

睡眠障碍伴多系统改变的家族性致死性失眠症 1 例

廉玲, 陈伟能, 黄芷琳, 谢友娜, 姚晓黎

中山大学附属第一医院神经科, 广东 广州 510080

关键词: 家族性致死性失眠症; 睡眠障碍; 内分泌; 梅毒; 肺部感染

中图分类号: R338.63 R741 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-4152(2019)09-1609-03

DOI: 10.16766/j.cnki.issn.1674-4152.001009

家族性致死性失眠症(familial fatal insomnia, FFI)是一种常染色体显性遗传性朊蛋白疾病,临床常表现为顽固性失眠、自主神经功能及运动障碍。有关该病的临床特征、脑电图表现、基因测序等在国内外已有许多报道^[1-3],我国2005年报道了首例家族性致死性失眠症。然而,该病进展迅速、致死率高、预后差、起病形式多样化,可伴海马、下橄榄体、小脑皮质等罕见部位受累,亦可伴随内分泌水平改变,使诊断难度增加^[4]。现报道1例以“记忆力下降、行走不稳”为主要表现,伴多系统改变的家族性致死性失眠症。

1 病例介绍

患者,女,54岁,主因“睡眠障碍11个月,记忆力下降5个月,行走不稳1个月余”入院。患者11个月前无明显诱因开始出现睡眠障碍,表现为入睡困难、多梦魇、早醒及醒后入睡困难,伴有紧张、焦虑,曾到当地医院就诊,考虑“更年期综合征”,予中药治疗,症状无明显缓解。5个月前开始出现记忆力下降,以近记忆力下降为主,伴有复视,无头晕、头痛,无肢体麻木,无饮水呛咳,无抽搐,无畏寒发热,于当地医院复查头颅磁共振提示“脑萎缩”,予以对症治疗后,患者症状仍进行性加重。1个月前开始出现四肢无力,动作不灵活,不能独立站立行走,不能自主拿筷进食,需要家属喂饭,当时无饮水呛咳,无声音嘶哑及吞咽困难,半月前开始出现言语不清,3d前出现发热、咳嗽、咳黄痰,痰液不易咳出,当地医院行胸片检查考虑“肺炎”,予抗感染治疗2d后无明显发热,仍咳嗽,咳黄痰。为求进一步诊治收入我科。起病以来患者精神欠佳,食欲可,睡眠如前述,大小便正常,体重减轻约5kg。既往发现血压升高1年,间断口服降压药治疗(具体不详),血压维持于(140~160)/(85~110)mmHg(1mmHg=0.133kPa);2012年有双乳腺增生手术史;母亲有类似病史,已故。余个人史、家族史均无特殊。入院查体:T36.7℃,P87次/min,R20次/min,BP144/63mmHg。神清,查体欠合作,言语不清,注意力、记忆力下降。双侧瞳孔等大正圆,直径2.5mm,对

光反射灵敏。余颅神经未见明显异常。颈软,双下肢肌张力低,双上肢肌力4级,双下肢肌力3级,四肢可见轻微不自主震颤,双侧指鼻、轮替动作不准确,跟膝胫试验、闭目难立征不配合。四肢腱反射(++),感觉粗测正常。病理征未引出。入院后完善相关检查:PCT0.06ng/mL(↑);WBC 12.3×10^9 个/L(↑),NEUT%0.829(↑);痰培养镜检找到酵母样真菌(++),培养提示白色念珠菌(++);梅毒抗体、TRUST梅毒血清学试验(+),TPPA梅毒螺旋体抗体凝集试验1:1280阳性;游离T34.376pmol/L,游离T421.679pmol/L(↑),TSH为正常水平,甲状腺球蛋白抗体(TG-Ab)16.11IU/mL(↑),甲状腺过氧化物酶抗体(TPO-Ab)277.17IU/mL(↑);血皮质醇(oam)6.4μg/dL,泌乳素34.15ng/mL;生化、出凝血等未见明显异常。肺部CT:①双肺上叶、左肺下叶炎症,建议治疗后复查;②动脉硬化;③甲状腺钙化灶。头颅MR:①双侧额顶叶、右侧颞叶及双侧脑室旁白质区散在多发斑点缺血灶、腔隙性梗死灶;②脑萎缩,双侧海马萎缩明显;③筛窦炎。PET-CT:①脑萎缩;②葡萄糖代谢未见明显异常。睡眠监测示睡眠周期紊乱,可见分离性REM睡眠;睡眠效率下降;睡眠潜伏期延长;慢波睡眠百分比缺失。PRNP基因测序检验结果阳性,受检者基因型为:p.Asp178Asn+p.Met129Met,符合FFI的基因特征,FFI诊断明确。入院后予复达欣、美平抗感染,大扶康抗真菌,沐舒坦化痰,营养神经等对症支持治疗,患者精神萎靡、嗜睡,仍有发热、痰液黏稠不易咳出,患者病情重,预后差,向家属告知病情,家属要求出院转回当地继续治疗。出院1个月后随访,家属告知患者已故,发病至死亡病程共12个月。

