

· 病例报告 ·

以顽固性失眠起病的家族型 *E200K* 克-雅病 1 例及文献复习

洪帆 赵鑫 祝新莉 王滢 井冬青 刘君玲

261031 潍坊, 山东第二医科大学附属第一医院神经内科(洪帆、王滢、井冬青、刘君玲), 电生理中心(祝新莉), 临床医学研究中心(井冬青); 262500 潍坊市益都中心医院神经内科(赵鑫)

通信作者: 刘君玲, Email: junlingliu2012@126.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2025.09.012

【关键词】失眠; 认知障碍; 行为异常; 家族型克-雅病; *PRNP* 基因

基金项目: 山东省自然科学基金面上项目(ZR2020MH159); 山东省教育督导学会科研重点课题(SDJYDDXH2023-2160); 山东第二医科大学教育教学改革与研究课题(2023YBD010); 山东第二医科大学研究生科研创新基金项目(2023YJSCX018)

Familial *E200K* Creutzfeldt-Jakob disease with onset of intractable insomnia: a case report and literature review Hong Fan, Zhao Xin, Zhu Xinli, Wang Ying, Jing Dongqing, Liu Junling

Department of Neurology, Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang 261031, China (Hong F, Wang Y, Jing DQ, Liu JL); Electrophysiology Center, Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang 261031, China (Zhu XL); Clinical Medical Research Center, Affiliated Hospital of Shandong Second Medical University, Weifang 261031, China (Jing DQ); Department of Neurology, Yidu Central Hospital of Weifang, Weifang 262500, China (Zhao X)

Corresponding author: Liu Junling, Email: junlingliu2012@126.com

【Key words】Insomnia; Cognitive impairment; Abnormal behavior; Familial Creutzfeldt-Jakob disease; *PRNP* gene

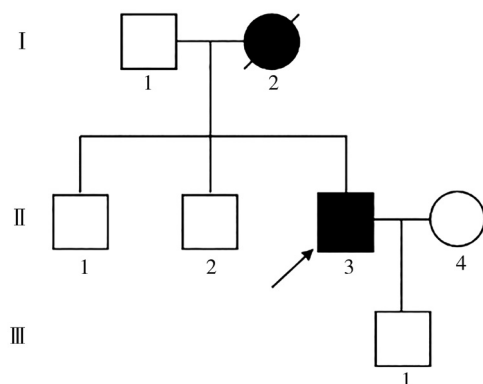
Fund programs: General Program of Shandong Provincial Natural Science Foundation (ZR2020MH159); Key Research Project of Shandong Provincial Society of Education Supervision (SDJYDDXH2023-2160); Project of Educational Teaching Reform and Research of Shandong Second Medical University (2023YBD010); Project of Postgraduate Scientific Research Innovation Fund of Shandong Second Medical University (2023YJSCX018)

克-雅病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)是一种罕见的致死性中枢神经系统退行性疾病,按照病因可分为散发型克-雅病(sporadic CJD, sCJD)、家族型克-雅病(familial CJD, fCJD)、获得型CJD, sCJD占85%~90%^[1-2], fCJD仅占5%~15%^[3-4], CJD早期临床表现有明显异质性,常被误诊,本文报道1例以顽固性失眠起病的患者,在就诊过程中先后被诊断为焦虑抑郁状态、重金属中毒、自身免疫性脑炎、线粒体脑肌病、神经元核内包涵体病等,最终经基因检测确诊为fCJD。现将该患者病史、临床表现、辅助检查和基因分型等进行报告和文献复习,以提高临床医生对fCJD的认识。本研究已获得山东第二医科大学附属医院伦理委员会审核批准(伦理批号:wyfy-2024-qt-038),患者家属已签署知情同意书。

