

散发型克雅病2例并文献复习

张娇娇*, 马爱军#

青岛大学附属医院神经内科, 山东 青岛

收稿日期: 2024年2月7日; 录用日期: 2024年2月29日; 发布日期: 2024年3月8日

摘要

目的: 探讨克雅病临床特征及诊断。方法: 通过对2例克雅病患者的临床表现、诊断、辅助检查等进行分析, 并进行文献复习。结果: 克雅病症状不典型, 结合患者症状及MR“花边征”及脑脊液14-3-3蛋白做出诊断。结论: 克雅病诊断困难, 目前尚无有效治疗手段, 且预后极差, 应被临床医生所重视。

关键词

克雅病, 朊病毒病, 病例报告

Two Cases Report of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease and Literature Review

Jiaojiao Zhang*, Aijun Ma#

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Feb. 7th, 2024; accepted: Feb. 29th, 2024; published: Mar. 8th, 2024

Abstract

Objective: To investigate the clinical features and diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. **Methods:** The clinical manifestations, diagnosis and auxiliary examination of two patients with Creutzfeldt-Jakob disease were analyzed and literature review was conducted. **Results:** The symptoms of Creutzfeldt-Jakob disease were atypical, and the diagnosis was made based on the patient's symptoms and MR "lace sign" and cerebrospinal fluid 14-3-3 protein. **Conclusion:** The diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease is difficult, there is no effective treatment method, and the prognosis is

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 张娇娇, 马爱军. 散发型克雅病 2 例并文献复习[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 66-72.

DOI: 10.12677/acm.2024.143666

very poor, which should be paid attention to by clinicians.

Keywords

Creutzfeldt-Jakob Disease, Prion Disease, Case Report

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

克雅病(Creutzfeldt-Jakob Disease, CJD)是最常见的人类朊病毒病, 最早报道时间在 1929 年。目前在世界各地多个国家都有发现, 可分为散发型、家族型、获得型, 症状可有: 痴呆、肌阵挛和其他中枢神经系统受损, 多在发病后 4 个月至 2 年内死亡, 生存时间取决于 CJD 的类型和症状[1]。目前尚无有效的治疗方法, 以支持治疗为主。现报道我院诊治的散发性克雅病 2 例。