2 讨论

家族性致死性失眠症是一种快速致死性的疾病,多见中年起病,发病年龄20~61岁不等,中位数50岁,病程7~36个月,平均寿命18个月^[4]。临床突出表现为进行性加重的失眠,常伴有二便障碍、心率快、呼吸节律异常、出汗等自主神经功能紊乱表现。随着疾病的发展,可出现肌阵挛,共济失调,帕金森综合征

等运动障碍表现。大脑皮层受累严重的部分患者还可出现精神状态和行为改变,包括注意力不集中,记忆力下降,甚至精神错乱、幻觉。意大利 Bologna 大学医学院 LUGARESI(1986)首先报告第1例53岁男性患者,欧洲各国、非洲、中国陆续报道过此病^[5-11],各国病例尽管遗传背景不尽相同,临床特点与病理改变却十分相似。SPACEY S D等^[11]2004年报道了中国首个家系病例,其临床表型与本例一致。FFI的病因为位于20号染色体短臂13号位的PRNP基因178密码子中天冬氨酸(Asp)被天冬酰胺(Asn)替换而发生突变,即D178N突变^[12]。D178N突变中,129密码子的氨基酸多态性使不同朊蛋白病具有不同的临床表型。D178N突变中129密码子为甲硫氨酸(D178N/M129)的携带者患有FFI,而D178N突变中129密码子为缬氨酸(D178N/129V)的患者表现为典型的fCJD^[13]。基因突变导致机体内正常朊蛋白PrPc发生构象转化错误折叠形成的异常朊蛋白PrPSc^[14]。尸体解剖可见大脑额叶、颞叶、海马、丘脑等部分神经元核固缩、神经元变性;小脑浦肯野细胞数量减少或呈固缩、变性;神经元丢失,胶质细胞增生,轴索肿胀、变性等病理改变^[15]。FFI的诊断根据最新指南分为3种类型:可能的FFI、很可能的FFI以及确诊的FFI^[16]。①可能的FFI诊断标准:躯体睡眠相关障碍(A组症状)+1或2项其他核心特征(B/C组症状),a.躯体相关睡眠障碍包括失眠、深睡眠丧失、片段睡眠以及REM睡眠减少或丧失,喉部喘鸣、睡眠呼吸紊乱以及不自主运动;b. RPD,伴或不伴有共济失调,锥体束征或锥体外系症状/体征以及精神症状;c.进展性交感神经性症状如高血压、出汗、心动过速、呼吸不规律。②很可能的FFI诊断标准:如果以下提示性特征中出现一项或多项,且出现≥2项核心特征(A/B/C组症状),则可诊断为很可能的FFI。这些提示性特征包括a. RPD以及失眠的阳性家族史;b.躯体性失眠,睡眠相关呼吸困难,喉部喘鸣以及由多导睡眠图证实的不自主运动;c. SPECT或PET成像显示丘脑葡萄糖摄取减低。③确诊的FFI诊断标准:如果朊蛋白基因(RPNP)检测结果为阳性,则可确诊FFI。RPNP基因检测结果显示:D178N基因突变,且伴有129密码子甲硫氨酸多态性。治疗方面,FFI目前尚缺乏有效治疗。早期大鼠研究推测,敲除内源性PrPc能够阻止PrPc向PrPSc的异常转化,或能够逆转早期海绵样变,从而延缓疾病进程,但尚未应用于临床试验。临床研究方面,FORLONI G等^[17]应用具有抗朊蛋白病毒活性的多西环素对基因阳性的无症状携带者进行为期10年的队列研究,目前研究仍在继续,该

治疗对于症状前FFI是否有效值得期待。此外,氟吡汀、抗疟药阿的平、多硫酸戊聚糖等药物也被应用于朊蛋白病毒患者的临床试验,然而临床试验尚未产生显著有益的效果^[18]。