临床资料 先证者为51岁中国汉族男性,公司职员,因“入睡困难5个月,精神异常、记忆力减退

3个月,阵发性肢体抽搐5 d”于2022年3月2日收入山东第二医科大学附属医院神经内科。5个月前患者生气后出现顽固性入睡困难,服用“阿普唑仑、佐匹克隆、氯硝西洋”等镇静催眠药物,夜间睡眠1~2 h,伴烦躁不安,易怒易哭泣,入睡后出现肢体乱动及摸索动作,有时可从睡梦中惊起,有无意识走动,醒后不自知。全头部胀痛、发木感,头晕、头昏沉感,不能处理复杂事务,曾于外院诊断为“焦虑抑郁状态”,服用“艾司西酞普兰、奥氮平、利培酮”等药物治疗,效果欠佳。3个月前患者出现思睡,睡眠增多,伴多疑、被害妄想、幻觉,反应迟钝、记忆力下降,言语少及含糊,无法理解家人言语之意,行动缓慢,症状持续并逐渐加重,不能胜任日常工作。1个月前患者上述症状加重,出现行走步基宽,摆臂动作减少,步态不稳容易摔倒,需家人扶持,面部有不自主挤眼、撇嘴动作,左上肢不自主抽

动、阵挛,于外院测MMSE^[5]9分,MoCA^[6]4分,诊断为“抗体阴性的自身免疫性脑炎”,给予丙种免疫球蛋白27.5 g/d治疗5 d、甲泼尼龙1 000 mg冲击治疗3 d逐渐减量,效果欠佳。5 d前患者上述症状加重,出现发作性四肢抽搐,双眼上视,口吐白沫,牙关紧闭,症状持续1 min左右缓解,每天发作1~3次。有时出现阵发性颈部后仰,上肢屈曲阵挛,双下肢伸直,症状持续1~2 min改善,发作频繁。患者自发病以来,精神差,饮食差,大小便正常,体重下降15 kg。有“高血压病”史3年,不规律口服“缬沙坦”,平素血压控制水平不详。工作接触重金属20余年。有吸烟、饮酒史。先证者母亲及母亲堂妹在55岁左右出现睡眠障碍、认知障碍、精神行为异常,发病后1年左右去世。家系图见图1。



注: II₃先证者(箭头所示)PRNP基因E200K突变位点c.598 G>A杂合变异; I₁先证者父亲为野生型PRNP基因; I₂先证者母亲有类似先证者的临床表现,已去世,未行基因检测; PRNP 朊蛋白基因

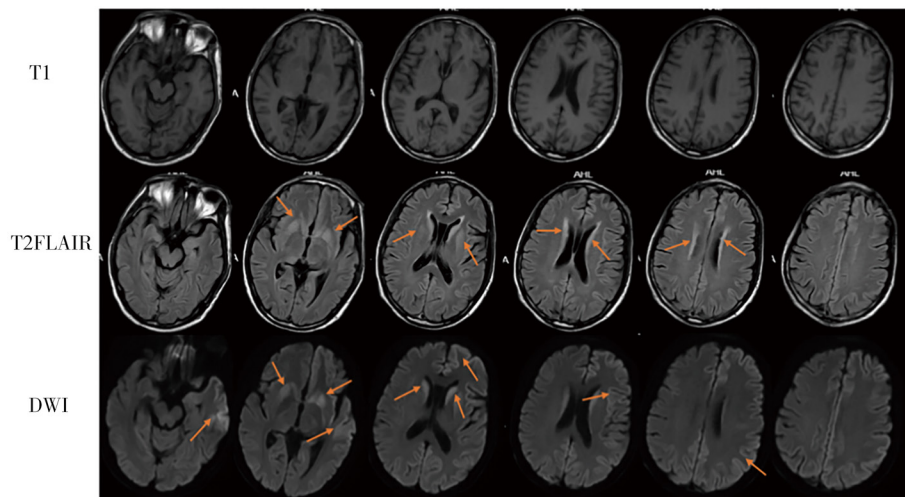
图1 先证者家系图

入院查体: 血压为121/80 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),嗜睡状态,消瘦,烦躁不安,查体不合作,喘鸣,心率98次/min,律齐,不能理解言语之意,言语少,阵发性双眼向右侧凝视,双侧鼻唇沟对称,面部不自主挤眼、噉嘴动作,左侧肢体可见不自主阵挛,四肢可见伸屈动作、上抬动作,左上肢肌张力高,余肢体肌张力正常,四肢腱反射活跃,双侧Babinski征阳性。颈软, Kernig征及Brudzinski征阴性,余查体不合作。