2. 临床资料

病例 1: 患者何某, 女, 58 岁, 教师, 因“头晕伴行走不稳、言语不利 50 天”于 2023-11-08 入院, 患者 50 天前出现头晕, 非视物旋转性, 伴视物变形, 伴行走不稳感, 伴言语不利, 自觉反应慢, 无恶心呕吐, 无耳鸣耳聋, 症状逐渐加重, 现站立不能, 外院曾行颅脑 MRI 检查未见异常, 腰穿未见异常, 外送自身免疫性脑炎相关抗体未见明显异常, 家属诉应用甲强龙后症状有所加重。为进一步就诊遂来我院。门诊以“共济失调综合征”收住入院。患者发病以来, 神志清, 精神焦虑, 饮食欠佳, 睡眠尚可, 小便正常, 近 2 天未解大便, 近期体重未见明显改变。既往高血压病史 2 月, 最高达 177/90mmhg, 服用“硝苯地平缓释片”降压, 血压控制尚可; 否认糖尿病、冠心病、脑血管病病史。个人史及家族史无特殊。体格检查: 神志清, 言语欠流利, 反应力、定向力尚可, 双瞳孔正大等圆, 直径约 3 mm, 直接、间接对光反射灵敏, 眼球各方向活动充分自如, 无眼震。双侧额纹、鼻唇沟对称, 伸舌居中, 四肢肌力 5 级, 肌张力正常, 指鼻试验、跟膝胫试验欠稳准, Romberg 征(-), 双侧感觉对称存在, 腱反射(++), 病理征(-)。颈软, 无抵抗。辅助检查: 血常规 + CRP、血糖测定(空腹)、血脂分析、肝功、肾功、电解质检测、血凝常规、CK + CKMB 测定、风湿四项、甲功全套、女性肿瘤标志物筛查、糖化血红蛋白测定、传染性标志物 4 项检测、血同型半胱氨酸测定无明显异常。颅脑 MR 增强扫描未见明显异常, 脑动脉 MR 血管成像(MRA)符合颅脑动脉粥样硬化表现, 请结合临床。颅脑 MR 平扫成像(图 1): 双侧额顶颞枕叶皮层多发异常信号影, CJD? 初步诊断: 共济失调综合征、高血压 2 级、焦虑状态。给予改善循环、营养神经、降压、补液及对症支持治疗。脑电图(图 2): 重度异常脑电图, 背景活动: 清醒安静闭目状态下, 双侧枕区 2~5 Hz 中 - 高波幅慢活动, 夹杂少量低波幅快波, 左右大致对称, 调节、调幅差。异常波: 慢波, 2~5 Hz 中 - 高波幅慢活动, 各区多量, 部分呈节律出现。肌电图: 未见明显神经损害。患者病情进一步进展, 2023-11-17 行腰椎穿刺检查, 脑脊液检查结果: 脑脊液免疫球蛋白测定、脑脊液生化、脑脊液细菌涂片三项检测、脑脊液腺苷脱氨酶、脑脊液常规检查无明显异常。脑脊液送青岛金域医学检验实验室有限公司检验, 检验结果 14-3-3 蛋白 γ 亚型(14-3-3 γ) $\geq 20,000$ AU/mL, 提示受检者脑脊液中 14-3-3 γ 水平高, 患者克雅氏病可能性高。加用抗炎、免疫治疗, 继续予以改善循环、营养神经、降压、补液及对症支持治疗。患者病情进一步进展, 共济失调加重, 言语不能, 个人生活无法自理, 并出现肌张力增高, 肌阵挛

等症状, 患者家属要求出院, 于 2023-11-26 出院并转往上级医院继续治疗。出院诊断: 克雅病、高血压 2 级、焦虑状态。出院前查体: 患者神志模糊, 精神差, 言语不能, 双瞳孔正大等圆, 直径约 3 mm, 直接、间接对光反射灵敏。双侧额纹、鼻唇沟对称, 肌张力升高, 病理征(-), 颈部抵抗, 余查体不配合。出院后随访, 家属表示患者病情持续加重, 无法与其进行交流, 几乎呈无动缄默状态。

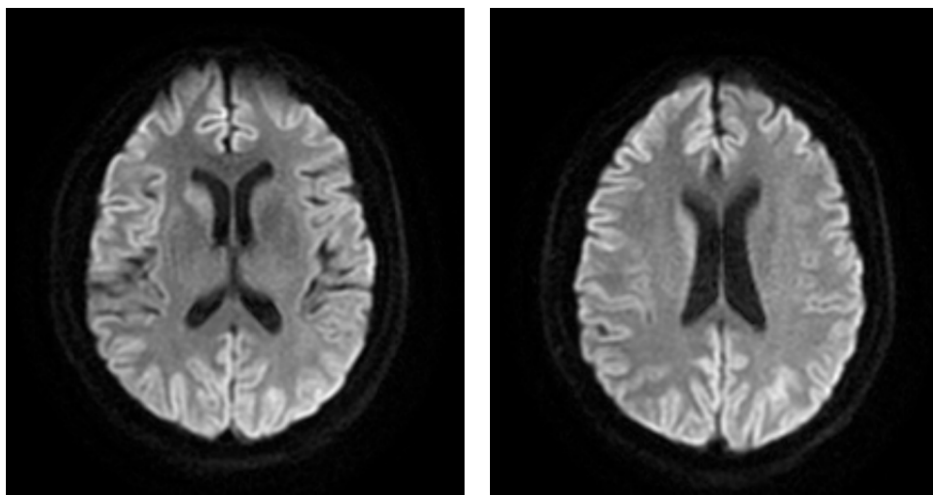


Figure 1. The DWI of the case 1 patient was 2 days after admission (52 days after onset)

