

· 案例讨论 ·

# 朊蛋白病所致精神障碍误诊为抑郁发作 1 例

肖心怡<sup>1</sup>, 张 新<sup>2</sup>, 苏中华<sup>2\*</sup>

(1. 济宁医学院精神卫生学院, 山东 济宁 272067;

2. 山东省戴庄医院, 山东 济宁 272051

\*通信作者: 苏中华, E-mail: zhonghuasu@163.com)

**【摘要】** 本文报告一例 29 岁的朊蛋白所致精神障碍被误诊为伴躯体症状的抑郁发作的男性患者, 患者首发症状主要为精神症状, 后出现进行性加重的躯体症状, 距首次发病一年余死亡。朊蛋白病引起的精神症状表现多样, 易导致漏诊和误诊。本文通过对该案例进行讨论, 以期临床医生对诊断朊蛋白病所致精神障碍提供参考。

**【关键词】** 朊蛋白病; 伴躯体症状的抑郁发作; 精神症状

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



微信扫码二维码

听独家语音释文

与作者在线交流

中图分类号: R749

文献标识码: A

doi: 10.11886/scjsws20211112001

## Mental disorder caused by prion disease misdiagnosed as depressive episode: a case report

Xiao Xinyi<sup>1</sup>, Zhang Xin<sup>2</sup>, Su Zhonghua<sup>2\*</sup>

(1. School of Mental Health, Jining Medical University, Jining 272067, China;

2. Daizhuang Hospital of Shandong Province, Jining 272051, China

\*Corresponding author: Su zhonghua, E-mail: zhonghuasu@163.com)

**【Abstract】** This paper reported a case of a 29-year-old male patient with mental disorder caused by prion disease was misdiagnosed as depressive episode with somatic symptoms. The patient's symptoms were initially predominantly psychiatric, with progressive worsening of somatic symptoms, and he died more than 1 year after his first onset. Prion disease caused various manifestations of mental symptoms, which can easily lead to missed diagnosis and misdiagnosis. This paper discussed the case, in order to provide references for the clinical diagnosis of mental disorder caused by prion disease.

**【Keywords】** Prion disease; Depressive episode with somatic symptoms; Psychiatric symptoms

朊蛋白病也称传染性海绵状脑病(transmissible spongiform encephalopathy, TES), 是由朊病毒引起的可感染人和动物的致死性神经退行性疾病<sup>[1]</sup>, 朊蛋白病导致的前驱症状大多没有特异性, 目前尚无治愈该疾病的方法<sup>[2]</sup>。本案例患者为青年男性, 早期表现为抑郁症状, 起病有一定诱因, 实验室检查未见明显异常, 难以通过临床表现和普通实验室检查进行早期诊断。通过对此案例的解析, 以期临床早发现早诊断朊蛋白病提供一定的思路, 减少误诊和漏诊。

### 1 病 例

患者, 男性, 29 岁, 汉族, 已婚, 因“心烦、少语、懒动、失眠半年余”于 2020 年 4 月首诊于我院。患者半年前因家庭关系紧张诱发亚急性起病, 主要表现为心烦, 少语, 回避与人交流, 乏力, 懒动, 行走稍不稳 2 个月, 兴趣较前减退, 多考虑不开心的事, 自觉疲惫, 焦虑、紧张, 近 5 个月来记忆力下降, 饮食和

睡眠差, 易醒, 体重自发病后下降 50 余斤。既往无重大疾病史, 无药物过敏史。病前性格内向, 家族史阴性。入院后可见行走稍不稳, 其余躯体及神经系统检查未见明显异常。精神检查: 意识清, 时间、地点、人物及自我定向力准确。接触主动, 但语音低、语量少。思维迟缓, 反应迟钝, 思考力下降, 对生活厌烦, 未查出妄想及其他病理性信念。无感知觉障碍。注意力集中, 记忆、智能正常。情绪低落, 焦虑、紧张, 情感反应与外界环境协调, 意志活动减退, 懒动, 工作及学习能力在一定程度上受损, 自知力部分存在。入院时风险评估: 自伤、自杀及其他风险因素评估量表评分 3 分(低度风险)。入院后完善辅助检查: 心电图示显著心电轴右偏; 颅脑 CT 示局限性脑皮质萎缩, 肝肾功能、心肌酶、血糖血脂、血细胞分析、血清电解质、血沉等化验结果均正常。汉密尔顿抑郁量表 24 项版(Hamilton Depression

