·病例报告·

以认知障碍进行性加重为主要症状的克雅氏病一例

任明慧[1*],张双科[2]
(济宁市第一人民医院:[1]老年医学科,[2]乳甲外科,山东 济宁 272000)

【关键词】 克雅氏病;朊蛋白病;认知障碍
【中图分类号】 R745.1;R592 【文献标志码】 B 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2025.11.183

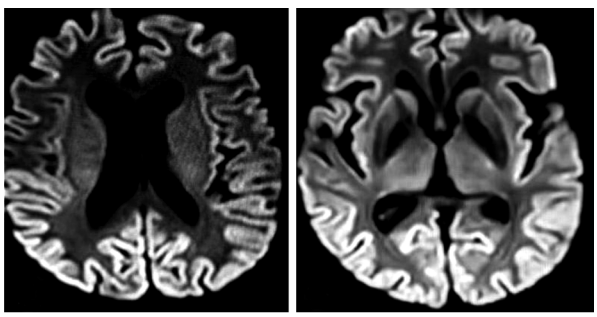
1 临床资料

患者女性,74岁,汉族,因"反应迟钝、行走不稳2个月"于2024年8月2日入住本院。患者2个月前能正常活动、生活可自理。后无明显诱因出现认知功能减退,初期表现为反应较前迟钝,记忆力下降,伴步履不稳等,后渐渐出现幻视、幻听、精神恍惚等症状。入院前2周,患者意识淡漠与躁狂交替出现,遂去当地医院就诊,给子奥氮平治疗。患者既往有高血压病史9年,入院前1个月因急性冠脉综合征在当地医院行冠脉支架植入术。家族病史无特异,否认抽烟、酗酒史。

入院查体:体温36.2℃,呼吸19次/min,脉搏78次/min,血压127/65 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。患者神志淡漠,言语缄默状态。瞳孔对光反射正常,无眼球震颤。额纹对称,伸舌居中,口角无明显歪斜。心肺听诊无异常。四肢肌张力增高,肌力检查不能配合。辅助检查:肌钙蛋白I 0.039 g/ml;总蛋白59.2 g/L,白蛋白35.7 g/L,天门冬氨酸氨基转移酶40 U/L;D-二聚体0.79 μg/L;氨基末端B型利钠肽前体1 095 pg/ml。

入院后简易精神状态评价量表筛查结果为2分,符合重度痴呆的诊断标准;日常生活能力量表检查评分为19分,提示生活自理能力极差,重度依赖他人。脑电图示弥漫性低中波幅三相波。颅脑磁共振弥散加权成像(diffusion-weighted imaging,DWI)示双侧额顶枕颞岛叶皮层异常高信号灶(图1),可疑花边征,提示克雅氏病(Creutzfeldt-Jakob disease,CJD)。行腰椎穿刺术,检测脑脊液结果:总蛋白0.35 g/L,葡萄糖3.21 mmol/L,脑脊液常规(-)。外送脑脊液结果:自身免疫性脑炎6项(-);脑脊液14-3-3蛋白(+)。

8月3日日间患者病情无明显变化,晚上出现烦躁不安、语无伦次症状,口服奥氮平后入睡。8月5日早晨,患者间断出现紧张、幻想等症状,且表情淡漠,唤之无应答、无法配合检查。之后患者逐渐出现进食呛咳、吞咽困难,给予留置胃管以营养支持。经营养神经、改善认知及循环、情绪调节及改善睡眠等治疗后,未见明显好转。家属遂放弃治疗并出院。



A B

图1 头颅磁共振成像

Figure 1 Magnetic resonance imaging of brain

A, B: different layers of DWI, showing high signal.

DWI: diffusion-weighted imaging.

2 讨 论

克雅氏病是一种人类朊蛋白病,临床上主要表现为进行性痴呆、肌阵挛,也可表现为锥体外系或锥体束损伤等症状,可伴随行走不稳等小脑共济失调表现。病理表现为脑部海绵状变,皮质、基底核及脊髓萎缩变性。疾病原因涉及两个方面:(1)外源性朊蛋白感染,主要是动物源性感染和少数医源性感染;(2)遗传蛋白基因突变。本病可分为散发型、医源型、遗传型和变异型四种类型,其中最常见的类型为散发型,占比约85%[1]。本病全球每年发病率(1~2)/100万,发病年龄50~75岁。

本例患者以早期容易被误诊的认知能力障碍为主要症状,伴随行走不稳等小脑共济失调表现,随后出现言语障碍、行为异常、肌肉阵挛、无动性缄默症,锥体外系症状有面部表情减少等。患者认知衰退速度较快,2个月内出现不认识家人、说话时文不对题,并出现步态不稳及精神症状,后期出现吞咽困难,影响进食。

临床需鉴别疾病有血管性痴呆、阿尔茨海默病、颅脑肿瘤等。血管性痴呆多有脑血管病危险因素,可伴有局灶性神经系统症状,颅脑磁共振检查可见脑血管异常表现。而该例患者病情急骤,进展迅速,无脑血管病变征象,影像学结合脑电生理等检查比较容易鉴别两者。阿尔茨海默病与CJD的