图 1. 例 1 患者入院 2 d (发病 52 d) 的颅脑 DWI

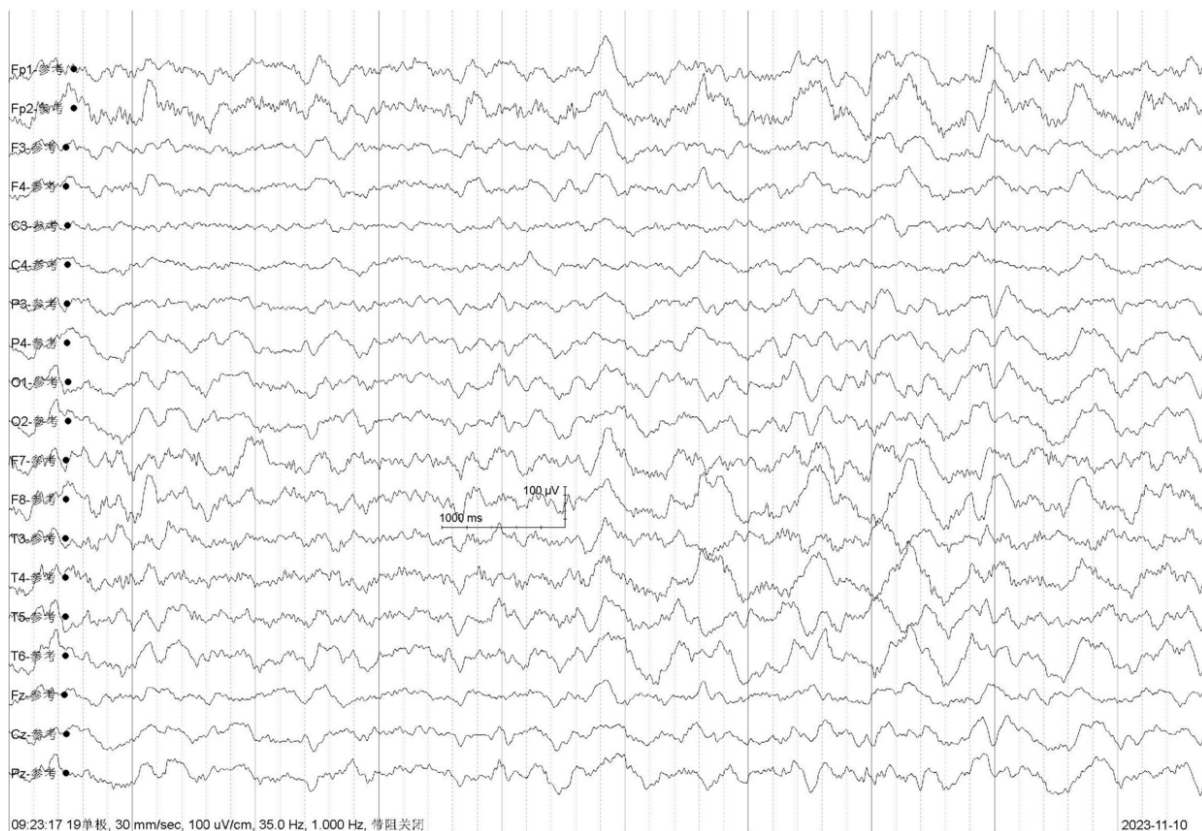


Figure 2. The EEG of the case 1 patient was 3 days after admission (53 days after onset)