Scale-24 item, HAMD-24) 评分 20 分, 汉密尔顿焦虑量表 (Hamilton Anxiety Scale, HAMA) 评分 9 分, 日常生活能力量表 (Activity of Daily Living Scale, ADL) 评分 16 分。结合病史及辅助检查, 依据《国际疾病分类 (第 10 版)》(International Classification of Diseases, tenth edition, ICD-10), 初步诊断为: 中度抑郁发作, 伴躯体症状。治疗方案: 度洛西汀 (最大剂量 60 mg qd)、米氮平 (最大剂量 45 mg qn) 改善情绪, 奥氮平 (最大剂量 10 mg qn) 小剂量改善抑郁症状及睡眠, 治疗 18 天后患者抑郁症状明显好转, 表现为情绪改善, 常面带微笑, 主动性增强, 积极配合治疗。思维联想改善, 自觉反应较前增快, 睡眠规律, 饮食增加, 无明显药物不良反应。复查 HAMD-24 评分 3 分, HAMA 评分 1 分, ADL 评分 14 分, 副反应量表 (Treatment Emergent Symptom Scale, TESS) 评分 0 分。治疗第 20 天时, 患者自述全身乏力, 走路东倒西歪, 行走时身体明显往前倾斜, 情绪较前波动增大, 因米氮平缺药, 换为米安色林 (30 mg qn)。治疗第 26 天, 情绪仍不稳定, 心情变差, 将米安色林加量至 30 mg bid 联合丙戊酸钠缓释片 (0.25 g bid) 治疗 4 天后, 抑郁情绪有所好转, 走路东倒西歪、身体前倾情况减轻。治疗第 34 天, 患者走路不稳, 身体向前倾斜情况再次加重, 考虑可能与奥氮平不良反应有关, 故将奥氮平减量至 5 mg qn。但上述情况仍继续加重, 表现为走路东倒西歪, 短时记忆减退, 说话口齿不清, 情绪激动时症状突出, 将其抗抑郁药、抗精神病药逐步减量至停用, 复查肝功谷丙转氨酶 (ALT) 为 92 U/L, 经葡萄糖内酯 (0.2 g tid) 治疗 10 天后肝功能异常指标恢复正常, 颅脑 MRI 示脑皮质萎缩, 脑电图示局限性脑电图, 具体为中等波幅  $\beta$  活动分布广泛或数量超过 40%。患者于 2020 年 5 月出院, 出院后停用所有精神科药物, 由于存在不明确的躯体症状 (走路东倒西歪、身体前倾、口齿不清等), 建议患者至综合性医院进一步明确诊断及治疗。出院后, 患者首先至上海市某三甲综合医院就诊, 查自身免疫性脑炎抗体、副肿瘤综合征抗体均为阴性, 入院后给予激素冲击治疗, 效果不佳。出院后行走不稳及言语不清呈进行性加重, 逐渐不能独立行走, 短时记忆下降明显, 计算力、定向力尚可, 听力理解、阅读写作能力正常。2020 年 8 月又在北京市某三甲综合医院住院治疗, 以“失眠 14 个月, 记忆力下降 9 个月, 行走不稳 6 个月”收入院。入院后检查: 短时记忆力下降, 右侧眼球轻度水平斜向下眼震, 掌颌反应阳性, 左侧指鼻试验欠稳准, 双上肢轮替试验欠灵活, 左侧跟膝胫试验欠稳准, Romberg 征睁眼及闭眼站立欠稳, 醉

