五项、粪常规、凝血功能、血凝五项、血氨、甲状腺相关抗体(TPOAb+TGAb)、抗中性粒细胞胞浆抗体、抗核抗体、人磷酸化tau蛋白181、人 β 淀粉样蛋白1-42未见异常。

脑脊液检查:脑脊液生化检查提示乳酸脱氢酶32 U/L,腺苷脱氨酶1 U/L。脑脊液常规、结核分枝杆菌基因扩增检测未见异常。脑脊液培养7 d无细菌生长。14-3-3蛋白检测阳性,实时震动诱导转化检测阳性。

其他相关检查:脑电图提示广泛中度异常脑电图(背景慢化波;各导混杂稍多量 θ 波,持续出现,左侧中央、顶区脑波电压较对侧增高)。经颅多普勒示:椎-基底动脉供血不足。简易智力状态检查量表得分为22分,蒙特利尔认知评估量表得分为16分。

根据病史、入院症状、查体、影像学检查、脑脊液14-3-3蛋白及实时震动诱导转化检测阳性,且患者亚急性起病,出现进行性认知功能减退,临床诊断为CJD^[3-6]。该病尚无特殊治疗方法,以对症支持治疗为主,入院后给予静脉注射甲钴胺(辰欣药业股份有限公司,国药准字:H20055734,规格:1 mL:0.5 g)1 mL/次、1次/d营养脑神经,口服复方苻蓉益智胶囊(安徽雷允上药业有限公司,国药准字:Z20194044,规格:0.3 g/粒)1.2 g/次、3次/d健脑益智,口服盐酸多奈哌齐片(天津力生制药股份有限公司,国药准字:H20040745,规格:5 mg/片)5 mg/次、1次/d改善认知,口服苯磺酸氨氯地平片(浙江京新药业股份有限公司,国药准字:H20103356,规格:5 mg/片)5 mg/次、1次/d控制血压等治疗。住院期间患者病情逐渐加重,近

期记忆力、计算力、视空间能力等方面持续恶化,相继出现情绪激惹、视幻觉等精神症状,上报医院感染管理科并建议患者转入传染病医院进一步就诊,告知家属后给予转院。后期随访,患者于2024年2月28日去世,从发病到死亡仅3个月。



注:A为头颅MRI平扫,两侧额顶叶及左侧枕叶见条状,扩散加权成像高信号影,沿脑回分布,呈花边样改变;B为头颅MRI增强,增强后右侧额叶可见斑片状强化影。

图1 患者头颅MRI检查结果

2 讨论

散发性CJD的初始指征和临床表现具有广泛性和多样性,常见症状以逐渐进展的痴呆为主,约占已报告病例的41%,其次是小脑和视觉功能障碍,占18%,之后是精神症状占13%,锥体和锥体外系症状占10%^[7-8],大部分CJD患者临床症状都会随着病情的进展逐渐加重。值得注意的是,所有散发性CJD病例均伴有不同程度的痴呆^[7-8],这与早发阿尔茨海默病相似,需做好鉴别。两者均以认知障碍为主要表现,前者发病急骤,病情进展迅速,有其他局灶性损害表现,人磷酸化tau蛋白181+人 β 淀粉样蛋白1-42无异常;而后者多进展缓慢,脑电图、脑脊液等相关检查无明显异常。结合相关检查,本例患者可排除早发阿尔茨海默病的可能。

脑电图作为首个支持CJD诊断的非侵入性检查手段,自20世纪60年代即被纳入该病的核心诊断标准^[9],其典型特征表现为周期性尖波复合波,这种特异性电生理改变见于66%的散发性CJD,简单的尖波可以是典型的三相波、双相波或混合波,散发性CJD发病后3周即可观察到这些特征表现,但大多数情况下这些特征会在发病后约12周出现,少部分病例出现更晚^[10-12]。该患者脑电图显示全导联 θ 波活动持续性增多,并伴有左侧中央及顶区脑电波波幅不对称性增高,但未观察到CJD典型的三相波,电生理特