图 2. 例 1 患者入院 3 d (发病 53 d) 脑电图

病例 2: 患者王某, 女, 53 岁, 宿管, 因“听力下降 3 周, 反应迟钝伴言语缓慢 10 余天”。于 2023-10-17 入院, 患者 3 周前无明显诱因出现双侧听力下降, 10 余天前出现反应迟钝伴言语缓慢, 伴头晕、头痛, 伴恶心、呕吐, 呕吐物为胃内容物, 伴四肢无力, 行走、活动缓慢, 伴记忆力下降, 惊吓感, 无发热, 无肢体抽搐等, 2023-10-03 于黄岛区立医院行颅脑 CT 未见明显异常。2023-10-11 于黄岛区立医院行颅脑 MRI 示脑灰质弥漫异常信号, 克雅氏病不除外。给予营养神经等对症支持治疗, 症状较前稍缓解, 后来我院急诊就诊, 为进一步诊治, 急诊以“脑病”收入我科, 患者自发病以来, 神志清, 食欲差, 睡眠可, 大小便正常, 体重较前无明显增减。患者既往体健, 否认高血压、心脏病史, 否认糖尿病、脑血管疾病、精神疾病史。个人史及家族史无特殊。体格检查: 神志清, 精神差, 反应迟钝, 言语欠流利, 记忆力下降, 计算力尚可, 双瞳孔正大等圆, 直径约 3 mm, 直接、间接对光反射灵敏, 眼球各方向活动充分自如, 无眼震。双侧额纹、鼻唇沟对称, 伸舌居中, 四肢肌力 4 级, 肌张力正常, 指鼻试验、跟膝胫试验尚可, Romberg 征(-), 双侧感觉对称存在, 腱反射(++), 病理征(-)。颈软, 无抵抗。辅助检查: 女性肿瘤标志物筛查: 神经元特异性烯醇化酶 29.29 ng/ml ↑, 鳞状细胞癌相关抗原 2.55 ng/ml ↑; 甲功全套: 抗甲状腺球蛋白抗体 264.00 IU/ml ↑。血常规 + CRP、血糖测定(空腹)、血脂分析、肝功、肾功、电解质检测、血凝常规、CK + CKMB 测定、风湿四项、糖化血红蛋白测定、传染性标志物 4 项检测、血同型半胱氨酸测定无明显异常。入院后给予患者营养神经、补液等对症支持治疗。排除相关禁忌于 2023-10-19 行腰椎穿刺术, 脑脊液检查结果: 脑脊液细菌涂片三项检测、脑脊液常规检查、脑脊液生化、腺苷脱氨酶、脑脊液免疫球蛋白测定未见明显异常, 外送脑脊液至青岛金域医学检验实验室有限公司检验血清自身免疫性脑炎相关抗体及 14-3-3 抗体检验结果未回。颅脑 MR 平扫成像(图 3): 双侧额顶颞叶、右侧枕叶、岛叶皮层多发异常信号影, CJD?; 颅脑 MR 磁敏感加权成像(SWI)右侧基底节区微出血灶; 颅脑 MR 增强未见明显异常。脑电图(图 4): 中 - 重度异常脑电图, 背景活动: 反应迟钝, 安静闭目状态下, 双侧枕区 8~10 Hz 低 - 中波幅节律, 夹杂少量低波幅快波, 左右大致对称, 调节、调幅差。异常波: 慢波: 5~7 Hz 中 - 高波幅 θ 活动, 各区多量, 部分呈节律出现, 2~3 Hz 中高波幅 δ 活动, 右侧额颞区多量, 部分呈节律出现。经治疗, 患者病情未见好转, 反应迟钝加重, 记忆力下降明显, 偶有不认识家人等表现, 患者家属要求自动出院, 已充分告知家属患者目前病情, 患者家属表示知情了解, 并签署自动出院知情书, 于 2023-11-21 办理出院。出院诊断: 克雅病(待诊)。出院前查体: 神志清, 精神差, 反应迟钝, 言语欠清, 记忆力下降, 计算力尚可, 双瞳孔正大等圆, 直径约 3 mm, 直接、间接对光反射灵敏, 眼球各方向活动充分自如, 无眼震。双侧额纹、鼻唇沟对称, 伸舌居中, 四肢肌力 4 级, 肌张力正常, 指鼻试验、跟膝胫试验尚可, Romberg 征(-), 双侧感觉对称存在, 腱反射(++), 病理征(-)。颈软, 无抵抗。患者出院后三天, 脑脊液结果回报 14-3-3 蛋白阳性, 诊断为散发性克雅病, 已通知患者家属。出院后随访, 家属诉患者病情持续加重, 言语能力较前下降, 吐字困难, 不识家人, 生活几乎不能自理。

