·标准与规范·

# 2018 中国痴呆与认知障碍诊治指南(八):快速进展性痴呆的诊断

中国痴呆与认知障碍诊治指南写作组
中国医师协会神经内科医师分会认知障碍疾病专业委员会

快速进展性痴呆(rapidly progressive dementia, RPD)是一类进展快速的痴呆综合征,是指痴呆症状出现后在数周至数月内快速进展。病因主要为非神经变性类疾病,包括感染、自身免疫性、血管性、中毒、代谢性、肿瘤等。神经变性疾病通常表现为慢性进展病程,极少数也可表现为急性、进展性或波动性病程,常在感染、内环境紊乱等诱因下发生。RPD 病因众多,临床表现复杂,不同的病因可对应截然不同的疗效和预后。少数病因可治且预后良好,多数病因为部分可治,某些罕见病因为高度致死性。如某些感染/自身免疫所致快速进展性痴呆为可逆的、可治的,而克雅病患者一旦发病则快速进展,病程通常半年左右。因此,认识这种痴呆综合征,可以帮助我们明确病因、指导治疗和预后。

2017 年 2 月,贾建平教授主持的专家组在 *Alzheimer& Dementia* 上发表的关于管理阿尔茨海默病(Alzheimer'sdementia, AD)患者快速认知功能下降(rapid cognitive decline, RCD)的专家共识提出以往研究对 AD 相关 RCD 的定义并不一致[1]:若将 6 个月内 MMSE 得分下降≥3 分定义为 RCD 的标准,则 AD 患者中 RCD 占近 1/3;若将每年 MMSE 得分下降≥3 分定义为 RCD 的标准,则有 33.9% 的 AD 患者为 RCD。

## 一、克雅病

克雅病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)是由朊病毒引起的人类中枢神经系统的感染性、可传播性、退行性疾病,为 RPD 常见和重要的病因之一。散发型约 85%,家族型 15%,变异型 <1%。CJD 常见发病年龄在 55~75 岁之间,平均病程约 5 个月,85% 的患者 1 年内死亡。CJD 在我国现阶段多为临床诊断,确诊需病理。临床上散发性克雅病(sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, sCJD)可根据国家疾控中心推荐的诊断标准进行临床诊断:具有进行性痴呆,临床病程短于 2 年;常规检查未提示其他诊断;具备以下 4 种临床表现中的至少 2 种:(1)肌阵挛;(2)视觉或小脑障碍;(3)锥体/锥体外系功能障碍;(4)无运动型缄默症。并且以下辅助检查至少一项阳性:(1)在病程中的任何时期出现的典型的周期性尖慢复合波脑电图改变;(2)脑脊液检查 14-3-3 蛋白阳性;(3)MRI-DWI 像或 FLAIR 像上存在两个以上皮质异常高信号"缎带征"和(或)尾状核/壳核异常高信号。

研究发现 MRI-DWI/FLAIR 序列上所见异常高信号对 sCJD 诊断的敏感性、特异性、准确度均高[2-3](均为Ⅱ级证据)。皮质 3 个非连续线样高信号或纹状体受累高度提示 sCJD。变异型 CJD 可见对称性丘脑枕高信号。这些异常信号在 DWI 序列更为明显,一般无强化,表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)序列可为低信号,晚期广泛皮质萎缩。不同研究发现脑脊液 14-3-3 蛋白对于诊断 sCJD 的敏感性大致相同,而特异性差别较大。最近一项研究对 1995—2011 年间包含 1 849 例 sCJD 患者的 9 项 Class Ⅱ研究进行荟萃分析,结果发现 14-3-3 蛋白诊断 sCJD 敏感性为 92%,特异性 80%,阳性似然比 4.7,阴性似然比 0.1[4](Ⅱ级证据)。其他神经变性病(如阿尔茨海默病、路易体痴呆、额颞叶痴呆、皮质基底节变性、进行性核上性麻痹)通常表现为慢性病程,但有时可出现亚急性或快速进展,容易被误诊为 CJD,结合影像特点可予鉴别。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.21.006

基金项目:国家自然科学基金(81530036);国家自然科学基金国家重大科研仪器研制项目(31627803);北京市医院管理局"使命"人才计划(SML20150801);北京学者;北京市科学技术委员会资助课题(Z161100000216137)

通信作者:贾建平,100053 北京,首都医科大学宣武医院神经疾病高创中心,神经内科;北京市老年认知障碍疾病重点实验室;首都医科大学神经变性病与记忆障碍疾病临床诊疗与研究中心;教育部神经变性病重点实验室;国家老年疾病临床医学研究中心;Email:jjp@ccmu.edu.cn

Q2xvdWRWZXJzaW9uLQo?

