

A Case of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease and Literature Review

Yuefei Pan¹, Xiaoshuang Zhang¹, Gaobo Tian², Dongqing Xu²

¹Department of Infectious Disease, The 251st Hospital of People's Liberation Army, Zhangjiakou Hebei

²Medical Quality Control Section of the 251st Hospital of People's Liberation Army, Zhangjiakou Hebei

Email: ppp565@126.com

Received: Sep. 5th, 2018; accepted: Sep. 20th, 2018; published: Sep. 28th, 2018

Abstract

Objective: To summarize the treatment experience of 1 case of Creutzfeldt-Jakob disease and do some literature review. **Methods:** By the observation of a Creutzfeldt-Jakob patient, we summarize the experiences of Creutzfeldt-Jakob disease treatment and review the literature. **Conclusion:** Creutzfeldt-Jakob disease is a infectious disease caused by prion with higher mortality, earlier diagnostic is important for preventing iatrogenic transmission and symptomatic treatment.

Keywords

Creutzfeldt-Jakob Disease, Earlier Diagnosis, Treatment Experiences

散发型克雅病临床诊断1例合并文献复习

潘月飞¹, 张校双¹, 田高波², 徐冬清²

¹中国人民解放军第251医院感染疾病科, 河北 张家口

²中国人民解放军第251医院医务处质量控制科, 河北 张家口

Email: ppp565@126.com

收稿日期: 2018年9月5日; 录用日期: 2018年9月20日; 发布日期: 2018年9月28日

摘要

目的: 总结1例克雅病患者的治疗经验并进行文献复习。 **方法:** 通过对我院收治的1名克雅病患者治疗过程进行观察, 总结克雅病的治疗经验并进行文献复习。 **结论:** 克雅病是朊病毒感染引起的一种死亡率极

高的疾病，如能在疾病发生早期，明确克雅病的诊断对预防其医源性传播以及及时开展对症治疗具有重要意义。

关键词

克雅病，早期诊断，治疗经验

Copyright © 2018 by authors and Hans Publishers Inc.

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

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



Open Access

1. 前言

克雅病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)是一种临床较罕见的中枢神经系统退行性疾病，主要分为四型：散发型、遗传/家族型、医源型、变异型。由于其临床表现不典型，且早期诊断较为困难，很容易漏诊和误诊。本病致死率极高。我们通过总结近期收治的一例散发型克雅病患者的治疗经验(已得到患者家属知情同意)，并进行文献复习，对提高大家对该病的认识、预防其医源性传播以及及时开展对症治疗具有重要意义。

2. 临床资料

患者为 56 岁女性患者，回族，长期饮食牛羊肉，既往有明确的高血压、糖尿病病史。患者因进行性记忆力下降、行为异常 2 个月，伴意识不清 1 周于 2017 年 8 月 2 日入院。2017 年 6 月初该患者无明显诱因出现记忆力下降，易疲劳，并伴有幻觉，于北京某医院给予“深部电针刺刺激”治疗后，病情无缓解，2017 年 6 月中旬病人出现明显的行为异常，不爱说话，时有攻击他人行为，2017 年 6 月下旬去北京宣武医院就诊后未明确诊断，后上述症状迅速加重，开始不认识自己的家，2017 年 7 月 4 日以“抑郁症”在张家口市沙岭子精神病医院住院，当时病人在别人搀扶下能行走，给予“抗抑郁”治疗后病情无好转，期间脑电图检查结果明显异常，2017 年 7 月 19 日患者出现不自主四肢颤动，不能自行行走，就诊于北京多家医院，诊断均考虑为“克雅病”，入院前一周患者出现意识不清，不能回答问题。故为求进一步诊治，来我院住院治疗。

