

T188K 基因引发视觉症状克雅病 1 例及文献复习

何东泽¹, 张璇²

1. 济宁医学院临床医学院, 山东 济宁 272067

2. 济宁市第一人民医院, 山东 济宁 272011

DOI:10.61369/MRP.2025040020

摘要 : 目的 提高临床医生对于以视觉症状起病的遗传型克雅病患者的认识。方法 收集临床收治的一例以视觉症状为主的克雅病患者临床资料, 并检索相关的文献, 对其进行归纳总结并讨论。结果 患者女性, 65 岁, 因视物颜色改变, 视物变形就诊, 入院后给予患者乙酰谷酰胺营养神经治疗, 后完善相关的辅助检查后, 确诊为一例遗传型克雅病患者, 确诊后出院 2 个月时, 患者死亡。结论 以视物变形, 视物颜色改变的遗传型克雅病患者临床上并不常见, 容易误诊、漏诊, 通过本例病例可以提高临床医生对于此病的认识。

关键词 : 朊蛋白; 克雅病; T118K; 视觉; 帕金森病

Hereditary Creutzfeldt-Jakob Disease with Visual Symptoms: A Case Report and Literature Review

He Dongze¹, Zhang Xuan²

1. Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining, Shandong 272067

2. The First People's Hospital of Jining, Jining, Shandong 272011

Abstract : Objective To improve clinicians' understanding of hereditary Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) patients with visual symptoms at the onset. Methods The clinical data of a patient with Creutzfeldt-Jakob disease with visual symptoms were collected, and the related literature was searched. Results A 65-year-old female patient was admitted to the hospital due to color change and metamorphsia. The patient was treated with acetylglutamine nutrition and the related auxiliary examinations were completed. The patient was diagnosed as hereditary CJD. Conclusion CJD patients with metamorphopsia and color change of vision are not common in clinic, and are easy to be misdiagnosed and missed diagnosed. This case can improve clinicians' understanding of this disease.

Keywords : prion protein; Creutzfeldt-jakob disease; T118K; vision; Parkinson's Disease

一、病例汇报

本例患者为一名 65 岁的老年女性, 因出现视物变形、模糊, 具体表现为视物发红, 发绿, 视物重叠, 变小 1 月余。加重 20 天, 并伴有头晕, 呈非视物旋转性, 伴有双下肢无力, 行走较前明显缓慢, 反应较前迟钝, 偶有干呕, 恶心等症状来就诊。既往有帕金森病史 5 年, 平时服用多巴丝肼, 0.125g, 一天三次, 普拉克索, 早上 0.25mg, 中午及晚上各 0.125mg, 药物治疗控制效果良好。家族史: 自诉无相关的家族疾病史, 无传染病史, 无可疑动物接触史, 无食生肉史。

入院相关的查体: 神志清, 言语流利, 近期记忆力下降, 远期记忆力可, 眼球各方向运动自如, 双眼水平向左眼震。双上肢肌力 5 级, 双下肢肌力 4 级, 右侧肢体肌张力稍高, 左侧肢体肌张力未见明显增高。闭目难立正可疑阳性, 直线行走不稳, 双侧跟腱反射正常, 双侧病理征阴性, 余查体未见明显异常。

入院后给予完善相关的辅助检查: 颅脑磁共振 (图一) 示:

DWI 像示双侧颞顶枕叶脑表面异常信号。脑电图 (图二) 示: 双侧顶枕区可见大量中-高波幅尖慢复合波、尖形慢波散在同步性发放, 枕区显著。(部分波形疑似三相波。)