二、自身免疫相关的快速进展性痴呆

自身免疫介导的痴呆种类较多，多数为副肿瘤性，少数为非副肿瘤性。自身免疫介导脑病发病主要针对两大类抗原：神经元抗原（Hu、Yo、Ri、Ma2、CV2、CRMP5、amphiphysin、GAD 等）和细胞表面抗原（NMDA 受体、电压门控钾离子通道、VGKC、GABA 受体、LGl 蛋白等）。血清和（或）脑脊液中检测到上述相关抗体有助于诊断自身免疫性脑炎。

副肿瘤综合征（paraneoplastic syndromes，PNS）是抗神经元抗体引起的自身免疫性综合征。引起神经系统损害的机制很多，但通常认为是由肿瘤细胞与神经元细胞共同抗原介导[5]。常见抗体有抗 Hu、抗 CV2、抗 Ri、抗 Ma2、抗 Yo、抗 NMDAR 及抗 AMPAR 抗体。不同的抗体可提示相应的潜在肿瘤，如抗 Hu、抗 CV2 抗体与小细胞肺癌相关，抗 Ma2 与睾丸癌相关，抗 NMDA 抗体与畸胎瘤相关[6-7]。如果患者表现为痴呆、锥体外系、小脑症状或其他神经系统症状，亚急性起病或快速进展，脑脊液炎性指标阳性，存在肿瘤危险因素或肿瘤家族史，应考虑副肿瘤综合征[8]（Ⅲ级证据）。如果血清或脑脊液中发现副肿瘤抗体则可证实这个综合征。与副肿瘤综合征相关的疾病最常见的是边缘叶脑炎（limbic encephalitis，LE）[9]，又称为副肿瘤性边缘叶脑炎。病变主要累及内侧颞叶、海马、杏仁核，也可累及下丘脑和岛叶皮质。表现为记忆力下降及行为改变，抑郁、人格改变、焦虑、冲动等症状常出现在认知障碍和癫痫前[10]。与边缘叶脑炎相关的抗体有抗 Hu、抗 CV2、抗 Ma2、抗 Ri、抗 Yo 抗体，但有报道 40% 的边缘叶脑炎患者没有发现相关抗体[11]（Ⅱ级证据）。

桥本脑病（Hashimoto′s encephalopathy，HE）是与桥本甲状腺炎相关的自身免疫性疾病，是常见的非副肿瘤自身免疫性脑病。神经系统症状包括认知障碍、一过性失语、震颤、肌阵挛、共济失调、癫痫、睡眠障碍和头痛等，大约 95% 的患者都会出现症状波动。精神症状常见，一般先出现抑郁、人格改变后发展成认知下降。诊断的一个重要指标为血清抗甲状腺过氧化物酶抗体（TPO-Ab）升高。影像学检测无特异性，可伴脑脊液蛋白轻度升高，脑电图表现为弥漫慢波。

钾离子电压门控通道相关性脑病（VGKC-E）[12]是另一种非副肿瘤自身免疫性脑病，由抗细胞膜表面钾离子通道抗体介导，可导致神经性肌强直、莫旺综合征、癫痫和边缘叶脑炎。中年人群多发，急性亚急性病程（<6 个月），也可更长病程。最常见症状有认知损害、癫痫、低钠血症、肌阵挛和睡眠障碍，其中认知损害快速进展，容易被误诊为 CJD，大部分患者与肿瘤无相关性[13]（Ⅱ级证据）。

