

快速进展性痴呆

王鸿雁 综述 曹云鹏 审校

中国医科大学附属第一医院神经内科 辽宁省沈阳市 110001

摘要:快速进展性痴呆(RPD)是一类进展快速的痴呆综合征,病因复杂,临床表现多样,早期诊断困难,容易漏诊和误诊。且部分病因呈可逆性,早期诊断对RPD的预后至关重要。该文针对RPD的不同病因进行分类,并就不同病因中相关疾病的典型临床表现、实验室检查及影像学表现进行综述。

关键词:快速进展性痴呆;痴呆;认知功能障碍

快速进展性痴呆(rapidly progressive dementia, RPD)虽然没有明确的定义,但通常认为痴呆多数于数周至数月,一般不超过1~2年达到严重程度^[1]。引起快速进展性痴呆原因有很多,例如血管性(vascular)、感染(inflammatory)、中毒-代谢(toxic-metabolic conditions)、自身免疫性(autoimmune encephalopathies)、肿瘤(malignancies)、医源性(iatrogenic/Idiopathic)、神经系统变性病(neurodegenerative)和系统性(systemic)等,即“VITAMINS”原则。本文以“VITAMINS”原则进行分类,并按照VITAMINS的字母顺序就相关疾病做简要概述,从而更加深入的了解RPD,为RPD的准确诊断和有效的对因、对症治疗提供线索和提示。

1 血管性

1.1 脑淀粉样血管病变

脑淀粉样血管病变(cerebral amyloid angiopathy, CAA)是老年人中常见的颅内微血管病变,轻度CAA无任何症状,重度CAA主要表现为反复和/或多发的脑叶、皮质或皮质-皮质下出血、短暂性神经功能障碍、亚急性到快速进展的认知功能下降等,其中认知功能下降表现为知觉速度和情节记忆功能障碍^[2]。

1.2 血管性痴呆

痴呆通常发生在急性脑血管病后3个月以内,可突然发生、阶梯式发展。其中,多发弥漫性梗塞,或海马、扣带回、丘脑等关键部位的脑血管病,均可引起快速进展性痴呆。

1.3 原发性中枢神经系统血管炎

以头痛和脑病症状为突出表现,可出现认知功

能障碍,表现为渐进性痴呆或间断性的意识错乱,伴或不伴有行为异常。脑血管造影可出现多节段管腔狭窄及扩张。脑组织活检是确诊的金标准。

1.4 硬脑膜动静脉瘘

可表现为进行性认知功能障碍,共济失调,肌阵挛等而类似Creutzfeldt-Jakob病(CJD)^[3],血管造影可确诊。

2 感染

2.1 病毒

艾滋病痴呆综合征主要发生在HIV感染的进展期,起病隐匿,晚期ADC患者可出现全面性痴呆。10%的HIV感染可以痴呆为首发症状,这种患者往往神经系统损害比较严重,病情进展迅速,大多在出现痴呆后3~6个月死亡^[4]。聚合酶链反应可见HIV基因片段。

其他病毒也可引起RPD,如单纯疱疹病毒1,2型、巨细胞病毒、EB病毒及肠道病毒,尽管典型表现为急性脑炎,但多数逐渐进展为行为及精神状态的变化^[5,6]。

2.2 细菌

由Whipple杆菌所致的中枢神经系统Whipple病(CNS-WD),病程可呈暴发性,1个月内即可死亡。10%可出现进行性痴呆-核上性眼肌麻痹-肌阵挛,常伴有头痛,以上三联征的存在高度提示患CNS-WD,CSF细胞学检查可在胞质中发现镰状颗粒或PAS阳性颗粒。PCR技术是确诊的金标准。有报道^[7]显示播散性结核也可导致RPD。

2.3 螺旋体

痴呆是晚期梅毒最常见的神经系统并发症,在

收稿日期:2015-10-26;修回日期:2015-12-18

作者简介:王鸿雁(1990-),女,中国医科大学在读硕士,主要从事老年中枢神经系统退行性疾病的研究。

通讯作者:曹云鹏(1963-),男,教授,主任医师,主要从事老年中枢神经系统退行性疾病的研究。E-mail:ypengcao@yahoo.com。

免疫功能低下患者痴呆可呈快速进展,常伴有精神行为异常。血清学梅毒 RPR 和 VDRL,CSF 中 VDRL 阳性可提示诊断。研究表明^[8],麻痹性痴呆患者 CSF 中 A β 42 含量较无症状性神经梅毒及正常对照组低。目前,青霉素类抗生素对于各个时期的梅毒均为首选药物。