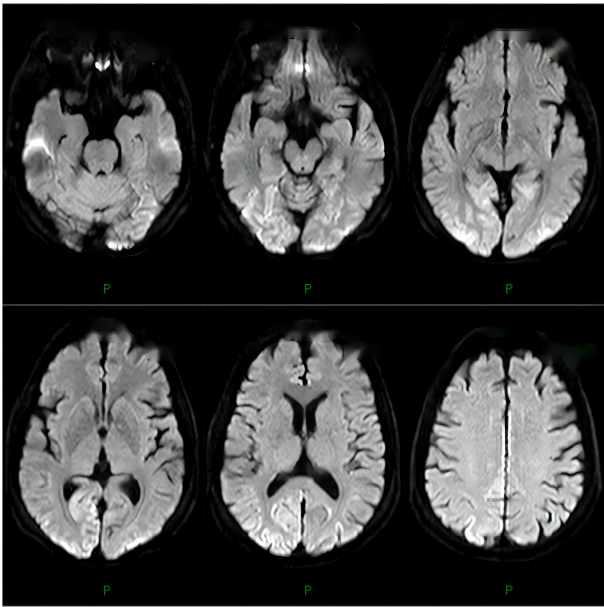
患者送检脑脊液中的富含 β 折叠的朊蛋白 (PrP^{Sc})、总 tau 蛋白 (T-tau)、血浆磷酸化 tau 蛋白 (p-tau)、神经丝蛋白轻链 (NfL)、遗传代谢病氨基酸和酰基肉碱谱分析检查、14-3-3 蛋白、朊蛋白基因 (PRNP 基因) 及线粒体基因组检查, 结果示 14-3-3 蛋白 γ 亚型: 37303 AU/ml PRNP 基因检测: T188K 基因突变, c.563C>A(p.Thr188Lys) 见图三, 其余检查未见明显异常。

血常规、电解质、肝肾功能、粪便常规沉渣分析加隐血、脑脊液培养、TORCH-IgM/IgG (脑脊液)、浓缩集菌抗酸杆菌检查、免疫球蛋白 (脑脊液)、脑脊液常规检查、墨汁染色等检查未见明显异常。

颅脑磁共振图像:

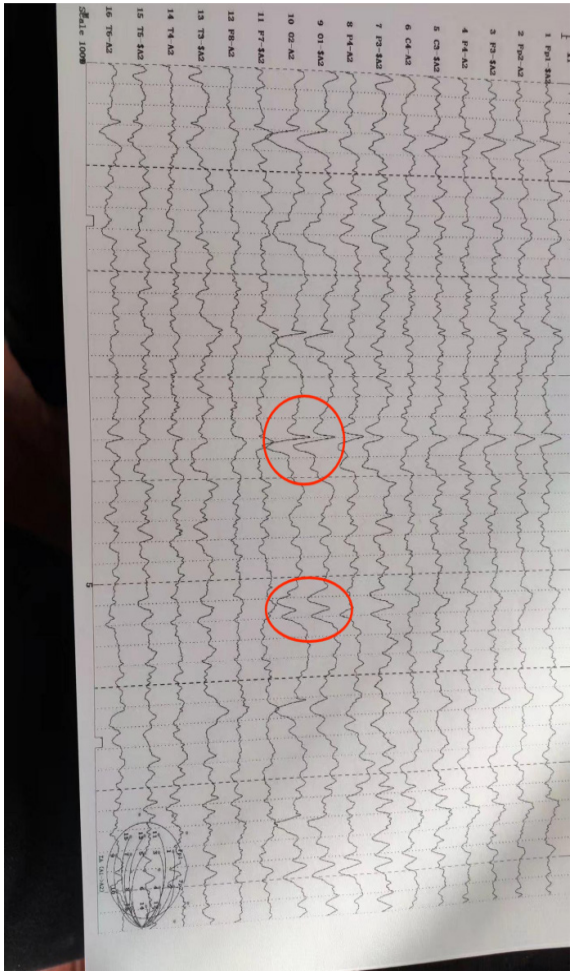
基金项目: 国家重点研发计划项目 (2018YFC1312001)。

作者简介: 何东泽 (2001.02-), 男, 汉族, 山东省枣庄市人, 神经内科在读研究生, 研二, 从事神经病学帕金森相关疾病研究。



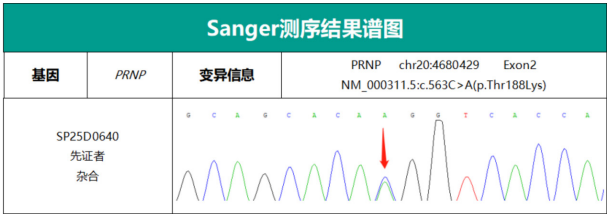
图一：DWI像显示：双侧顶枕叶脑表面异常高信号。（疑似花边征）

脑电图结果示：



图二：双侧顶枕区可见大量中-高波幅尖慢复合波、尖形慢波散在同步性发放，枕区显著。（部分波形疑似三相波。）

PRNP 基因检测结果



图三：T188K 基因突变 c.563C>A(p.Thr188Lys) 变异为 PRNP 基因的错义突变。

二、讨论

克雅病（Creutzfeldt-Jakob disease, CJD）是一种快速进行性的、致命的神经变性疾病，由可错误折叠、可传播的蛋白质感染颗粒（朊病毒）引起。朊病毒的致病机制被认为是由于机体正常的富含 α 螺旋的朊蛋白 PrP^c 发生错误折叠形成了富含 β 折叠的 PrP^{Sc} 在脑内异常积累，并最终破坏神经细胞^[1]。该病主要累及大脑皮质、基底核等部位，临床上以进行性痴呆、共济失调、失语、视觉障碍、肌阵挛、睡眠紊乱、精神行为异常等症状为主。克雅病的年发病率为（1.0–1.5）/100 万人^[2]。

克雅病病人体内不同部位的朊病毒浓度并不相同，在大脑和后眼（视网膜和视神经）中含量较高，从而导致神经系统症状，包括快速进展的痴呆、小脑和锥体外系症状，以及肌阵挛和视觉症状^[3]。人群中的克雅病主要有四种主要类型：散发型 CJD、遗传型 CJD、获得型 CJD 和医源型 CJD。其中散发型 CJD 是最常见的，约占 CJD 病例中的 85%^[4]，遗传型 CJD 约占 CJD 病例中的 10–15%^[5]。遗传型 CJD 的致病基因常见的为 G114V、V108I、E200K、T183A、T188K 等类型，而 T188K 突变为中国人群中的常见突变，在国外很少有报道^[6]。典型的克雅病颅脑磁共振（MRI）表现为至少两个皮质区域的受限扩散（带状）或主要在尾状核的受限扩散，其次是壳核和丘脑^[7]。克雅病的诊断有其特定的表现，常用的检查方法有 MRI、脑电图、脑脊液 14–3–3 蛋白及朊蛋白基因检测等方法，各种检测方式的敏感度及特异度不同。脑电图中频率为 1Hz 的周期性尖慢复合波被认为是典型的克雅氏病的脑电模式，其敏感性为 64%，特异性为 91%^[7]。CJD 患者特征性的周期性三相波图形具有诊断意义。既往国内外对 CJD 病例的研究发现，周期性三相波的出现率在 38%–64%^[8–10]。根据张进等人的研究发现，三相波在 CJD 病程的各个时期均有可能发放，且三相波在有精神障碍、癫痫或肌阵挛患者中更易出现^[11]。

脑脊液中 14–3–3 γ 亚型 ELISA 检测方法与 14–3–3 蛋白印迹法相比，其具有优越的诊断性能^[12]。一项研究报告了 14–3–3 γ 亚型的敏感性为 97%，特异性为 94%，曲线下面积（AUC）为 0.982（最佳截止点 14–3–3 蛋白 γ 亚型 >14552 AU/mL）^[13]，而一项更大的研究报告的敏感性为 88%，特异性为 96%（截止 14–3–3 蛋白 γ 亚型 >20 000 AU/mL）^[14]。

克雅病患者的发病年龄一般较大，通常发生在中年晚期，发病的平均年龄为 67 岁，确诊后生存时间较短，约为 4 个月^[3]。

本例患者伴有视物变形，视物颜色改变，脑脊液检查中 14–

3-3蛋白 γ 亚型: 37303 AU/ml, PRNP基因检测中的结果: c.563C>A(p.Thr188Lys)的错义变异, 结合典型的颅脑磁共振图像以及疑似特征像的脑电图结果, 最终考虑本患者为1例以视觉症状为主要临床表现的遗传型克雅病病人。在后续的随访过程中, 本例患者在出院后的2个月内死亡。在本例病例患者的诊治过程中仍有许多不足之处, 患者的父母去世较早, 无法得到确切的家族疾病史, 因此起初并没有认为是1例遗传型CJD, 因此进行基因检测时, 并没有附带检测患者家属的PRNP基因。