三、非朊蛋白变性病

常见的神经变性病通常表现为慢性病程，但有时可出现亚急性或快速进展，容易被误诊为克雅病[14]。脑淀粉样血管病[15]相关的阿尔茨海默病可亚急性发展。其他的神经变性病，如路易体痴呆、额颞叶痴呆、皮质基底节变性、进行性核上性麻痹更容易表现为波动性症状。皮质基底节变性是最容易被误诊为克雅病的变性病，其典型表现为皮质基底节综合征、痴呆、帕金森综合征、肌痉挛、异己肢，如果病程进展过快，就应该考虑克雅病的诊断[16]。额颞叶痴呆患者常表现为额叶综合征，包括行为、人格和认知改变，晚期发展为痴呆。路易体痴呆患者具有明显的波动性认知障碍、生动的视幻觉和帕金森综合征，偶尔会有脑电图周期性尖波，容易与克雅病混淆[17]。进行性核上性麻痹可表现为痴呆、帕金森肌强直、姿势异常、吞咽困难和言语障碍，也可出现动眼异常，尤其是扫视速度下降，可进展为核上性凝视麻痹。

四、中枢神经系统感染

导致快速进展性痴呆的感染疾病包括病毒、细菌、真菌、寄生虫等，中枢神经系统感染常合并其他感染。表现为发热、白细胞升高、脑脊液细胞或蛋白增高，有上述症状的快速进展性痴呆患者应该考虑感染病因。病毒性脑炎有时起病隐匿，单纯疱疹病毒 1 和 2 型、巨细胞病毒、EB 病毒、肠道病毒通常表现为急性脑炎，表现为行为和精神状态的改变[18-19]。细菌感染常导致化脓性脑膜炎，真菌感染容易出现在免疫力低下的人群中，其中隐球菌感染常表现为进展性脑膜炎，导致快速进展的神经症状和精神状态改变。其他如梅毒螺旋体感染的患者在病程晚期出现以认知障碍为主的神经系统损害，但一些免疫力差的患者可快速进展[20]。

五、其他病因

血管性疾病如大面积梗死、关键部位梗死或多发梗死等可导致 RPD。中毒、代谢性脑病的种类很多，辅助检查一般包括电解质、血糖、血钙、血镁、血磷、维生素 $B_{12}$、同型半胱氨酸、血氨、肝肾功能。砷、汞、铝、锂等重金属中毒可导致急性认知障碍。Wernicke 脑病为维生素 $B_1$ 缺乏所致，典型患者可出现临床三联征及特异性 MRI 改变。原发和继发性

Q2xvdWRWZXJzaW9uLQo?

肿瘤可导致 RPD。常见原发性中枢神经系统淋巴瘤、血管内淋巴瘤、神经胶质细胞瘤、淋巴瘤样肉芽肿病等。这些可通过神经影像学、实验室检查进行鉴别。

综上所述，快速进展性痴呆病因多样，临床表现复杂，临床上要从病史、查体出发，得出初步诊断印象，结合影像学、体液检查、脑电图等手段，进行定性诊断和治疗。

**【推荐】**

对快速进展性痴呆患者尽量完善影像学、实验室检查、脑电图等，明确病因。（专家共识）

对于可疑克雅病患者，应尽快完善头颅 MR（DWI、FLAIR 序列）、脑电图、脑脊液 14-3-3 蛋白检查，予以临床诊断。（A 级推荐）

AD 的 RCD 患者预后差、疾病负担更重、治疗选择更有限，故应对危险因素（尤其是血管性危险因素）进行更系统的控制。（专家共识）

**执笔**：张杰文（郑州大学人民医院神经内科）；贾建平（首都医科大学宣武医院神经疾病高创中心；神经内科）

**统稿**：魏翠柏（首都医科大学宣武医院神经内科）；田园如画（首都医科大学宣武医院神经内科）

**专家委员会成员**（按照姓氏笔画为序）：于恩彦（浙江省人民医院精神卫生科）；王延江（第三军医大学大坪医院神经内科）；吕佩源（河北省人民医院神经内科）；纪勇（天津市环湖医院神经内科）；杜怡峰（山东大学附属省立医院神经内科）；李焰生（上海交通大学附属仁济医院神经内科）；汪凯（安徽医科大学第一附属医院神经内科）；张杰文（郑州大学人民医院神经内科）；陈晓春（福建医科大学附属协和医院神经内科）；武力勇（首都医科大学宣武医院神经内科）；罗本燕（浙江大学医学院附属第一医院神经内科）；周爱红（首都医科大学宣武医院神经内科）；屈秋民（西安交通大学第一附属医院神经内科）；贾建平（首都医科大学宣武医院神经疾病高创中心；神经内科）；贾建军（解放军总医院神经内科）；高晶（北京协和医院神经科）；郭起浩（复旦大学附属华山医院神经内科）；唐牟尼（广州市脑科医院神经内科）；唐毅（首都医科大学宣武医院神经内科）；章军建（武汉大学中南医院神经内科）；彭丹涛（中日友好医院神经内科）；谭兰（青岛市市立医院神经内科）；魏翠柏（首都医科大学宣武医院神经内科）

## 参　考　文　献

[1] Jia J, Gauthier S, Pallotta S, et al. Consensus-based recommendations for the management of rapid cognitive decline due to Alzheimer's disease[J]. Alzheimers Dement, 2017, 13(5): 592-597. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.01.007.