体格检查：体温正常，血压 150/90 mmHg，发育中等，体质消瘦，全身浅表淋巴结无肿大。眼球有自主活动，双侧瞳孔等大等圆，直径 3 mm，对光反射存在。两肺呼吸音清，未闻及干湿性啰音及胸膜摩擦音。心脏、腹部查体未见明显异常。四肢肌力减小、肌张力明显增高，双侧肱二、三头肌腱反射亢进，双侧膝、跟腱反射亢进，双侧 Hoffmann 征、Babinski 征及 Kernig 征均阳性。

辅助检查：2017 年 8 月 3 日查血尿便常规、肝肾功、电解质、输血免疫系列、血凝等未见明显异常；空腹血糖：葡萄糖 12.59 mmol/L；脑脊液检查：脑脊液常规：脑脊液为无色透明液体，红细胞 20/ul，白细胞为 8/ul；脑脊液生化：蛋白定性(+)，氯化物 125 mmol/L，总蛋白 1.44 g/L，葡萄糖 7.73 mmol/L；脑脊液细菌涂片：革兰氏阴性双球菌(-)，新型隐球菌(-)，结核杆菌(-)；将脑脊液送往中国疾病预防控制中心克雅病病毒研究所行脑脊液 PrP14-3-3 检测。2017 年 8 月 5 日脑电图报告：异常放电，痫样放电，可见阵发性三相波。2017 年 8 月 6 日头颅 MRI 结果提示脑萎缩，DWI 提示患者皮质尾状核、壳核以及部分丘脑有高信号改变。2017 年 8 月 10 日国家疾控中心病毒病克雅病研究所回报病人脑脊液 PrP14-3-3 蛋白测定为阳性。

治疗经过：入院后根据患者临床症状、体征及脑电图、脑脊液 PrP14-3-3 检测结果，诊断为 1：散发型克雅病，2：2 型糖尿病，3：高血压 I 级，给予对症、支持、营养神经、降压降糖等治疗，患者意识一直处于昏迷状态，大小便失禁，频繁肌阵挛，四肢肌张力大，腱反射亢进，呈去大脑皮质状态，2017 年 7 月 12 日患者突然出现呼吸衰竭，经抢救无效死亡。

3. 讨论

克雅病是朊病毒感染引起的一种死亡率极高的疾病，患者分布于世界各地，每年发病率约为百万分之一[1]。临床表现主要有进行性痴呆、共济失调、肌阵挛、视力障碍、锥体系及锥体外系受损等多种症状。CJD 一般分为散发型、遗传性、变异性及医源性 4 种类型[2]。其中散发型 CJD 最常见，约占 85%~90%，我国 CJD 大多数为散发型，其具有潜伏期长、病程短、100%死亡率等特性[3]。发病机制目前尚不十分清楚，大多数研究认为本病的病原体为传染性朊蛋白，患者被感染后，其自身正常的细胞朊蛋白在翻译后其二级结构由可溶性的 α 螺旋变成了不可溶性的 β 折叠，转化为致病性的病理性异常羊瘙痒病朊蛋白，后者沉积在神经细胞内，引发神经细胞死亡从而出现一系列临床症状。该病病理特征包括神经细胞脱落，星形胶质细胞增生，神经毡呈海绵状变性、抗朊蛋白染色阳性的淀粉斑，但无明显炎症性改变[4]。

由于 CJD 在疾病早期，其早期临床症状并不典型，仅仅依靠临床症状对其进行诊断十分困难，与阿尔茨海默病等疾病鉴别困难。长期以来，多种辅助检查逐渐发展并应用于克雅病的诊断。脑电图于 1954 年起被应用于 CJD 的诊断，在 14-3-3 蛋白被发现之前，脑电图被认为是最可靠的诊断依据[5]。周期性尖慢复合波是 CJD 患者较特异的脑电图表现，脑电图变化随病程不同而变化。在病程早期呈弥漫性慢波或额叶周期性波，中期为典型的周期性尖慢复合波，晚期及临终前为 α 昏迷。大约 2/3 散发型克雅病患者出现周期性尖慢复合波，常常出现在朊蛋白基因 129 密码子 M/M 纯合子及 M/V 杂合子患者，较少出现在 V/V 纯合子患者[6]。故脑电图常常由于其较低的敏感性常常造成漏诊或误诊。核磁共振(MRI)特别是弥散加权成像(DWI)对散发型克雅病早期诊断具有较高价值。DWI 典型的成像表现是双侧沿皮层沟回走行的改变和基底节区的异常高信号，特别是 CJD 患者皮质尾状核、壳核以及丘脑提示高信号改变[7]。有研究表明该高信号改变甚至早于脑电图异常及 14-3-3 蛋白检测，并且其诊断 CJD 的敏感性和特异性分别达到 91%和 95% [8]。尽管 DWI 并未成为 WHO 诊断 CJD 中的一项标准，但是其作为测定 CJD 早期病理改变的敏感性指标得到广泛认可。