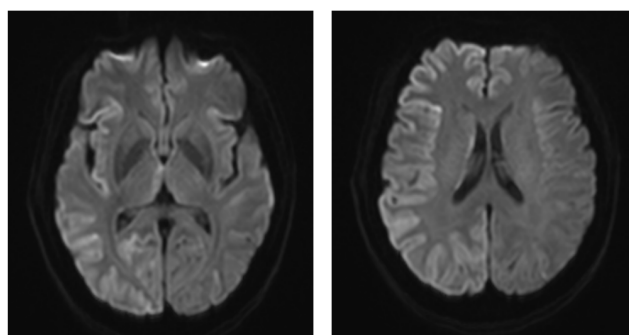


Figure 3. The DWI of the case 2 patient was 2 days after admission (23 days after onset)

图 3. 例 2 患者入院 2 d (发病 23 d) 颅脑 DWI

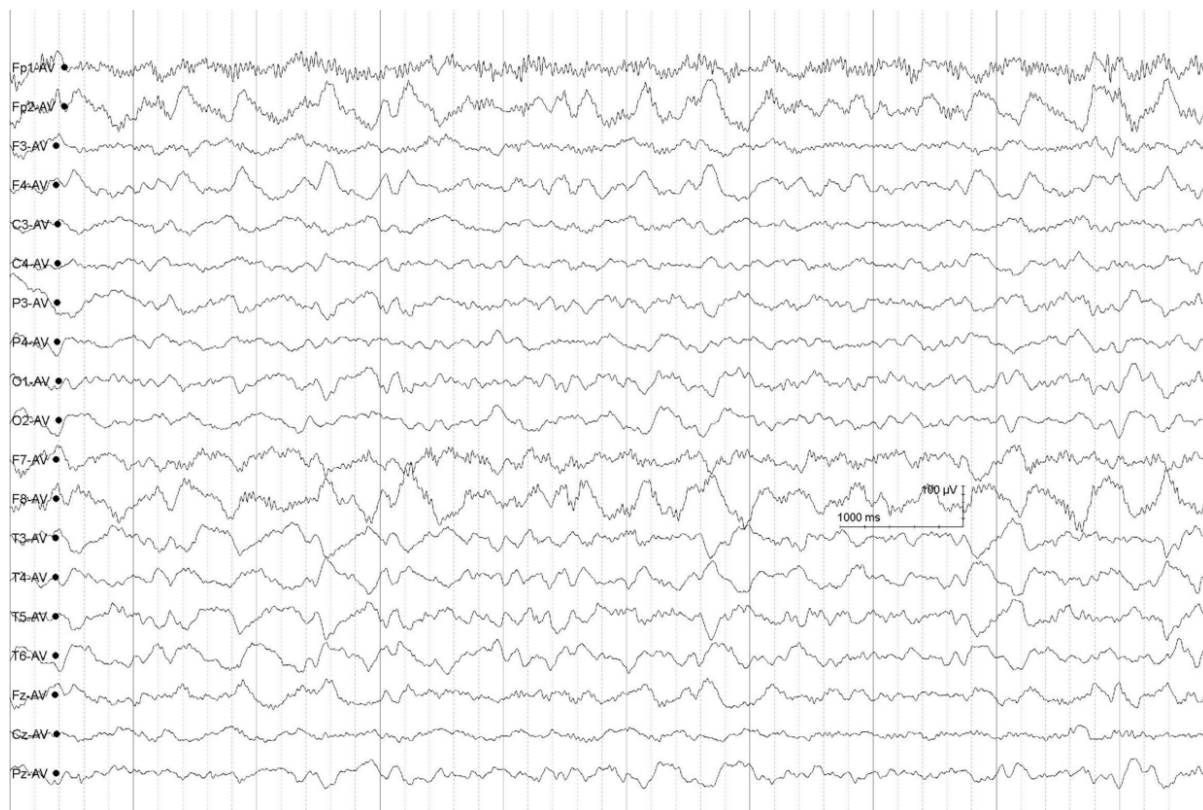


Figure 4. The EEG of the case 2 patient was 2 days after admission (23 days after onset)