2.4 寄生虫

脑椎体虫病是通过昆虫叮咬而感染椎体虫,几周后出现头痛,乏力,精神状态、睡眠周期的改变及快速进展的神经退行性变^[9]。脑型疟疾由疟原虫感染所引起,以急性意识丧失、抽搐及 RPD 为典型特征,MRI 显示团块状改变,如不行间接免疫荧光抗体染色,易被误诊为肿瘤、脑囊虫病、结核或病毒性脑炎^[10]。

3 中毒-代谢

3.1 Wernicke 脑病

Wernicke 脑病是因维生素 B1 缺乏引起的中枢神经系统代谢性脑病,仅有 1/3 的患者有典型的三联征,即眼球活动障碍、躯干共济失调和精神及意识障碍。若治疗不及时,可发展为 Wernicke-Korsakoff 综合征或死亡,后者亦是 RPD 的另一个较常见原因。全血硫胺素浓度、红细胞转酮醇酶活性测定有助于诊断。

3.2 CO 中毒后迟发性脑病

超过 50% 重度 CO 中毒昏迷患者经 2~60 d 潜伏期后,出现以痴呆、精神症状和锥体外系功能障碍为主的脑功能障碍,研究显示,除给予高压氧及激素外,H₂S 可能成为治疗该病特异而有效的新方法^[11]。

3.3 维生素 B12 缺乏

在维生素 B12 严重缺乏或晚期阶段,可出现痴呆样症状、伴有幻觉、严重抑郁等精神症状,有小部分痴呆可迅速进展^[12]。

3.4 其他

有报道显示一些常染色体隐性遗传病如 Kuf's 病^[1]、重金属锂及铋中毒^[13,14]等均可引起 RPD。

4 自身免疫性脑病

4.1 神经系统副肿瘤综合征

副肿瘤性边缘叶脑炎及弥漫性灰质脑病,两者临床均可表现为痴呆和明显的近期记忆障碍,痴呆呈进行性发展。而副肿瘤性边缘叶脑炎主要见于小细胞肺癌,还可出现癫痫发作、肌阵挛等,T₂ 或 FLAIR 示一侧或双侧颞叶内侧部分高信号,脑电图

常显示局灶性或广泛性慢活动癫痫灶,血清和脑脊液中抗-Hu 抗体可为阳性。弥漫性灰质脑病常见于支气管肺癌,病程通常在 5~20 个月左右,一般不超过 2 年^[15]。

4.2 桥本脑病

桥本脑病 (Hashimoto's encephalopathy, HE) 以进行性痴呆和精神行为异常,或局灶性卒中样发作为常见表现,文献^[16]报道 HE 临床表现类似 CJD,此外,尚有痫性发作、共济失调等。HE 血清甲状腺相关抗体升高,甲状腺功能可正常、减退或亢进。脑电图大都为全脑广泛的弥漫性慢波,以 θ 或 δ 波多见。HE 对激素敏感。

4.3 抗钾离子通道抗体相关脑炎

多见于小细胞肺癌及胸腺癌。在出现记忆力障碍、失定向等脑病表现时,也可类似 CJD 表现为快速进展的痴呆,常有低钠血症。血浆或 CSF 中抗钾离子通道抗体常明显升高,CSF 无细胞或寡克隆带阴性,14-3-3 蛋白及神经元特异性烯醇化酶 (NSE) 可升高^[17,18]。

4.4 结节病相关的脑病

当涉及中枢神经系统时常表现为 RPD。颅脑 MRI 可正常,可有肉芽肿强化(通常在脑底部),胸部 CT 可显示肺门淋巴结肿大。血浆和 CSF 中血管紧张素转换酶水平明显升高是该病的主要鉴别要点,但缺乏特异性^[19]。病变组织活检可明确诊断。