收稿日期:2024-12-10;接受日期:2025-01-22
通信作者:任明慧,E-mail:909330046@qq.com

症状相似,由于中枢系统逐渐退化而导致本病常表现为记忆力减退、语言障碍、认知功能减退及精神行为异常[2]。但该疾病发病缓慢,病程一般至少 5 年,与此患者不符。

核磁共振和脑电图表现是诊断克雅氏病的重要依据[3],核磁共振显示至少两个皮质区和(或)基底区出现 DWI 像高信号,DWI 上多可看到沿皮层条状带分布的高信号“花边征”。具体临床诊断标准包括[4]:痴呆症的快速发展、脑电图记录中呈现的具有三相形态的典型周期性尖波复合物或脑脊液检查显示 14-3-3 蛋白的存在;伴随肌阵挛、运动性缄默症、共济失调、视觉异常、锥体外系体征和症状。2021 年,Hermann 等[5]以世界卫生组织标准为基础,在《柳叶刀神经病学》杂志上提出改进方案,升级了影像学标准,以 DWI 异常信号为主要诊断标准。同时,该方案也引入了实时震动诱导蛋白扩增(real-time quaking-induced conversion,RT-QuIC)作为额外的生物标记。需要注意的是本病具有传染性,CJD 患者某些器官组织,如神经系统组织、眼球、淋巴结等有一定的传染性,接触患者上述组织时应注意防护[6]。

目前诊断 CJD 的黄金标准是脑组织活检,但该方法存在创伤性和难以取材的问题,因此临床上并不被推荐。应用皮肤样本进行 RT-QuIC 检测具有较高的敏感性,对克雅氏病的诊断有一定临床价值。对于有进展性神经精神症状的患者,RT-QuIC 阳性有助于本病的诊断。国内指南推荐对怀疑克雅氏病的患者,常规行朊蛋白基因检测[3]。国家疾病预防控制中心在 2015 年对 39 例遗传型克雅氏病患者进行分析发现,仅 1/3 的患者伴有阳性家族史。T188K、E200K 作为国人常见的遗传型克雅氏病致病性突变位点,其阳性家族史比例分别为 37.5%和 13.3%。本文患者由于家属过早放弃诊治,未能及时检测朊蛋白基因。

克雅氏病是致命性中枢神经系统疾病,目前尚无有效的治疗手段。有研究发现单克隆抗体可抑制朊病毒复制并延缓朊病毒疾病的发展[7]。英国伦敦大学学院一项研究通过应用朊病毒蛋白单克隆抗体对 6 例 CJD 患者进行治疗,结果显示人源化抗朊蛋白单克隆抗体 PRN100 可能帮助清除大脑中与此病有关的朊蛋白,这种可以通过血脑屏障的靶向性治疗为克雅氏病提供了新的治疗方向,对该疾病的治疗具有重要意义[2,8]。克雅氏病是一种进展较快、预后极差的神经退行性疾病,临床上多给予对症治疗,如减轻精神症状,维持营养和水、电解质平衡,对癫痫发作进行控制等[9],其他如抗朊病毒药物、免疫治疗、基因治疗等尚在研究阶段。有研究显示,强力霉素治疗可能有助于延长患者的生存期,多西环素被认为可以抑制朊病毒的复制,但上述临床疗效尚未得到证实。相关研究显示,即便上述抗生素可能会延缓朊病毒病的发作,但尚未发现会对疾病的发展进程有显著改变[10]。

克雅氏病早期常因进行性痴呆症状而误诊[11],若中老年人认知、精神障碍进展较快,伴随头晕、行走不稳症状,需尽快完善脑电图、脑部核磁共振、检测脑脊液 14-3-3 蛋白等检查以尽早诊断,避免发生误诊。同时,对临床医师来说,CJD 仍然是一种特别具有挑战性的疾病,需要进一步进行积极的临床试验来评估新疗法的安全性和有效性。本案例或为临床早期诊断贡献一些思路。

【参考文献】

[1] 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. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2024.05.034.

[2] 洪音, 江天琳, 李汶逸, 等.营养状况和认知功能在 APOEε4 与阿尔茨海默病精神行为症状相关性的中介效应[J].中华老年多器官疾病杂志, 2024, 23(8): 561-566. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.08.123.

[3] 中华医学会神经病学分会神经感染性疾病与脑脊液细胞学学组.克-雅病中国诊断指南 2021[J].中华神经科杂志, 2022, 55(11): 1215-1224. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220303-00151.

[4] Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, *et al*.Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease[J]. Brain, 2009, 132(Pt 10): 2659-2668. DOI: 10.1093/brain/awp191.

[5] 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. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30477-4.

[6] 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. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2022.07.008.

[7] White AR, Enever P, Tayebi M, *et al*. Monoclonal antibodies inhibit prion replication and delay the development of prion disease[J]. Nature, 2003, 422(6927): 80-83. DOI: 10.1038/nature01457.

[8] Mead S, Khalili-Shirazi A, Potter C, *et al*. Prion protein monoclonal antibody (PRN100) therapy for Creutzfeldt-Jakob disease: evaluation of a first-in-human treatment programme[J]. Lancet Neurol, 2022, 21(4): 342-354. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00082-5.

[9] 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.

[10] Varges D, Manthey H, Heinemann U, *et al*. Doxycycline in early CJD: a double-blinded randomised phase Ⅱ and observational study[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017, 88(2): 119-125. DOI: 10.1136/jnnp-2016-313541.

[11] 刘阳, 代瑞廷.误诊为阿尔茨海默病的克-雅病 1 例报告[J].癫痫与神经电生理学杂志, 2018, 27(5): 319-320.

(编辑: 郑真真)