图 4. 例 2 患者入院 2 d (发病 23 d) 脑电图

3. 讨论

克雅氏病是一种罕见的脑病, 发病率约为每百万人年 1.5 至 2.0 人, 是由朊病毒引起的神经退行性疾病, 具有致命性与潜在的传染性。朊病毒(Prion), 由蛋白质构成, 是一类可自我复制并具感染性的小分子疏水性蛋白质, 能引起人和哺乳动物的中枢神经系统病变。所有朊病毒病均由同一种机制导致。即都是由 PRNP 基因编码的朊病毒蛋白(PrP)的构象从其固有折叠形式(PrPC)到一种自我复制的错误折叠形式(PrPSc)的变化引起的。

克雅氏病的分型包括散发型克雅病(sporadic CJD, sCJD)、遗传型克雅病(genetic CJD, gCJD)、医源性克雅病(iatrogenic CJD, iCJD)、变异型克雅病(variant CJD, vCJD), 其中散发型克雅病最为常见, 约占 85%, 病因不明, 排除遗传影响及可确认的传染途径, 该类型患者的生存期较短, 约 1 年之内死亡, 遗传型克雅病约占 10%, 由常染色体显性遗传导致, 病程可能持续 5~11 年, 我国曾于 2009 年报道过 1 例, 医源性克雅病约占 0.2%, 发生在器官移植及输血等医疗操作中[2], 变异型克雅病约占 0.1%, 由食用疯牛肉感染或使用污染的化妆品感染, 首次报道是 1996 年由英国报道, 该类型同时也主要出现在英国[3]。

克雅氏病临床表现具有异质性, 给临床诊断带来极大的难度, 典型临床症状为快速进展性痴呆, 同时伴有共济失调、锥体系及锥体外系受累症状、肌阵挛、视觉障碍等一系列症状群[1]。病例 1 患者以共济失调为首发症状, 随病情进展出现认知功能下降、肌阵挛, 后期随访甚至出现无动性缄默状态, 病例 2 患者以为听力下降为首发症状, 该症状在克雅病症状中较为罕见, 美国曾有一例类似的病例[4], 随后出现认知功能下降。随病情进展出现肢体无力等锥体系症状, 该患者可能由于病程较短, 在院期间未出现共济功能下降等症状。

脑电图是记录放大后的脑部的自发性生物电位获得的图形, 记录脑细胞群产生的自发性、节律性电活动。脑电图可作为诊断克雅病的重要诊断方法, 脑电图可显示周期性尖慢复合波, 其常表现为广泛慢波中出现, 尖波(二相波/三相波)、多尖波和慢波复合体, 除了变异型克雅病前期, 其余类型克雅病多有出现, 被世卫组织列为可能的散发性克雅病的诊断标准, 周期性尖慢复合波在变异型克雅病患者后期脑电图中也较为常见。本案例中患者脑电图显示的中-高波幅慢活动(图2和图4)呈节律性出现可能预示克雅病的存在。散发性克雅病可出现神经损害症状, 研究表明肌电图敏感度约为40% [5], 本研究中患者均无肌电图损害, 对于疑诊克雅病患者, 肌电图检查可作为参考。