酒步态; 其余躯体及神经系统检查未见异常。简易精神状态量表 (Mini-Mental State Examination, MMSE) 评分 25 分 (轻度认知功能障碍)。入院诊断为: 认知障碍。完善辅助检查, 风湿三项-免疫五项: 免疫球蛋白 M 0.40 g/L, 补体 C3 0.71 g/L; 风疹病毒 IgG 测定: 阳性; 巨细胞病毒 IgG 测定: 阳性; 腰穿检查示: 压力正常; 脑脊液常规示: 白细胞计数正常, 脑脊液蛋白 47 mg/dL, 脑脊液涂片未找见细胞、真菌及抗酸杆菌, 脑脊液免疫球蛋白 IgA 0.42 mg/dL, 墨汁染色未找见隐球菌, 新型隐球菌荚膜抗原检测阴性, 脑脊液细胞学: 镜下见个别淋巴细胞, 14-3-3 蛋白阳性。极长链脂肪酸结果正常, 朊蛋白基因 (PRNP) 基因检测结果回报: 该样本在 PRNP 基因 1-2 号外显子区域一代测序未见异常。血清维生素 E: 5.5 mg/L, 维生素 B<sub>1</sub>: 175.1 nmol/L; 血有机酸、尿有机酸未见异常。颈动脉彩超示右椎动脉走行变异; 腹部彩超示腹腔胀气; 头颅平扫+冠薄扫+DW+增强扫描示: 左侧侧脑室前角内侧缺血灶? 磁敏感加权成像 (SWI) 未见明显异常。全身正电子发射计算机断层显像 (PET-CT) 结果回报: ①双侧额叶、顶叶及颞叶葡萄糖代谢轻中度减低, 以左侧为著; ②双侧丘脑代谢中重度减低; ③脑萎缩; ④右肺上叶小结节, 代谢未见增高; ⑤双肾小囊肿。睡眠监测结果示: ①睡眠效率正常, 睡眠潜伏期缩短, 睡眠中觉醒时间正常, 觉醒次数增多; ②睡眠结构紊乱, N1 期比例增高, N2 期比例降低, N3 期比例正常, R 期比例正常, R 期潜伏期延长; ③睡眠监测中未见异常行为发作; ④睡眠监测结果符合中度睡眠呼吸暂停低通气事件, 睡眠呼吸紊乱指数 (AHI) 为 25.5 次/小时, 最低血氧饱和度为 82%; ⑤睡眠监测结果符合重度周期性腿动事件, 周期性肢体运动 (PLM) 指数为 60.3 次/小时; ⑥R 期未见异常肌电活动增高。脑电图结果回报: 全导较多低幅快波。具体诊治不详, 患者于 2020 年 9 月出院, 结合其临床表现、应鉴别疾病的相关实验室检测结果均正常、脑电图示全导较多低幅快波、脑脊液 14-3-3 蛋白阳性, 出院诊断: 朊蛋白病, 出院后建议胞磷胆碱钠胶囊 (0.2 g tid), 甲钴胺胶囊 (0.5 mg tid), 维生素 B<sub>1</sub> 片 (10 mg tid), 叶酸片 (5 mg qd) 治疗。后随访患者已于 2021 年 5 月 15 日死亡, 距首次发病一年余。

## 2 讨 论

朊蛋白病是一种罕见的、致命性的中枢神经系统变性疾病, 根据人类朊蛋白病的流行病学特点, 可分为散发性、遗传性和获得性三种类型<sup>[2]</sup>。在人

类朊蛋白病中,80%~95%为散发性,10%~15%为遗传性(通常是家族性的),不到1%为获得性<sup>[3]</sup>。通常,朊蛋白病患者从确诊到死亡只有6个月的时间<sup>[4]</sup>。朊蛋白病既是传染性疾病,也是遗传性疾病,可经口或多种医疗操作等途径进行传播,且朊蛋白病可跨种属屏障传播,如疯牛病可从牛传染给人,即人海绵状脑病<sup>[5]</sup>。在获得性朊病毒疾病中,感染通常由口腔接触引起,即食用受朊病毒污染的食品<sup>[6]</sup>。朊蛋白病可引起多变的临床症状,这给早期诊断带来了困难。其首发症状包括快速进展性痴呆、缓慢进行性加重的痴呆、精神症状、视觉障碍、小脑症状和锥体外系症状等<sup>[7]</sup>,这些症状大多没有特异性,并且同种类型和不同类型的朊蛋白病的临床表现也不同<sup>[8]</sup>。朊蛋白病导致的与躯体相关的临床症状多数是由大脑功能不可逆的损伤所致,并且一旦出现就不会消失,相比之下,朊蛋白病的精神症状会产生波动并有所改善,但患者常出现的一些思维联想障碍(如思维贫乏、思维破裂等),会限制其表达自身精神状态<sup>[9]</sup>。抑郁症患者也常出现一些复杂多样的躯体化症状,与大多躯体疾病的临床症状类似,最常见的主诉症状为睡眠障碍、疲劳(或虚弱)和慢性疼痛,但在给予抗抑郁药物治疗后,患者的躯体症状往往会随着抑郁情绪改善而减轻,也有很多患者在恢复期或慢性化过程中,有躯体症状的残留<sup>[10]</sup>,这就给鉴别朊蛋白病与伴躯体症状的抑郁发作带来了困难,需要通过实验室检查来进一步鉴别。既往研究表明,一些常见的人类朊蛋白病临床检测方法包括人的脑组织、外周组织、体液(如脑脊液、血液、尿液等)中异常朊蛋白(Pr PSc)的检测,还可通过检测脑脊液中14-3-3蛋白来协助诊断;脑组织病理学检查可见脑组织广泛海绵样的改变,淀粉样蛋白沉积以及神经退行性改变;头部影像学检查,典型的变化是双侧沿皮层沟回走行的改变和基底节区的异常高信号;脑电图检查,其特征性表现是周期性尖慢复合波<sup>[11]</sup>。朊蛋白病临床表现的非特异性容易让临床医生放松警惕,所以临床医生必须拥有一个敏感的思维去捕捉朊蛋白病的特征,并针对性地完善相关实验室检查。