5 颅内肿瘤

不同类型的肿瘤根据其大小、部位、病灶多少的不同,可以引起不同程度的定位症状。以下肿瘤性疾病均可以 RPD 为首发症状起病^[20-22]。基于病变的性质,痴呆进展迅速不可逆,患者在数月内死亡。

5.1 脑膜癌病

脑膜刺激症状、智能减退、颅神经受累等为最常见的症状。随着病情发展可伴有不同程度的认知功能障碍或精神行为异常。MR 增强典型表现为脑膜增厚或伴有结节、脑膜条索样或线形强化、有时可见尾征等直接征象^[23],脑膜活检是确诊的金标准。

5.2 脑转移瘤

影像学变化与转移瘤的血供、坏死、囊变等有关。“小病灶,大水肿”是脑转移瘤的另一个特点。亦有报道 MRI 无异常,但神经病理为广泛的粟粒状播散转移性肿瘤^[24]。

5.3 原发性中枢神经系统淋巴瘤

多与 HIV 感染有关,以颅内压增高、局灶性神

经功能缺损症状、进行性认知功能障碍等为主要临床表现。增强 MR 可见邻近脑脊液区域的深部白质、胼胝体呈均匀强化,占位效应轻^[25]。

6 医源性/自发性

6.1 放射性脑病

大多在头颈部放射治疗时或停止后的数周至数月时出现^[26]。不同放射野区域损伤引起不同局灶性神经损害表现,重者可出现进行性加重的精神症状和智能损害,甚至痴呆。脑白质受累严重,增强扫描为不规则形或不均匀性强化;但其水肿、增强、占位效应及不符合血管分布的影像学表现易误诊为肿瘤。

6.2 特发性正常压力性脑积水

脑室扩大而脑脊液压力正常,呈进展性。主要表现为认知功能障碍、步态紊乱、尿失禁为主的“三主征”,并且缺少引起这些症状的神经系统或非神经系统病变。典型的影像学表现为脑室与脑沟、蛛网膜下腔不成比例的扩大,在脑室周围和深部白质 T2 高信号。

7 神经系统变性病

7.1 Creutzfeldt-Jakob 病

Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)是由朊蛋白(PrP)感染所致的一种致命性中枢神经系统变性疾病。按病因不同可分为散发型 CJD(sporadic CJD, sCJD)、遗传/家族型 CJD(genetic or familial CJD, f/gCJD)、医源型 CJD(iatrogenic CJD, iCJD)以及变异型 CJD(variant CJD, vCJD),其中 sCJD 为最常见的类型^[1]。

sCJD 发病年龄为 55~75 岁,85% 的患者在 1 年内死亡。RPD 是最常见的早期临床表现,还可出现肌阵挛、小脑性共济失调、视觉障碍以及无动性缄默等^[27],vCJD 以青年为主,平均发病年龄为 29 岁,通常精神症状持续超过 6 个月后方出现神经症状,包括痴呆、共济失调、运动障碍等^[28]。gCJD 首先出现记忆力下降、意识障碍,随之出现共济失调和肌阵挛。硬脑膜移植相关的 iCJD 临床表现通常与 sCJD 相似,而生长激素相关的 iCJD 表现为进展性小脑综合征。

CJD 患者 CSF 寡克隆区带可呈阳性,且存在多种生物标志物,如 14-3-3 蛋白、NSE 和 tau 蛋白等,但缺乏特异性^[27],各型 CJD 中仅 sCJD 患者出现特异性的周期性尖慢复合波^[29]。sCJD 患者 DWI 检查特异性地沿皮质沟回走行的带状和(或)双侧基底核区的异常高信号,而 vCJD 则表现为特征性的丘