头颅MRI是诊断克-雅病的重要手段之一, 绝大多数CJD患者可观察到弥散加权成像(DWI)高信号改变, 即DWI可有皮质丝带状高信号, 称为脑皮质“花边征”、“绸带征”, 或者“飘带征”。本2例患者中可见典型“花边征”(图1和图3), 但该特征特异性较差, 见于多种脑损伤疾病, 如癫痫、线粒体脑病、皮质层状坏死、弥漫性脑缺血-缺氧、可逆性后部白质脑病综合征、脑炎等, 克雅病较为罕见, 磁共振图像易误诊[6], 因此掌握该病磁共振特征性表现-皮质丝带状高信号, 有助于该病的诊断。

实验室检查可有脑脊液检查, 脑组织活检, 基因检测等, 本病诊断金标准为脑组织活检中检出海绵状变性和朊病毒(PrPsc)或基因检测出PRNP特定位点突变, 其中, 脑组织活检损伤性大, 且敏感度不高[7], 因此不推荐, 通常在尸检中进行[8], 14-3-3蛋白是一种小分子蛋白, 广泛出现于真核生物, 其异常升高代表患者存在神经元损害[9], 脑脊液中检测出14-3-3蛋白为散发性克雅病的重要检测手段[10][11], 但该蛋白同时也可出现于颅内感染、神经系统变性病、脑血管病等疾病中, 本研究中病例1、2脑脊液中14-3-3蛋白阳性, 同时患者出现认知功能迅速下降、共济失调、锥体系锥体外系症状等克雅病典型症状, 诊断为散发性克雅病。实时震动诱导转化(RT-QuIC)是一种较新的检测方法, 可以检测组织中或者脑脊液中朊病毒[12], 该方法损伤性较小, 并且诊断敏感性与特异性均较高[13], 目前该检测方法受到广泛关注。

该病目前尚无有效的治疗方法[14], 目前只能通过对症支持治疗缓解患者的痛苦及其他症状, 在过去的百年间, 众多学者在各种实验模型中进行了治疗克雅病及抑制朊病毒复制的各种尝试, 研究表明, 他克莫司、阿司咪唑、奎纳克林等可以抑制小鼠细胞及体外实验中朊病毒复制, 但由于人体安全性、药物毒性, 并且尚无证据表明其可延长克雅病患者生存时间, 各类药物均未被广泛应用[15][16][17]。

总之, 目前, 克雅病的治疗面对极大的难题, 且预后极差, 死亡率100% [18], 因此及时诊断克雅病并处理好患者的体液及分泌物, 控制传染源, 切断传播途径对于克雅病的防治有益。

声明

该病例报道已经获得病人家属知情同意。

参考文献

- [1] Gambetti, P., Kong, Q., Zou, W., Parchi, P. and Chen, S.G. (2003) Sporadic and Familial CJD: Classification and Characterisation. *British Medical Bulletin*, **66**, 213-239. <https://doi.org/10.1093/bmb/66.1.213>
- [2] Saá, P. (2020) Is Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Transfusion-Transmissible? *Transfusion*, **60**, 655-658. <https://doi.org/10.1111/trf.15763>
- [3] Ritchie, D.L., Peden, A.H. and Barria, M.A. (2021) Variant CJD: Reflections a Quarter of a Century on. *Pathogens*, **10**, Article 1413. <https://doi.org/10.3390/pathogens10111413>
- [4] Salazar, R., Cerghet, M. and Ramachandran, V. (2014) Bilateral Hearing Loss Heraldng Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease: A Case Report and Literature Review. *Otology & Neurotology*, **35**, 1327-1329. <https://doi.org/10.1097/MAO.0000000000000485>
- [5] Baiardi, S., Redaelli, V., Ripellino, P., Rossi, M., Franceschini, A., Moggio, M., Sola, P., Ladogana, A., et al. (2019) Prion-Related Peripheral Neuropathy in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **90**, 424-427. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-319221>