[2] Wang LH, Bucelli RC, Patrick E, et al. Role of magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and electroencephalogram in diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease[J]. J Neurol, 2013, 260(2): 498-506. DOI: 10.1007/s00415-012-6664-6.

[3] Rosseau G. Normal Pressure Hydrocephalus[J]. Dis Mon, 2011, 57(10): 615-624. DOI: 10.1016/j.disamonth.2011.08.023.

[4] Muayqil T, Gronseth G, Camicioli R. Evidence-based guideline: diagnostic accuracy of CSF 14-3-3 protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology[J]. Neurology, 2012, 79(14): 1499-1506. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31826d5fc3.

[5] Rosenbloom MH, Smith S, Akdal G, et al. Immunologically mediated dementias[J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2009, 9(5): 359-367.

[6] Pittock SJ, Kryzer TJ, Lennon VA. Paraneoplastic antibodies coexist and predict cancer, not neurological syndrome[J]. Ann Neurol, 2004, 56(5): 715-719. DOI: 10.1002/ana.20269.

[7] Dalmau J, Bataller L. Limbic encephalitis: the new cell membrane antigens and a proposal of clinical-immunological classification with therapeutic implications[J]. Neurologia, 2007, 22(8): 526-537.

[8] Dropcho EJ. Update on paraneoplastic syndromes[J]. Curr Opin Neurol, 2005, 18(3): 331-336.

[9] Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, et al. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis[J]. Mayo Clin Proc, 2003, 78(11): 1363-1368. DOI: 10.4065/78.11.1363.

[10] Vernino S, Geschwind M, Boeve B. Autoimmune encephalopathies[J]. Neurologist, 2007, 13(3): 140-147. DOI: 10.1097/01.nrl.0000259483.70041.55.

[11] Bataller L, Kleopa KA, Wu GF, et al. Autoimmune limbic encephalitis in 39 patients: immunophenotypes and outcomes[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007, 78(4): 381-385. DOI: 10.1136/jnnp.2006.100644.

[12] Tan KM, Lennon VA, Klein CJ, et al. Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity[J]. Neurology, 2008, 70(20): 1883-1890. DOI: 10.1212/01.wnl.0000312275.04260.a0.

[13] Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis[J]. Brain, 2004, 127(Pt 3): 701-712. DOI: 10.1093/brain/awh077.

[14] Van Everbroeck B, Dobbeleir I, De Waele M, et al. Extracellular protein deposition correlates with glial activation and oxidative stress in Creutzfeldt-Jakob and Alzheimer's disease[J]. Acta Neuropathol, 2004, 108(3): 194-200. DOI: 10.1007/s00401-004-0879-2.

[15] Lopez O, Claassen D, Boller F. Alzheimer's disease, cerebral amyloid angiopathy, and dementia of acute onset[J]. Aging (Milano), 1991, 3(2): 171-175.

[16] Litvan I, Agid Y, Goetz C, et al. Accuracy of the clinical diagnosis of corticobasal degeneration: a clinicopathologic study[J]. Neurology, 1997, 48(1): 119-125.

[17] Walker Z, Allen RL, Shergill S, et al. Three years survival in patients with a clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2000, 15(3): 267-273.

[18] Itzhaki RF, Wozniak MA. Viral infection and cognitive decline[J]. J Am Geriatr Soc, 2007, 55(1): 131. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2006.01001.x.

[19] Volpi A. Epstein-Barr virus and human herpesvirus type 8 infections of the central nervous system[J]. Herpes, 2004, 11 Suppl 2: 120A-127A.

[20] Timmermans M, Carr J. Neurosyphilis in the modern era[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75(12): 1727-1730. DOI: 10.1136/jnnp.2004.031922.

（收稿日期：2018-01-24）

（本文编辑：朱瑶）

Q2xvdWRWZXJzaW9uLQo?