脑后部高信号。

7.2 非 CJD 性神经系统变性病

神经系统变性病中,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、路易体痴呆(Dementia with Lewy Bodies, DLB)等也可出现病程的快速进展,易误诊为 CJD。一项德国大型试验显示,肌阵挛、锥体外系症状在 DLB 发生率超过 70%,AD 患者超过 50%^[30]。DLB 除了临床症状有时与 CJD 相似外,脑电图可出现类似 CJD 的周期性尖慢复合波。Snider 等^[31]报道,快速进展性 AD 的快速认知功能下降与 CSF 中高 tau 蛋白或高磷酸化 tau 蛋白,低 β 淀粉酶 1-42 蛋白,或总 tau 蛋白与 Aβ1-42 比值升高有关(≥0.81)。尤其当总 tau 蛋白与磷酸化的 tau 蛋白升高不成比例时,预示着痴呆的快速进展。皮质纹状体变性典型症状为:痴呆、震颤麻痹、肌阵挛、异己肢等,如上述症状快速进展,也应考虑 CJD 的可能^[19]。典型的额颞叶痴呆合并运动神经元病(FTD-MND)具有更快的进展过程,进而导致死亡,所有 FTD-MND 患者在脑干第 XII 对颅神经核处存在 TDP-43 免疫反应损伤或在脊髓前角细胞处具有 TDP-43 免疫反应包涵体^[32]。

8 系统性

继发性血管炎为系统性或全身疾病所引起,如狼疮脑病、干燥综合征、白塞病、结节病、结节性多动脉炎及复发性多软骨炎等全身性疾病^[33,34],临床表现多样,除原发病的表现外,还可以脑膜脑炎、卒中形式发病,可伴有癫痫、头痛、颅神经受损、精神异常等,痴呆及脱髓鞘样表现较为常见。其中前三种疾病均可出现类似 MS 的临床及影像学表现,常被误诊。而前者病理可见明显血管炎样改变。经原发病治疗多数神经系统症状可明显改善。

综上所述,RPD 进展快速,临床表现复杂多样,使其为神经科医生最具有挑战性的一组疾病。由于鉴别诊断广泛,因此需要临床医生对于快速进展的痴呆患者采取有效而快速的方法,系统的排除每类疾病。进而使可治性疾病得以准确的诊断,并给予有效的治疗,从而改善预后。

参 考 文 献

- [1] Geschwind MD, Haman A, Miller BL. Rapidly progressive dementia. *Neurol Clin*, 2007, 25(3): 783-807.
- [2] Arvanitakis Z, Leurgans SE, Wang Z, et al. Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Ann Neurol*, 2011, 69(2): 320-327.