辅助检查: 2022年2月9日腰椎穿刺脑脊液压力150 mmH₂O(1 mmH₂O=0.009 8 kPa), 脑脊液常规+生化+细胞学检查大致正常。2022年3月6日复查腰椎穿刺脑脊液压力170 mmH₂O, 乳酸脱氢酶35 U/L稍高(正常范围: 10~25 U/L), 蛋白0.51 g/L稍高(正常范围: 0~0.4 g/L); IgG: 44.4 mg/L稍高(正常范围: 0~34 mg/L); 2次血及脑脊液自身免疫性脑炎抗体及副肿瘤综合征抗体阴性。血神经元特异性烯醇化

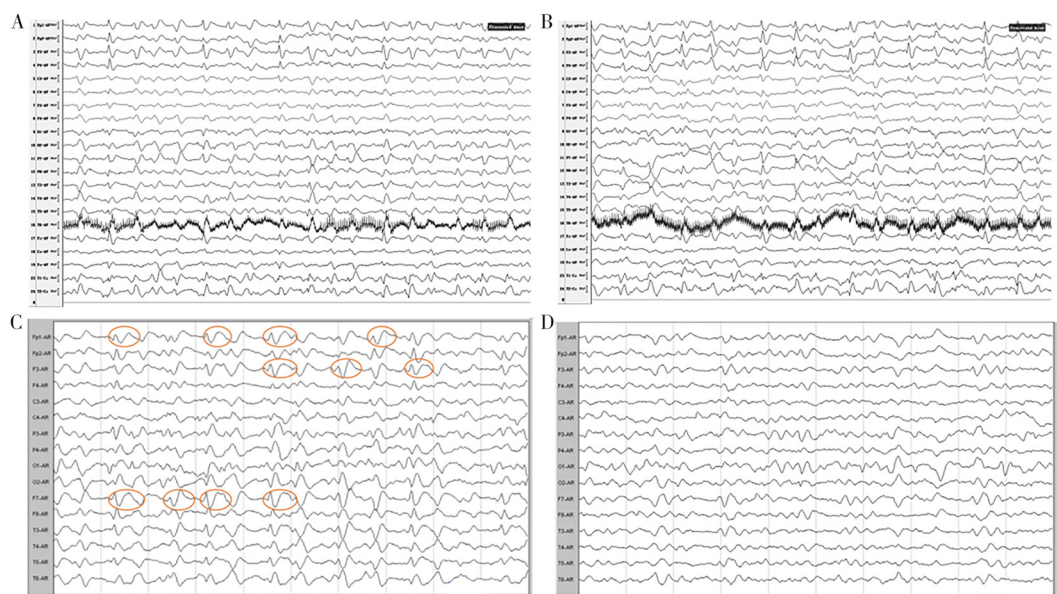
酶21.68 ng/ml增高(正常范围: < 16.3 ng/ml), D-二聚体18.84 mg/L增高(正常范围: 0~0.5 mg/L)。血常规、红细胞沉降率、肝肾功能、血糖、血脂、电解质、同型半胱氨酸、甲状腺功能五项检查、心肌酶谱、抗核抗体谱、抗中性粒细胞抗体、抗心磷脂抗体、叶酸、维生素B12、风湿三项、肿瘤标志物正常。尿有机酸、遗传代谢病氨基酸和酰基肉碱谱正常。2022年2月7日颅MRI示左侧侧脑室旁及颞叶衰减反转恢复序列(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)及弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)呈高信号。2022年3月3日复查颅脑MRI示双侧侧脑室体部外缘脑白质、双侧豆状核、双侧尾状核头及左侧额、颞、顶叶FLAIR及DWI呈高信号,见图2。头颅MRI动静脉血管成像+磁敏感成像+波谱分析示脑动脉硬化并轻度狭窄; 右侧横窦与乙状窦管腔变细; 无微出血; 病变区域NAA峰略降低,并可见Lac峰。脑电图示背景节律慢,左侧半球前头部尖波、尖慢波发放,左侧前头部起始局灶性发作持续状态及频繁发作,左侧额极、额、前颞区出现周期性尖慢复合波,以1 s左右间隔重复出现,见图3。全外显子组测序与变异位点Sanger测序验证提示先证者朊蛋白基因(prion protein gene, PRNP)存在E200K突变位点c.598 G>A的杂合突变,线粒体基因检查正常,其父亲基因型为野生型,见图4。患者母亲及母亲堂妹有类似病史,已去世,患者最终诊断为有家族史的E200KfCJD。