- [6] Manara, R., Fragiaco, F., Ladogana, A., Vaianella, L., Camporese, G., Zorzi, G., Vicinanza, S., Zanusso, G., Pochiari, M. and Cagnin, A. (2024) MRI Abnormalities in Creutzfeldt-Jakob Disease and Other Rapidly Progressive Dementia. *Journal of Neurology*, **271**, 300-309. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11962-1>
- [7] Connor, A., Wang, H., Appleby, B.S. and Rhoads, D.D. (2019) Clinical Laboratory Tests Used to Aid in Diagnosis of Human Prion Disease. *Journal of Clinical Microbiology*, **57**, e00769-19. <https://doi.org/10.1128/JCM.00769-19>
- [8] Kojima, G., Tatsuno, B.K., Inaba, M., Velligas, S., Masaki, K. and Liow, K.K. (2013) Creutzfeldt-Jakob Disease: A Case Report and Differential Diagnoses. *Hawai'i Journal of Health & Social Welfare*, **72**, 136-139.
- [9] Pair, F.S. and Yacoubian, T.A. (2021) 14-3-3 Proteins: Novel Pharmacological Targets in Neurodegenerative Diseases. *Trends in Pharmacological Sciences*, **42**, 226-238. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.01.001>
- [10] Llorens, F., Karch, A., Golanska, E., Schmitz, M., Lange, P., Sikorska, B., Liberski, P.P. and Zerr, I. (2017) Cerebrospinal Fluid Biomarker-Based Diagnosis of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease: A Validation Study for Previously Established Cutoffs. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, **43**, 71-80. <https://doi.org/10.1159/000454802>
- [11] Soomro, S. and Mohan, C. (2016) Biomarkers for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **3**, 465-72. <https://doi.org/10.1002/acn3.304>
- [12] Bongiani, M., Orrù, C., Groveman, B.R., Sacchetto, L., Fiorini, M., Tonoli, G., Triva, G., Capaldi, S., et al. (2017) Diagnosis of Human Prion Disease Using Real-Time Quaking-Induced Conversion Testing of Olfactory Mucosa and Cerebrospinal Fluid Samples. *JAMA Neurology*, **74**, 155-162. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.4614>
- [13] McGuire, L.I., Peden, A.H., Orrù, C.D., Wilham, J.M., Appleford, N.E., Mallinson, G., Andrews, M., Head, M.W., Caughey, B., Will, R.G., Knight, R.S. and Green, A.J. (2012) Real Time Quaking-Induced Conversion Analysis of Cerebrospinal Fluid in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Annals of Neurology*, **72**, 278-285. <https://doi.org/10.1002/ana.23589>
- [14] Miranda, L.H.L., Oliveira, A.F.P.H., Carvalho, D.M., Souza, G.M.F., Magalhães, J.G.M., Júnior, J.A.C., Lima, P.T.M.B.Q., Júnior, R.M.A., Filho, S.P.L. and Melo, H.M.A. (2022) Systematic Review of Pharmacological Management in Creutzfeldt-Jakob Disease: No Options So Far? *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, **80**, 837-844. <https://doi.org/10.1055/s-0042-1755341>
- [15] Karapetyan, Y.E., Sferrazza, G.F., Zhou, M., Ottenberg, G., Spicer, T., Chase, P., Fallahi, M., Hodder, P., Weissmann, C. and Lasmézas, C.I. (2013) Unique Drug Screening Approach for Prion Diseases Identifies Tacrolimus and Astemizole as Antiprion Agents. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **110**, 7044-7049. <https://doi.org/10.1073/pnas.1303510110>
- [16] Trevitt, C.R. and Collinge, J. (2006) A Systematic Review of Prion Therapeutics in Experimental Models. *Brain*, **129**, 2241-2265. <https://doi.org/10.1093/brain/awl150>
- [17] Weissmann, C. and Aguzzi, A. (2005) Approaches to Therapy of Prion Diseases. *Annual Review of Medicine*, **56**, 321-344. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.56.062404.172936>
- [18] Llorens, F., Rübsamen, N., Hermann, P., Schmitz, M., Villar-Piqué, A., Goebel, S., Karch, A. and Zerr, I. (2020) A Prognostic Model for Overall Survival in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Alzheimer's & Dementia*, **16**, 1438-1447. <https://doi.org/10.1002/alz.12133>