克雅病的患者在临床工作中并不常见, 诊断需要通过颅脑磁共振、脑电图、脑脊液14-3-3蛋白、PRNP基因检测以及脑组织

的活检的辅助。克雅病患者的预后较差, 病情进展较快, 大部分患者的生存期不足1年。因此在临床工作中对于疑似的病例需及时完善相关的辅助检查并及时与患者家属沟通, 避免不必要的医疗纠纷, 同时在诊治过程中应避免医源性的感染。

利益声明: 本文中的所有作者均不存在利益冲突。

知情同意: 患者家属已签署知情同意书。

作者贡献: 何东泽 负责案例信息、图片的处理和文章的撰写, 张璇负责文章的审核和修改。所有作者都已对文章的内容进行了审阅。

参考文献

- [1] 高利萍, 肖康, 周伟, 等. 2020年中国克 - 雅病监测网络病例特征分析 [J]. 疾病监测, 2022, 37(02): 160-166.
- [2] Bittar J, Joshi P, Genova J, et al. Creutzfeldt-Jakob Disease Presenting as Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome[J]. Cureus, 2020, 12(3): e7211. DOI: 10.7759/cureus.7211.
- [3] Uttley L, Carroll C, Wong R, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation[J]. Lancet Infect Dis, 2020, 20(1): e2-e10. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30615-2.
- [4] Abrahantes J C, Aerts M, van Everbroeck B, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on clinical and neuropathological characteristics[J]. Eur J Epidemiol, 2007, 22(7): 457-465. DOI: 10.1007/s10654-007-9146-x.
- [5] Harrington K, Abbott C C, Quinn D. Psychiatric Presentations of Creutzfeldt-Jakob Disease: A Case Report[J]. J Acad Consult Liaison Psychiatry, 2021, 62(2): 248-252. DOI: 10.1016/j.jaclp.2021.01.006.
- [6] 甄超, 张汉哲, 张维杰, 等. T188K突变遗传型克雅病1例 [J]. 中国神经精神疾病杂志, 2021, 47(03): 158-160.
- [7] Hermann P, Appleby B, Brandel J P, 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.
- [8] Uslu F I, Elif G, Gursay A E, et al. Creutzfeldt-Jakob Disease: A single center experience and systemic analysis of cases in Turkey[J]. Ideggyogy Sz, 2020, 73(05-06): 177-184. DOI: 10.18071/isz.73.0177.
- [9] Qi C, Zhang J T, Zhao W, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease: A Retrospective Analysis of 104 Cases[J]. Eur Neurol, 2020, 83(1): 65-72. DOI: 10.1159/000507189.
- [10] Gao L P, 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] 张进, 梅利平, 康浩浩. 52例散发性克雅病患者的脑电图特点分析 [J]. 中风与神经疾病杂志, 2023, 40(01): 34-38. DOI: 10.19845/j.cnki.zfysjbbz.2023.0008.
- [12] Abu-Rumeileh S, Baiardi S, Polischi B, et al. Diagnostic value of surrogate CSF biomarkers for Creutzfeldt-Jakob disease in the era of RT-QuIC[J]. J Neurol, 2019, 266(12): 3136-3143. DOI: 10.1007/s00415-019-09537-0.
- [13] Leitao M J, Baldeiras I, Almeida M R, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease diagnostic accuracy is improved by a new CSF ELISA 14-3-3gamma assay[J]. Neuroscience, 2016, 322: 398-407. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.02.057.
- [14] Schmitz M, Ebert E, Stoeck K, et al. Validation of 14-3-3 Protein as a Marker in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Diagnostic[J]. Mol Neurobiol, 2016, 53(4): 2189-2199. DOI: 10.1007/s12035-015-9167-5.