诊疗经过: 患者入院后给予左乙拉西坦、丙戊酸钠抗癫痫、改善认知、抑酸、补液、清除自由基、营养支持等治疗,患者意识、认知障碍进展性加重,交流困难,言语混乱,烦躁不安,精神行为异常,面-臂肌张力障碍,皮层性肌阵挛、去皮层强直,喉部喘鸣、出汗增多、心率增快、血压增高等自主神经症状。后患者出现肺部感染、阵发性心房颤动,呼吸费力、自主咳痰能力差,给予气管插管、呼吸机辅助呼吸、抗炎、祛痰、营养支持等治疗,2022年4月29日头颅CT示脑白质脱髓鞘变性,脑萎缩,透明隔间腔,见图5。患者呼吸功能改善,顺利脱机出院。后续因肺部感染、心房颤动、呼吸困难、颈内静脉置管感染、凝血功能异常等多次入院治疗,给予呼吸机辅助呼吸、抗炎、抗癫痫、补液等对症处理改善后出院。患者发病8个月后处于无动缄默状态,全身僵硬,去皮层强直。2022年12月30日(发病后14个月)因合并重症肺炎出现周围性呼吸循环衰竭死亡。



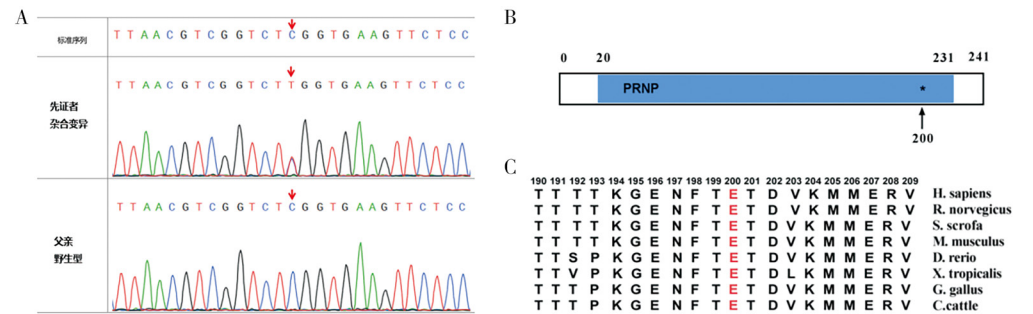
注：颅脑磁共振平扫双侧侧脑室体部外缘脑白质、双侧豆状核、双侧尾状核头及左侧额、颞、顶叶 T2-FLAIR 及 DWI 高信号(红色箭头所示)；FLAIR 衰减反转恢复序列，DWI 弥散加权成像

图2 先证者头颅磁共振表现



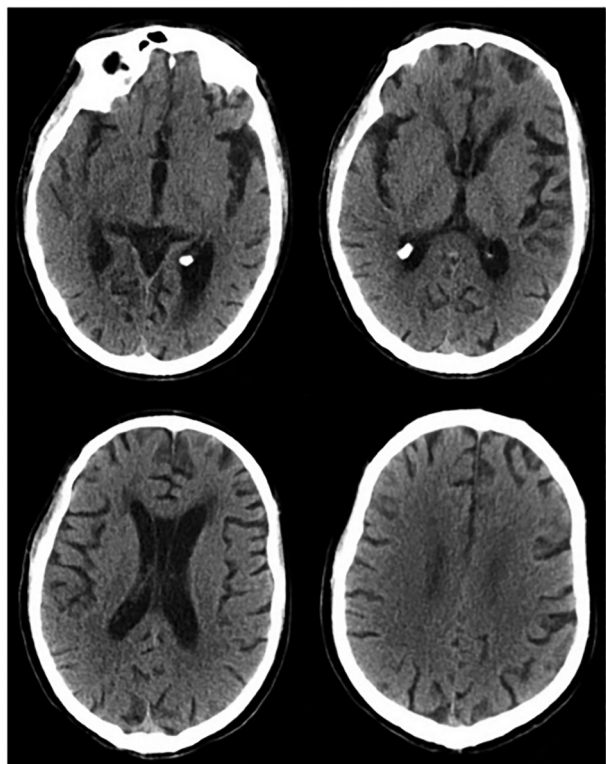
注：A 及 B 为背景节律慢，左侧半球前头部尖波、尖慢波发放，监测到左侧前头部起始局灶性发作持续状态及频繁发作；C 为左侧额极、额、前颞区出现三相周期性尖慢复合波(圆圈所示)，以 1 s 左右间隔重复出现；D 为各导弥漫性 4~5 Hz 低-中波幅 θ 活动，双侧欠对称