本病例中,患者存在明显的睡眠障碍,伴运动障碍及行为改变,有FFI家族史,基因检测提示PRNP基因测序检验结果阳性,符合FFI的基因特征,诊断非常明确。此外,本例患者还存在以下特点值得关注。

2.1 海马受累明显 家族性致死性失眠症病理特点是选择性丘脑变性,丘脑腹前侧核及背内侧核最为显著,如病程长可发生新皮质病变,额顶叶受累严重,海马受累少见。头颅磁共振通常无阳性发现,PET-CT通常可发现丘脑部位脑代谢降低,甚至可先于症状出现。海马受累较丘脑受累明显是本例一个特点。该患者记忆力下降表现为主,双侧海马明显萎缩,伴不自主运动和共济运动障碍,提示海马、大脑皮层、锥体外系、小脑均有不同部位受累,需要与以痴呆为表现的神经系统疾病及进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)相鉴别。阿尔兹海默患者通常磁共振可见脑萎缩,少出现锥体系、锥体外系症状及体征;血管性痴呆常合并原发性脑血管意外史;路易体痴呆易出现症状波动并伴有视幻觉。PSP典型表现包括垂直性核上性眼肌麻痹、共济失调、频繁跌倒发作、锥体外系症状,磁共振特有的中脑萎缩“蜂鸟征”可与FFI相鉴别^[19]。患者PET-CT检查未见丘脑葡萄糖代谢异常,同时患者自主神经症状不明显,说明丘脑受损程度相对较轻,但需要病理证据支持。此外,内分泌系统受累也是家族性致死性失眠症的一种临床表现^[20]。患者皮质醇、泌乳素水平增高,昼夜周期异常,可能为丘脑功能受损与下丘脑联系中断有关。由于患者为女性,中年起病,易伴随精神焦虑及睡眠障碍,结合内分泌水平变化,容易误诊为更年期综合征。

2.2 合并肺部感染 中枢神经系统疾病并发肺部感染并不罕见,主要与高龄患者合并肺部原发病,重症患者长期卧床,免疫介导的抵抗力下降及院内感染等因素有关^[21-22]。本例中患者营养较差,患病以来精神萎靡,自理能力下降,能量过度消耗,免疫力低下,此次入院以发热、咳嗽、咳痰为最主要临床症状,感染指标升高,胸部CT提示双肺广泛炎症,痰培养白色念珠菌阳性,提示患者合并严重肺部细菌及真菌感染。同时,患者自主神经功能紊乱,呼吸节律受累,睡眠监测示睡眠周期紊乱伴睡眠呼吸暂停,呼吸道不通畅,严重影响呼吸功能,导致误吸风险加重,咳痰不易排出,感染难以控制。此外,由于患者脑内器质性病变造成与下丘脑

联系中断,因此下丘脑体温调节中枢失调可能也是体温持续不降的机制之一。

2.3 梅毒螺旋体感染 另外,本例患者梅毒抗体、血清学试验均(+),TPPA梅毒螺旋体抗体凝集试验1:1280阳性,梅毒感染明确。该患者梅毒感染与家族性致死性失眠是否存在联系值得探讨。国内外尚无家族性致死性失眠症合并梅毒的报道。但最新研究表明,螺旋体可能与神经系统疾病的发生有关,包括神经梅毒、神经系统变性疾病等,推测其机制为:密螺旋体分泌的蛋白质可以直接作用于铁代谢,受破坏的铁稳态与多种酶的功能丧失有关,从而造成毒性物质生成,炎症反应,以及 β -淀粉样蛋白增加。此外,螺旋体可与细胞化合物相互作用,使其毒力进一步增强。因此梅毒可能是FFI的潜在诱因之一^[23]。

综上所述,FFI表现形式多样,病情凶险,本例提醒我们对该病提高认识。另一方面,即使诊断明确,FFI的治疗并不乐观。同大多数阮蛋白病类似,FFI缺乏有效的治疗,主要为对症支持。虽然基因、病理使诊断得以明确,但FFI仍然是不可治疾病。随着基因检测的完善和分子机制的深入研究,期待逐渐兴起的靶向治疗和免疫疗法能够为该病的治愈带来新的希望。