综上所述,此病例早期表现类似于伴躯体症状的抑郁发作,在病程进展中,出现了持续无法缓解的躯体症状(包括身体前倾、行走不稳)以及记忆减退,这些症状在抑郁发作患者中也常见,但当无法缓解的躯体症状与好转的抑郁症状分离,就应引起临床医生的警惕。虽然朊蛋白病至今尚无有效的治愈方法,但早期和准确的诊断,可让患者及其家

属为预期的结局做好准备<sup>[12]</sup>,对于一些可引起类似朊蛋白病症状和体征的神经系统疾病,例如蛛网膜下腔出血、脑炎、脑膜炎、急性缺血性脑病、多发性梗死性痴呆、脑肿瘤、副肿瘤性神经系统疾病、阿尔茨海默病等<sup>[13]</sup>,及早的鉴别可以帮助临床医生采取更及时有效的治疗。在此案例中,患者2020年4月在我院住院治疗时主诉为心烦、少语、懒动、失眠,对于其中一些容易被忽略的症状未引起重视,临床医生往往容易产生先入为主的观点,侧重于诊断患者的抑郁情绪,而忽略这些异常症状,将之归于患者抑郁情绪引起的躯体化症状,随着疾病的进展,行走不稳、口齿不清、短时记忆障碍进行性加重时,再考虑到与朊蛋白病相鉴别。故此案例提示临床医生应更敏锐地关注到此患者不同于典型抑郁发作的异常,纵向比较患者的异常情况,在排除神经系统疾病导致的精神症状后,再考虑诊断精神疾病。

## 参考文献

- [1] 张会侠, 师润, 李朝阳. 朊病毒疾病将如何发展?[J]. 科学通报, 2017, 62(1): 16-24.
- [2] Baldwin KJ, Correll CM. Prion disease[J]. Semin Neurol, 2019, 39(4): 428-439.
- [3] Geschwind MD. Prion Diseases[J]. Continuum (Minneapolis), 2015, 21(6): 1612-1638.
- [4] Forloni G, Roiter I, Tagliavini F. Clinical trials of prion disease therapeutics[J]. Curr Opin Pharmacol, 2019, 44: 53-60.
- [5] 潘永惠, 赵节绪. 朊蛋白病研究进展[J]. 中国人兽共患病学报, 2007, 23(9): 930, 945-947.
- [6] Marín-Moreno A, Fernández-Borges N, Espinosa JC, et al. Transmission and replication of prions[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2017, 150: 181-201.
- [7] 赵晗夜, 沈飞飞, 燕兰云. 亚急性认知功能障碍伴精神行为异常4例分析[J]. 江苏医药, 2021, 47(2): 168-171.
- [8] Thompson AG, Uphill J, Lowe J, et al. Genome-wide association study of behavioural and psychiatric features in human prion disease[J]. Transl Psychiatry, 2015, 5(4): e552.
- [9] Thompson A, Mackay A, Rudge P, et al. Behavioral and psychiatric symptoms in prion disease [J]. Am J Psychiatry, 2014, 171(3): 265-274.
- [10] 陈丽, 贾守梅. 抑郁症患者躯体化症状的研究进展[J]. 护士进修杂志, 2019, 34(23): 2146-2150.
- [11] 于松, 吕姣. 人类朊蛋白病研究进展及临床诊治展望[J]. 当代医学, 2019, 25(8): 185-186.
- [12] Kojima G, Tatsuno BK, Inaba M, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: a case report and differential diagnoses [J]. Hawaii J Med Public Health, 2013, 72(4): 136-139.
- [13] Vacca VM. CJD: understanding Creutzfeldt-Jakob disease [J]. Nursing, 2016, 46(3): 36-42.

(收稿日期:2021-11-12)

(本文编辑:戴浩然)