图3 先证者脑电图



注：A 为基因测序先证者存在 PRNP 基因突变(红色箭头所指)，先证者父亲为野生型；B 为朊蛋白结构示意图以及 1 个变异的位置；C 为 E200K(以红色突出显示)，是朊蛋白同源物中进化上保守的氨基酸位点；PRNP 朊蛋白基因

图4 先证者 PRNP 基因 E200K 突变位点发生基因突变及变异位点氨基酸的保守性分析



注：发病 8 个月 after 颅脑 CT 示脑白质脱髓鞘改变，脑萎缩，透明隔间腔；CT 电子计算机断层扫描

图 5 先证者头颅 CT

讨论 朊蛋白病是一类罕见的由具有传染性的朊蛋白(prion protein, PrP)或 *PRNP* 基因突变所致的致死性中枢神经系统退行性疾病^[7]。由于正常细胞型朊蛋白(cellular prion protein, PrP^c)发生异常折叠成致病型朊蛋白(scrapie prion protein, PrP^{sc})，不能被蛋白酶水解，堆积于脑组织中，引起神经细胞凋亡，星形胶质细胞增生移除凋亡的神经细胞，形成脑组织细胞胞质空泡。遗传性朊蛋白病是由位于人类 20 号染色体上编码朊蛋白 *PRNP* 基因的位点致病性突变所致^[8]，包括 fCJD、致死性家族性失眠症(fatal familial insomnia, FFI)、格斯特曼综合征^[7]。

遗传性朊蛋白病欧洲最常见的致病性突变位点为 *E200K*、*V210I*、*D178N-129VV* 等^[1]，*E200K* 约占 38.5%^[3]，国内最常见的致病性突变位点依次是 *D178NFFI*、*T188KfCJD*、*E200KfCJD*，*E200KfCJD* 约占 13%^[8]。fCJD 常见的热点突变位点包括 *P105T*、*G114V*、*R148H*、*V180I*、*T183A*、*T188K*、*E196A*、*E200K*、*V203I*、*E211Q* 等^[9]。*E200KfCJD* 可常染色体显性遗传，也可外显不全，携带者不发病^[9]，有阳性家族史的仅占 *E200KfCJD* 的 13.3%^[10]。本例先证者的母亲及母亲堂妹均有可疑的 CJD 表现，先证者 *PRNP* 基因存在 *E200K* 突变位点 c.598 G > A 的杂合

突变，确诊为罕见的有家族史的 *E200KfCJD*。

国内 *E200KfCJD* 患者大多数在 50 ~ 70 岁发病，男女比例约为 1 : 1.73，女性发病年龄略小于男性^[10]。以进展性痴呆、肌阵挛、精神症状、小脑性共济失调、锥体系统或锥体外系统症状、无动性缄默为主要临床表现^[10-11]，96.7% 的患者有痴呆，83.3% 的患者有锥体系或锥体外系的症状，73.3% 的患者有肌阵挛，70% 患者有视觉或小脑受累的症状^[10]。与 sCJD 患者不同，10% 的 *E200KfCJD* 患者有睡眠障碍^[12-13]，以睡眠障碍起病的患者中^[14-16]，多为睡眠增多。本例先证者以罕见的顽固性失眠起病，后续出现睡眠增多，并出现快速进展性痴呆、精神行为异常、皮层性肌阵挛、无动性缄默等典型症状，同时有运动迟缓、面臂肌张力障碍、去皮层强直、癫痫发作等不典型症状，并伴有心率增快、出汗异常、血压波动、喉部喘鸣等罕见的自主神经症状。需与以睡眠障碍起病的 FFI^[17]、格斯特曼综合征^[18]、自身免疫性脑炎(如抗 IgLON5 抗体脑炎、抗 LGI1 抗体相关脑炎等)^[19]、线粒体脑病^[20]、神经元核内包涵体病^[21]等疾病鉴别。