征与CJD的典型脑电图模式存在显著差异,因此当前脑电图表现不支持CJD的诊断。

CJD患者的脑脊液检测中,常规检查项目(细胞计数、血脑屏障功能及炎症反应指标)通常处于正常参考范围^[13],约1/3的患者可观察到轻度的蛋白质含量升高(0.5~1.0 g/L),而寡克隆区带阳性率不足10%^[14]。目前具有诊断价值的生物标志物主要包括14-3-3蛋白、tau蛋白,其中,14-3-3蛋白是一种神经元破坏标志物,其对诊断CJD的灵敏度为90%~97%^[13]。但导致神经元丢失的神经系统疾病也可能出现14-3-3蛋白阳性,如单纯疱疹病毒性脑炎、近期脑卒中、蛛网膜下腔出血、缺氧性脑损伤、巴比妥类药物中毒后代谢性脑病、胶质母细胞瘤、小细胞肺癌引起的癌性脑膜炎、皮质基底节变性等,临床上应与CJD相鉴别,有利于明确诊断。其他指标如S100b、神经元特异性烯醇化酶和磷酸化tau蛋白等虽然在基础研究中显示一定的潜力,但临床实用性仍需进一步验证^[15]。CJD脑脊液的实时震动诱导转化检测诊断散发性CJD的敏感性约为90%,与14-3-3蛋白相比,其特异性为100%^[16]。本例患者脑脊液检查14-3-3蛋白及实时震动诱导转化检测均为阳性,结合其病史和临床表现,基本可以确诊为CJD。

MRI在CJD的诊断过程中具有重要作用。常规磁共振T1WI及T2WI序列往往缺乏特异性改变,而液体衰减反转恢复和弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)序列则能更好地提示散发性CJD特征性病变^[17]。在疾病进展期,约90%以上的CJD患者可见DWI序列大脑皮层(以额叶、顶叶及枕叶为主)呈现特征性“花边征”或“缎带征”^[18],表现为带状或波浪状高信号。另有研究结果显示,CJD只侵犯大脑皮层或大脑皮层和基底节区同时累及,极少单独侵犯基底节区,因此需要鉴别单独累及大脑皮层的神经系统疾病,如脑炎、癌性脑膜炎、癫痫、缺血缺氧性脑病、多发性硬化、急性播散性脑脊髓炎等^[19]。结合该患者MRI影像特征,两侧额顶叶及左侧枕叶见条状DWI高信号影,沿脑回分布,呈花边样改变,增强后右侧额叶可见斑片状强化影,与上述表述相符,符合CJD诊断。

临床确诊CJD需突破多重挑战,其临床表现(快

速进展性痴呆、肌阵挛、共济失调等)常与多种神经系统疾病存在重叠,需通过多维度检测体系进行鉴别。目前,CJD最具特异性的检查是实时震动诱导转化检测,最具敏感性的检查是14-3-3蛋白,但神经病理学检查才是明确诊断的“金标准”。CJD的中枢神经系统组织病理学变化包括整个大脑灰质的海绵状空泡、星形胶质细胞和小胶质细胞的反应性增殖、神经元丢失和脑内朊蛋白沉积。但上述特征并非朊病毒病所特有,因此神经病理学检查仍是CJD确诊的不可替代手段^[20]。但神经病理学检查为有创操作,需要患者的高度配合及家属的理解,操作较为困难。该患者发病初期的临床表现缺乏特异性,初步检查的结果也不具有诊断意义,因此在疾病早期并未被诊断为CJD。入院后复查MRI再次出现CJD的特征性病变,前后对比发现病灶有进展迹象,住院期间患者的认知和精神症状出现进行性恶化,与CJD典型表现基本一致,MRI、脑电图、14-3-3蛋白、实时震动诱导转化检测等辅助检查也支持诊断CJD。

目前CJD尚无有效的治疗方法,临床治疗主要包括对症支持治疗及重症监护^[21]。本病例中,做好相应治疗的同时将患者隔离,并转入传染病医院就诊。其间与患者家属做好沟通工作,安抚患者情绪,详细交代该疾病的相关情况,积极采取防治措施,避免发生院内感染等事件。CJD预后极差,90%的患者于病后1年内死亡,病程迁延数年者罕见^[22]。本例患者于2024年2月28日去世,从发病到死亡仅3个月。

近年来,神经影像学技术的迭代升级,脑脊液特异性生物标志物检测(14-3-3蛋白)及血清 β 突触核蛋白等新型标志物的开发,显著提升了CJD的早期诊断敏感性和鉴别诊断能力。但该病致病机制的特殊性(异常朊蛋白PrP^{Sc}的不可逆沉积)导致疾病的治疗仍处于瓶颈期,当前临床仍以多维度症状管理为核心,包括抗惊厥、抗肌阵挛、抗精神症状发作、营养支持等,同时积极防治肺部感染、泌尿系感染、深静脉血栓等并发症。新型“疾病修饰疗法”的提出对于CJD具有重要临床价值,该疗法通过靶向调控细胞型朊蛋白向致病性朊蛋白的构象转化病理机制,不仅显著提升了病理检测的生物标志物敏感度与特异性,更为开发精准的分子靶向干预策略提供了新方向。目