参考文献

- [1] YANG T W, PARK B, KIM K T, et al. Fatal familial insomnia presenting with agrypnia excitata and very low atonia index level: a case report and literature review [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(18): e0646.
- [2] CRACCO L, APPLEBY B S, GAMBETTI P. Fatal familial insomnia and sporadic fatal insomnia [J]. *Handb Clin Neurol*, 2018, 153: 271-299.
- [3] WU L, LU H, WANG X, et al. Clinical features and sleep analysis of chinese patients with fatal familial insomnia [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 3625.
- [4] KHAN Z, BOLLU P C. Insomnia, fatal familial [M]. // *Stat Pearls City*, 2018.
- [5] RUBIO R D, MOHEDANO A I, DE LA CRUZ M H, et al. Fatal familial insomnia: a case report of a non-reported Spanish family [J]. *J Neurol*, 2014, 261: S215-S215.
- [6] JANSEN C, PARCHI P, JELLES B, et al. The first case of fatal familial insomnia (FFI) in the Netherlands; a patient from Egyptian descent with concurrent four repeat tau deposits [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2011, 37(5): 549-553.
- [7] RAGGI A, PERANI D, GIACCONE G, et al. The behavioural features of fatal familial insomnia: a new Italian case with pathological verification [J]. *Sleep Med*, 2009, 10(5): 581-585.
- [8] BALDIN E, CAPELLARI S, PROVINI F, et al. A case of fatal familial insomnia in Africa [J]. *J Neurol*, 2009, 256(10): 1778-1779.
- [9] MORAN N F, AFSHAR M, CHARD D T. A UK case of fatal familial insomnia [J]. *J Neurol Neurosurg Psy*, 2007, 78(2): 216.
- [10] WERMKE M, TEIPEL S, FUCHSBERGER T, et al. Frontal diaschisis in a German case of fatal familial insomnia [J]. *J Neurol*, 2006, 253(11): 1510-1512.
- [11] SPACEY S D, PASTORE M, MCGILLIVRAY B, et al. Fatal familial insomnia - The first account in a family of Chinese descent [J]. *Archiv Neurol*, 2004, 61(1): 122-125.
- [12] CHEN S, HE S, SHI X H, et al. The clinical features in Chinese patients with PRNP D178N mutation [J]. *Acta Neurol Scand*, 2018, 138(2): 151-155.
- [13] SUN L, LI X, LIN X, et al. Familial fatal insomnia with atypical clinical features in a patient with D178N mutation and homozygosity for Met at codon 129 of the prion protein gene [J]. *Prion*, 2015, 9(3): 228-235.
- [14] THACKRAY A M, CARDOVA A, WOLF H, et al. Genetic human prion disease modelled in PrP transgenic *Drosophila* [J]. *Biochem J*, 2017, 474(19): 3253-3267.
- [15] PENG B, ZHANG S Q, DONG H J, et al. Clinical, histopathological and genetic studies in a case of fatal familial insomnia with review of the literature [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9): 10171-10177.
- [16] WU L Y, ZHAN S O, HUANG Z Y, et al. Expert consensus on clinical diagnostic criteria for fatal familial insomnia [J]. *Chin Med J*, 2018, 131(13): 1613-1617.
- [17] FORLONI G, TETTAMANTI M, LUCCA U, et al. Preventive study in subjects at risk of fatal familial insomnia: innovative approach to rare diseases [J]. *Prion*, 2015, 9(2): 75-79.
- [18] TERUYA K, DOH-URA K. Insights from therapeutic studies for PrP prion disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2017, 7(3): .
- [19] MORRA L F, DONOVICK P J. Clinical presentation and differential diagnosis of dementia with Lewy bodies: a review [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2014, 29(6): 569-576.
- [20] SMOLENSKY M H, HERMIDA R C, REINBERG A, et al. Circadian disruption: New clinical perspective of disease pathology and basis for chronotherapeutic intervention [J]. *Chronobiol Int*, 2016, 33(8): 1101-1119.
- [21] EDWARDS S C, HIGGINS S C, MILLS K H G. Respiratory infection with a bacterial pathogen attenuates CNS autoimmunity through IL-10 induction [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 50: 41-46.
- [22] O'HORO J C, SAMPATHKUMAR P. Infections in neurocritical care [J]. *Neurocrit Care*, 2017, 27(3): 458-467.
- [23] JOLIVET-GOUGEON A, BONNAURE-MALLET M. Treponema, iron and neurodegeneration [J]. *Curr Alzheimer Res*, 2018, 15(8): 716-722.

(本文编辑:陈子康)

收稿日期:2018-07-12