本例先证者血神经元特异性烯醇化酶 21.68 ng/ml 增高(正常值 < 16.3 ng/ml)。有病例报道 *E200KfCJD* 患者脑脊液神经元特异性烯醇化酶水平增高^[22]，其意义需要进一步研究^[23]。PrP^{sc} RT QuIC(real time quaking induced conversion, RT QuIC)阳性对 CJD 的诊断和鉴别诊断具有十分重要的意义^[24]，约 74% 患者脑脊液 14-3-3 蛋白阳性^[10]，但在疾病早期，脑脊液 14-3-3 蛋白敏感度不高，因此 14-3-3 蛋白阴性并不能排除本病^[23]。典型的脑电图表现是周期性尖慢复合波，多在疾病中晚期出现，阳性率约为 50%。脑 MRI 表现为至少 2 个皮质区域(额、顶、颞、枕)或(和)基底节区的 DWI 或 FLAIR 上高信号，阳性率约为 86.9%^[10]。本例先证者头颅 MRI 有左侧额、颞、顶叶和双侧基底节区 T2-FLAIR 及 DWI 高信号典型表现。国内发病率最高的 *T188fCJD* 的中位生存时间仅为 5.9 个月，而 *E200KfCJD* 的生存期时间略长，约为 9.8 个月^[25]。本例先证者发病 14 个月后死亡。目前 CJD 治疗方面尚无特效药物，有基础研究发现两性霉素 B、四环素、基因敲除可能对于 CJD 治疗有效，但仍处于研究阶段^[26]。

综上所述，先证者以罕见的顽固性失眠起病，有典型、非典型及罕见的 CJD 的临床表现，脑电图周期性尖慢复合波及颅脑 MRI 示 3 个皮质区域(额、顶、颞)和双侧基底节区的 T2-FLAIR 及 DWI 高信号，基因检测证实为 *E200KfCJD*。临床工作中遇到 50 ~ 70 岁的患者，以顽固性失眠起病，有快速进展

性痴呆、精神行为异常、面臂肌张力障碍、皮层性肌阵挛、去皮层强直、癫痫发作、自主神经症状、无动性缄默等表现时,应考虑到CJD的可能,早发现、早诊断对该病的监测和预防、延长患者生存时间、提高患者生活质量具有重要的意义。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 资料收集为赵鑫、王滢,论文撰写为洪帆、祝新莉,病例指导为井冬青、刘君玲,论文指导为刘君玲