- [3] Mendonca N, Santos G, Duro D, et al. Multiple dural arteriovenous fistulas presenting as rapidly progressive dementia. *Neurologist*, 2012, 18(3): 130-132.
- [4] Cysique LA, Brew BJ, Halman M, et al. Undetectable cerebrospinal fluid HIV RNA and β -2 microglobulin do not indicate inactive AIDS dementia complex in highly active antiretroviral therapy-treated patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2005, 39(4): 426-429.
- [5] Itzhaki RF, Wozniak MA. Viral infection and cognitive decline. *J Am Geriatr Society*, 2007, 55(1): 131.
- [6] Almeida OP, Lautenschlager NT. Dementia associated with infectious diseases]. *Int Psychogeriatr*, 2005, 17(s1): S65-S77.
- [7] Kesav P, Vishnu VY, Lal V, et al. Disseminated tuberculosis presenting as rapidly progressive dementia. *QJM*, 2014, 107(1): 79-80.
- [8] Luo X, Shi H, Hou L, et al. Different cerebrospinal fluid levels of Alzheimer-type biomarker A β 42 between general paresis and asymptomatic neurosyphilis. *Eur J Neurol*, 2015, 22(5): 853-858.
- [9] Kennedy PGE. Human African trypanosomiasis—neurological aspects]. *J Neurol*, 2006, 253(4): 411-416.
- [10] Schuster FL, Honarmand S, Visvesvara GS, et al. Detection of antibodies against free-living amoebae *Balamuthia mandrillaris* and *Acanthamoeba* species in a population of patients with encephalitis. *Clin Infect Dis*, 2006, 42(9): 1260-1265.
- [11] Zhang J, Wu H, Zhao Y, et al. Therapeutic Effects of Hydrogen Sulfide in Treating Delayed Encephalopathy After Acute Carbon Monoxide Poisoning. *Am J Ther*, 2015.
- [12] Gröber U, Kisters K, Schmidt J. Neuroenhancement with Vitamin B12—Underestimated neurological significance. *Nutrients*, 2013, 5(12): 5031-5045.
- [13] Mignarri A, Chini E, Rufa A, et al. Lithium neurotoxicity mimicking rapidly progressive dementia. *J Neurol*, 2013, 260(4): 1152-1154.
- [14] Jungreis AC, Schaumburg HH. Encephalopathy from abuse of bismuth subsalicylate (Pepto-Bismol). *Neurology*, 1993, 43(6): 1265.
- [15] 袁丹,刘胜达,李东华. 神经系统副肿瘤综合征研究进展. *中国现代医药杂志*, 2013, 14(12): 122-126.
- [16] Muramatsu T, Hamano T, Shirafuji N, et al. Hashimoto's encephalopathy presenting periodic synchronous discharge, as a differential diagnosis for Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurol*, 2012, 53(9): 716-720.
- [17] 陆卉,张雅静. 自身免疫性脑炎临床鉴别诊断及治疗研究. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24(6): 1423-1425.
- [18] Geschwind MD, Tan KM, Lennon VA, et al. Voltage-gated potassium channel autoimmunity mimicking Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*, 2008, 65(10): 1341-1346.
- [19] Geschwind MD, Shu H, Haman A, et al. Rapidly progressive dementia. *Ann Neurol*, 2008, 64(1): 97-108.
- [20] Jadav R, Sinha S, Nagarathna S, et al. Carcinomatous meningitis: Yet another cause for rapidly progressive dementia and triphasic waves in electroencephalograph! *J Neurosci Rural Practice*, 2012, 3(2): 207.
- [21] 袁俊亮,王双坤,郭晓娟,等. 颅内转移瘤导致快速进展性痴呆一例. *中华医学杂志*, 2015, 95(13): 1033-1034.
- [22] Deutsch MB, Mendez MF. Neurocognitive Features Distinguishing Primary Central Nervous System Lymphoma from Other Possible Causes of Rapidly Progressive Dementia. *Cognit Behav Neurol*, 2015, 28(1): 1-10.
- [23] Clarke JL, Perez HR, Jacks LM, et al. Leptomeningeal metastases in the MRI era. *Neurology*, 2010, 74: 1449-1454.
- [24] Rivas E, Sanchez-Herrero J, Alonso M, et al. Miliary brain metastases presenting as rapidly progressive dementia. *Neuropathology*, 2005, 25(2): 153-158.
- [25] Patrick LB, Mohile NA. Advances in Primary Central Nervous System Lymphoma. *Curr Oncol Reports*, 2015, 17(12): 1-8.
- [26] de Medeiros Rimkus C, Andrade CS, da Costa Leite C, et al. Toxic Leukoencephalopathies, Including Drug, Medication, Environmental, and Radiation-Induced Encephalopathic Syndromes [C]//Seminars in Ultrasound, CT and MRI. *WB Saunders*, 2014, 35(2): 97-117.
- [27] Rosenbloom MH, Atri A. The evaluation of rapidly progressive dementia. *Neurologist*, 2011, 17(2): 67-74.
- [28] Kretschmar H, Tatzelt J. Prion disease: a tale of folds and strains. *Brain Pathol*, 2013, 23(3): 321-332.
- [29] Wang PS, Wu YT, Hung CI, et al. Early detection of periodic sharp wave complexes on EEG by independent component analysis in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Clin Neurophysiol*, 2008, 25(1): 25-31.
- [30] Tschampa HJ, Neumann M, Zerr I, et al. Patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies mistaken for Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 2001, 71(1): 33-39.
- [31] Snider BJ, Fagan AM, Roe C, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers and rate of cognitive decline in very mild dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol*, 2009, 66(5): 638-645.
- [32] Josephs KA, Knopman DS, Whitwell JL, et al. Survival in two variants of tau-negative frontotemporal lobar degeneration: FTLD-U vs FTLD-MND. *Neurology*, 2005, 65(4): 645-647.
- [33] 戚晓昆,董秦雯. 结缔组织病累及神经系统临床表现及治疗. *中国实用内科杂志*, 2012, 32(11): 842-845.
- [34] 曹秉振,曹霞. 血管炎性神经病. *国外医学神经病学神经外科学分册*, 2004, 31(4): 353-356.