除了以上方法，学者们又试图找到一种可靠的分子标记来预警或协助诊断该病。早在 1986 年 Harrington 等人就通过二维凝胶电泳法从 CJD 患者脑脊液内发现了一种较特殊的蛋白[9]，1998 年 Will 等人又用 Western blot 技术证实该蛋 14-3-3 [10]，从那时起 14-3-3 就开始作为诊断 CJD 的分子标记而存在。14-3-3 信号蛋白家族是一组序列高度保守的信号蛋白，正常情况下该蛋白主要存在于细胞质内，而在 CSF 中含量极微，当神经细胞大量破坏死亡时 14-3-3 蛋白含量显著升高，可见于 CJD 病毒性脑炎以及大面积脑梗死等[11]。一些小样本研究表明，14-3-3 蛋白诊断 CJD 的敏感性和特异性分别介于 85%~97%和 84%~97%之间[12] [13]。一项 420 名 CJD 患者的大样本研究中，发现 14-3-3 蛋白的敏感性虽较高(95%)，其特异性却较低(28%) [14]。故对于 14-3-3 蛋白作为 CJD 的单独分子诊断标记，其诊断价值至今仍有较大争议。此外近年来还有文献报道，CSF 中总的 Tau 蛋白水平(t-Tau)、磷酸化 tau 蛋白(p-Tau)，p-Tau/t-Tau 比率水平、S100-B 水平等均可以协助诊断 CJD。其中 t-Tau 的灵敏度及特异度分别为 91%和 98% [15]，S100b 的灵敏度及特异度均为 93%。若将 14-3-3 蛋白与 t-Tau 结合起来能很好地弥补 14-3-3 蛋白特异性低的特点，可使其特异性提高到 96%，对于准确诊断 CJD 具有极其重要的意义[16]。

根据 2003 年 WHO 制定的 CJD 诊疗指南，散发型 CJD 诊断标准主要有：1) 进行性痴呆，一般在发病 2 年以内出现；2) 小脑共济失调症状、肌阵挛、视力改变、无动缄默 4 项中至少 2 项；3) 辅助检查：

脑电图中可见周期性的同步放电或脑脊液 PrP14-3-3 阳性(免疫组织化学染色或 western blot 证实);4) 病理证实为海绵状脑病,并证实脑组织内有 PrP 朊蛋白和(或)羊瘙痒病短小纤维。四项均满足可确诊,满足前三项可诊断可能 CJD,由于脑活检存在医源性传播的潜在危险性,且常常不宜被患者家属接受,故临床工作中往往仅靠前三项进行诊断。根据该标准,我们收治的该名患者符合可能性散发型克雅病的诊断。