参 考 文 献

- [1] Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in Germany: a prospective 12-year surveillance[J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 5): 1350-1359. DOI: 10.1093/brain/awm063.
- [2] Rasheed U, Khan S, Khalid M, et al. A systemic analysis of Creutzfeldt Jakob disease cases in Asia[J]. *Prion*, 2024, 18(1): 11-27. DOI: 10.1080/19336896.2024.2311950.
- [3] Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A, et al. Genetic prion disease: the EUROCD experience[J]. *Hum Genet*, 2005, 118(2): 166-174. DOI: 10.1007/s00439-005-0020-1.
- [4] 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.
Neurological Infectious Diseases and Cerebrospinal Fluid Cytology Group, Branch of Neurology, Chinese Medical Association. Chinese Diagnostic Guidelines for Creutzfeldt-Jakob Disease 2021 [J]. *Chinese Journal of Neurology*, 2022, 55(11): 1215-1224.
- [5] Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué-Figuls M, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the early detection of dementia in people with mild cognitive impairment (MCI) [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 7(7): CD010783. DOI: 10.1002/14651858.CD010783.pub3.
- [6] Kang JM, Cho YS, Park S, et al. Montreal cognitive assessment reflects cognitive reserve[J]. *BMC Geriatr*, 2018, 18(1): 261. DOI: 10.1186/s12877-018-0951-8.
- [7] Baldwin KJ, Correll CM. Prion disease[J]. *Semin Neurol*, 2019, 39(4): 428-439. DOI: 10.1055/s-0039-1687841.
- [8] Shi Q, Zhou W, Chen C, et al. The features of genetic prion diseases based on Chinese surveillance program[J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0139552. DOI: 10.1371/journal.pone.0139552.
- [9] Ladogana A, Kovacs GG. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *Handb Clin Neurol*, 2018, 153: 219-242. DOI: 10.1016/B978-0-444-63945-5.00013-1.
- [10] Gao LP, Shi Q, Xiao K, et al. The genetic Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation: analysis of clinical, genetic and laboratory features of 30 Chinese patients[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 1836. DOI: 10.1038/s41598-019-38520-y.
- [11] Gao C, Shi Q, Tian C, et al. The epidemiological, clinical, and laboratory features of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients in China: surveillance data from 2006 to 2010 [J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e24231. DOI: 10.1371/journal.pone.0024231.
- [12] Givaty G, Maggio N, Cohen OS, et al. Early pathology in sleep studies of patients with familial Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *J Sleep Res*, 2016, 25(5): 571-575. DOI: 10.1111/jsr.12405.
- [13] Taratuto AL, Piccardo P, Reich EG, et al. Insomnia associated with thalamic involvement in E200K Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *Neurology*, 2002, 58(3): 362-7. DOI: 10.1212/wnl.58.3.362.
- [14] 陈斌, 张杉, 肖英, 等. 临床表现 Wernicke 脑病三联征的 E200K 突变克雅病 1 例[J]. *中国神经精神疾病杂志*, 2021, 47(11): 671-673. DOI: 10.3969/j.issn.1002-0152.2021.11.008.
- [15] Head MW, Yull HM, Törö K, et al. Pathological and biochemical investigation of a woman diagnosed with genetic Creutzfeldt-Jakob disease shortly after parturition[J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2015, 41(5): 676-80. DOI: 10.1111/nan.12204.
- [16] Gao C, Shi Q, Zhou W, et al. The first Chinese case of Creutzfeldt-Jakob disease with mutation of E200K in PRNP[J]. *Biomed Environ Sci*, 2010, 23(2): 158-160. DOI: 10.1016/s0895-3988(10)60046-3.
- [17] Zhang J, Chu M, Tian Z, et al. Clinical profile of fatal familial insomnia: phenotypic variation in 129 polymorphisms and geographical regions[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2022, 93(3): 291-297. DOI: 10.1136/jnnp-2021-327247.
- [18] Pérez-Carbonell L, Sarto J, Gaig C, et al. Sleep in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease[J]. *Sleep Med*, 2023, 108: 11-15. DOI: 10.1016/j.sleep.2023.05.010.
- [19] Muñoz-Lopez A, Graus F, Dalmau J, et al. Sleep disorders in autoimmune encephalitis[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(12): 1010-1022. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30341-0.
- [20] Ng YS, McFarland R. Mitochondrial encephalomyopathy[J]. *Handb Clin Neurol*, 2023, 195: 563-585. DOI: 10.1016/B978-0-323-98818-6.00025-X.
- [21] Bao L, Zuo D, Li Q, et al. Current advances in neuronal intranuclear inclusion disease[J]. *Neurol Sci*, 2023, 44(6): 1881-1889. DOI: 10.1007/s10072-023-06677-0.
- [22] Zerr I, Bodemer M, Racker S, et al. Cerebrospinal fluid concentration of neuron-specific enolase in diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease[J]. *Lancet*, 1995, 345(8965): 1609-1610. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)90118-3.
- [23] 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.
- [24] Groveman BR, Orrú CD, Hughson AG, et al. Extended and direct evaluation of RT-QuIC assays for Creutzfeldt-Jakob disease diagnosis[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2017, 4(2): 139-144. DOI: 10.1002/acn3.378.
- [25] Shi Q, Chen C, Xiao K, et al. Genetic Prion Disease: insight from the Features and Experience of China National Surveillance for Creutzfeldt-Jakob Disease[J]. *Neurosci Bull*, 2021, 37(11): 1570-1582. DOI: 10.1007/s12264-021-00764-y.
- [26] Aguzzi A, Lakkajaru AKK, Frontzek K. Toward therapy of human prion diseases[J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2018, 58: 331-351. DOI: 10.1146/annurev-pharmtox-010617-052745.

(收稿日期: 2024-09-28)

(本文编辑: 王影)