前该领域已成为神经退行性蛋白质病变机制研究的前沿焦点,其转化医学价值亟待进一步深入探索^[23]。

综上所述,CJD临床表现复杂且缺乏特异性,常与临床其他神经系统疾病混淆,需要结合临床表现、体征、脑脊液生化检查、头颅MRI检查结果进行诊断,临床上应以多维度症状管理为主,但预后仍较差。

参考文献

- [1] Zerr I, Ladogana A, Mead S, et al. Creutzfeldt-jakob disease and other prion diseases [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2024, 10(1): 14.
- [2] 辛浩琳. 散发性克雅氏病研究进展 [J]. *医学理论与实践*, 2022, 35(7): 1105-1106, 1094.
- [3] Hermann P, Appleby B, Brandel JP, et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(3): 235-246.
- [4] Collins SJ, McGlade A, Boyd A, et al. 14-3-3 protein detection and sporadic CJD: the status quo serves well while awaiting progress [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(11): 1181.
- [5] 王珍燕, 卢洪洲. 克雅病诊治 [J]. *中国感染与化疗杂志*, 2013, 13(5): 400-404.
- [6] Zeidler M, Meslin F. WHO manual for strengthening diagnosis and surveillance of CJD [Z]. 1998.
- [7] Thungu BM, Rudd MD, Cunningham EA, et al. The psychiatric presentation of Creutzfeldt - Jakob Disease [J]. *Prim Care Companion CNS Disord*, 2024, 26(3): 23cr03637.
- [8] 曾晓舟, 杨建中. 以精神障碍为首发症状的克雅氏病 1 例 [J]. *国际精神病学杂志*, 2022, 49(2): 381-383.
- [9] Rode MM, Itoh C, Martinez-Sosa S, et al. Systematic approach to diagnosing suspected Creutzfeldt - Jakob disease [J]. *BMJ Case Rep*, 2023, 16(12): e255174.
- [10] Castelli A, Placidi F, Bonomi CG, et al. Periodic sharp wave complexes identify a distinctive phenotype in Creutzfeldt - Jakob disease [J]. *Clin Neurophysiol*, 2022, 143: 124-132.
- [11] 郑祝新, 张强. 克雅氏病 1 例及文献复习 [J]. *医学理论与实践*, 2024, 37(5): 814-815.
- [12] Mundlamuri RC, Shah R, Adiga MS, et al. EEG observations in probable sporadic CJD [J]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2020, 23(6): 760-766.
- [13] 王环茹, 滕 峥, 石 琦, 等. 克雅氏病的实验室检测技术研究进展 [J]. *微生物与感染*, 2022, 17(6): 395-400.
- [14] 李慧敏, 蔡宏斌, 耿雨梅, 等. 散发型克雅氏病临床诊断标志物研究进展 [J]. *华中科技大学学报: 医学版*, 2023, 52(1): 104-110.
- [15] Emeršič A, Ashton NJ, Vrillon A, et al. Cerebrospinal fluid p-tau181, 217, and 231 in definite Creutzfeldt - Jakob disease with and without concomitant pathologies [J]. *Alzheimers Dement*, 2024, 20(8): 5324-5337.
- [16] Hermann P, Schmitz M, Cramm M, et al. Application of real-time quaking - induced conversion in Creutzfeldt - Jakob disease surveillance [J]. *J Neurol*, 2023, 270(4): 2149-2161.
- [17] Kitazaki Y, Ikawa M, Hamano T, et al. Magnetic resonance imaging arterial spin labeling hypoperfusion with diffusion-weighted image hyperintensity is useful for diagnostic imaging of Creutzfeldt - Jakob disease [J]. *Front Neurol*, 2023, 14: 1242615.
- [18] Begum A, Boppana MS, Rajavasireddy NS, et al. Unusually late onset of Creutzfeldt - Jakob disease following COVID - 19 infection in India: a case report [J]. *Cureus*, 2024, 16(7): e63702.
- [19] Hagemann G, Hartmann M. Cortical signal changes in Creutzfeldt - Jakob disease [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2022, 119(40): 684.
- [20] Gouveia C, Morais LM, Guimarães S, et al. Creutzfeldt - Jakob Disease: a rare case of dementia [J]. *Cureus*, 2023, 15(10): e47177.
- [21] Harrison KL, Garrett SB, Gilissen J, et al. Developing neuropalliative care for sporadic Creutzfeldt - Jakob Disease [J]. *Prion*, 2022, 16(1): 23-39.
- [22] 贾建平, 陈生弟. 神经病学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 295-297.
- [23] Liu FZ, Lü W, Liu L. New implications for prion diseases therapy and prophylaxis [J]. *Front Mol Neurosci*, 2024, 17: 1324702.

(收稿日期: 2025-03-07 修回日期: 2025-05-11)