尽管世界上关于 CJD 的研究已取得许多进展,但对于 CJD 依然没有有效的治疗方法,主要以对症支持治疗为主。如若能在疾病发生早期,明确 CJD 的诊断对预防其医源性传播以及及时开展对症治疗具有重要意义。临床上如遇到发生进行性痴呆并伴有共济失调、肌阵挛等症状的中老年患者,要注意 CJD 的可能,应当及时对其进行脑电图、头颅 DWI、以及脑脊液 14-3-3 蛋白、t-Tau、p-Tau、S100-B 水平等相关检查,对于早期诊断、做好医疗防护具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] Prince, L.A., Mann, D. and Reilly, T. (2006) Creutzfeldt-Jakob Disease: An Emergency Department Presentation of a Rare Disease. *Journal of Emergency Medicine*, **31**, 41-44. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2005.08.009>
- [2] Krasnianski, A., Kaune, J., Jung, K., et al. (2014) First Symptom and Initial Diagnosis in Sporadic CJD Patients in Germany. *Journal of Neurology*, **261**, 1811-1817. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7410-z>
- [3] 李洁, 吴大方, 刘晓宇, 等. 克雅病辅助检查的研究进展[J]. 临床荟萃, 2012, 27(3): 260-263.
- [4] Knight, R. (2006) Creutzfeldt-Jakob Disease: A Rare Cause of Dementia in Elderly Persons. *Clinical Infectious Diseases*, **43**, 340-346. <https://doi.org/10.1086/505215>
- [5] Lee, J., Hyeon, J.W., Kim, S.Y., et al. (2015) Review: Laboratory Diagnosis and Surveillance of Creutzfeldt-Jakob Disease. *Journal of Medical Virology*, **87**, 175-186. <https://doi.org/10.1002/jmv.24004>
- [6] Puoti, G., Bizzi, A., Forloni, G., et al. (2012) Sporadic Human Prion Diseases: Molecular Insights and Diagnosis. *Lancet Neurology*, **11**, 618-628. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70063-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70063-7)
- [7] 王国强, 尹维民, 张微微. 克雅氏病临床诊断 1 例[J]. 解放军医学杂志, 2008, 33(3): 358.
- [8] Shiga, Y., Miyazawa, K., Sato, S., et al. (2004) Diffusion-Weighted MRI Abnormalities as an Early Diagnostic Marker for Creutzfeldt-Jakob Disease. *Neurology*, **63**, 443-449. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000134555.59460.5D>
- [9] Harrington, M.G., Merrill, C.R., Asher, D.M., et al. (1986) Abnormal Proteins in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Creutzfeldt-Jakob Disease. *New England Journal of Medicine*, **315**, 279-283. <https://doi.org/10.1056/NEJM198607313150502>
- [10] Will, R.G., Alperovitch, A., Poser, S., et al. (1998) Descriptive Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob Disease in Six European Countries, 1993-1995. EU Collaborative Study Group for CJD. *Annals of Neurology*, **43**, 763-767. <https://doi.org/10.1002/ana.410430611>
- [11] Collins, S.J., Mcglade, A., Boyd, A., et al. (2010) 14-3-3 Protein Detection and Sporadic CJD: The Status Quo Serves Well While Awaiting Progress. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, **81**, 1181. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.219691>
- [12] Gmitterova, K., Heinemann, U., Bodemer, M., et al. (2009) 14-3-3 CSF Levels in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Differ across Molecular Subtypes. *Neurobiology of Aging*, **30**, 1842-1850. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.01.007>
- [13] Pennington, C., Chohan, G., Mackenzie, J., et al. (2009) The Role of Cerebrospinal Fluid Proteins as Early Diagnostic Markers for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Neuroscience Letters*, **455**, 56-59. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.02.067>
- [14] Hamlin, C., Puoti, G., Berri, S., et al. (2012) A Comparison of Tau and 14-3-3 Protein in the Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease. *Neurology*, **79**, 547-552. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318263565f>
- [15] van Harten, A.C., Kester, M.I., Visser, P.J., et al. (2011) Tau and P-Tau as CSF Biomarkers in Dementia: A Meta-Analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, **49**, 353-366. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2011.086>
- [16] Bahl, J.M., Heegaard, N.H., Falkenhorst, G., et al. (2009) The Diagnostic Efficiency of Biomarkers in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Compared to Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Aging*, **30**, 1834-1841. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.01.013>

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2161-8712，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：acm@hanspub.org