

Heidenhainova varianta sporadické Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci

MUDr. Lenka Hönigová, MUDr. Jiří Neumann

Neurologické oddělení, Krajská zdravotní a.s. – Nemocnice Chomutov

Prionové nemoci jsou vzácné neurodegenerativní choroby s letálním průběhem. Tyto nemoci jsou způsobeny ukládáním patologicky změněného prionového proteinu do mozkové tkáně s postupnou degenerací neuronů a nevratným poškozením mozku. Nejznámějším a nejčastějším lidským prionovým onemocněním je Creutzfeldtova-Jakobova nemoc (CJN). Klinicky se projevuje širokým spektrem příznaků, rychlou progresí a infaustní prognózou. Typická je rychle progredující demence s časným začátkem. Prezентujeme případ 49letého muže s pravděpodobnou sporadickou CJN, která byla potvrzena neuropatologickým vyšetřením. Jednalo se o její vzácnou Heidenhainovu variantu, u které v prodromální fázi dominovaly poruchy zrakově-prostorových funkcí. Diagnostikou CJN a jiných prionových nemocí se v ČR zabývá Národní referenční laboratoř lidských prionových onemocnění.

Klíčová slova: prionová onemocnění, Creutzfeldtova-Jakobova nemoc, Heidenhainova varianta.

The heidenhain variant of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease

Prion diseases are rare neurodegenerative conditions with a lethal course. These diseases are caused by deposition in the brain of a pathologically altered prion protein, leading to gradual neuronal degeneration and irreversible brain damage. Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is the best-known and most common human prion disease. It is clinically manifested by a wide range of symptoms, rapid progression, and poor prognosis. Early-onset rapidly progressive dementia is typical. We report a case of a 49-year-old man with presumed sporadic CJD that was confirmed by neuropathological investigation. It was shown to be a rare Heidenhain variant dominated by disorders of visual-spatial functions in the prodromal phase. In the Czech Republic, the diagnosis of CJD and other prion diseases is dealt with by the National Reference Laboratory for Human Prion Diseases.

Key words: prion diseases, Creutzfeldt-Jakob disease, Heidenhain variant.

Úvod

Lidská prionová onemocnění jsou vzácná a vždy smrtelná neurodegenerativní onemocnění. Původní předpoklady, že příčinou těchto nemocí jsou pomalé viry, byly překonány objevem prionů v roce 1982. Jejich objevitel, Stanley B. Prusiner, obdržel v roce 1997 Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu (Prusiner, 1998). Mezi lidské prionové nemoci se řadí sporadická, genetická a náhodně přenesená Creutzfeldtova-Jakobova nemoc, Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom, fatální familiární insomnie, nová varianta CJN i kuru.

Sporadická Creutzfeldtova-Jakobova nemoc

CJN byla poprvé popsána HG. Creutzfeldtem před 95 lety u 22leté ženy. Nicméně do popředí zájmu se CJN dostala až v druhé polovině 80. let minulého století. Incidence CJN se v současné době uvádí 1–2 případy na milion obyvatel. Rozlišujeme několik forem CJN, z nichž nejčastější je sporadická forma (85 %), 10–15 % případů je familiálních a vzácně (<5 %) se jedná o iatrogení přenos. Sporadická forma CJN (sCJN) postihuje obě pohlaví stejně a nebyla zjištěna ani rasová či sociální nebo ekonomická závislost (Mitrová,

2007; Kümpel et Thomasová, 2007). Průměrná doba trvání nemoci je 4–8 měsíců.

Hlavním klinickým projevem je kognitivní alterace a rychle progredující demence. Ke kortikální demenci se připojují nejméně dva z následujících projevů: myoklonus, mozečková ataxie, zraková dysfunkce, pyramidové příznaky a extrapyramidový syndrom (tabulka 1). Stav končí akinetickým mutizmem a nemocní většinou umírají na interkurentní infekci. Pravděpodobná sCJN se vedle klinických kritérií opírá o pozitivní nález alespoň jednoho z pomocných vyšetření, kterými jsou EEG, stanovení proteinu 14–3–3



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jiří Neumann, j.neumann@nspcv.cz
Neurologické oddělení, Krajská zdravotní a.s. – Nemocnice Chomutov
Kochova 1 185, 430 12 Chomutov

Cit. zkr: Neurol. praxi 2016; 17(3): 197–202
Článek přijat redakcí: 25. 9. 2015
Článek přijat k publikaci: 22. 2. 2016

Tab. 1. Diagnostická kritéria pro sporadickou CJN, volně dle WHO a MR-CJN (Zerr et al., 2009)

1. Možná	Demence s rychlým průběhem, která trvá méně než 2 roky + nejméně 2 další příznaky z následujících 4: myoklonus; zrakové nebo mozečkové příznaky; pyramidové nebo extrapyramidové příznaky; akinetický mutismus
2. Pravděpodobná	Demence s rychlým průběhem, která trvá méně než 2 roky + nejméně 2 další příznaky z následujících 4: myoklonus; zrakové nebo mozečkové příznaky; pyramidové nebo extrapyramidové příznaky; akinetický mutismus + alespoň 1 pozitivní nález z následujících vyšetření: <ul style="list-style-type: none"> ■ typické EEG periodických komplexů difuzních ostrých vln či ostrých bi nebo trifázických komplexů s krátkou periodicitou (PSWCs), které trvají 100–300 ms a opakují v intervalech 0,5–2 s ■ pozitivní protein 14–3-3 v likvoru ■ magnetická rezonance (MR) s hyperintenzním signálem v ncl. caudatus a/nebo putamen při DWI nebo FLAIR sekvencích
3. Definitivní	Potvrzena neurohistopatologicky s nálezem spongiformní dystrofie; a/nebo průkaz PrP imunohistochemicky nebo metodou Western blot; nebo průkaz fibril asociovaných se scrapie průkaz proteinu PrP

v likvoru či vyšetření mozku magnetickou rezonancí (MR) (Zerr et al., 2009; Gdovinová, 2013).

Mezi varianty sCJN, u kterých již v časných stádiích můžeme nalézt specifické klinické příznaky, patří vzácná **Heidenhainova varianta**. Ta se vedle neuropsychiatrických projevů (behaviorální poruchy, postižení exekutivních a řečových funkcí) vyznačuje poruchou zrakově-prostorových funkcí včetně vizuálních halucinací a korové slepoty (Cummings, 2013; Rusina et Matěj, 2012; Cooper et al., 2005; Kropp et al., 1999; Meyer, Leigh et Bagg, 1994). Nemocní vidí barevné nebo bílé body, skvrny, čáry, záblesky či geometrické obrazce. Zraková porucha je způsobena jak postižením primární a sekundární zrakové korové oblasti kolem sulcus calcarinus, tak i postižením asociačních oblastí. V roce 1929 A. Heidenhain jako první popsal časné a nápadné vizuální příznaky u spongiformní encefalopatie.

Kazuistika

Muž, 49 let, kuřák, byl poprvé přijat na naše neurologické oddělení v červnu 2012 pro dva týdny trvající úzkost, nespavost, poruchu soustředění, poruchu paměti, bolest hlavy a pro pocit nestability s rozostřeným viděním při pohledu do stran a intermitentní diplopií při pohledu doleva. Měl problémy při čtení a sledování televize. Stěžoval si i na občasné zakotání při řeči. Potíže spojoval s nedávným úderem do temene hlavy (bez ztráty vědomí) a silným rozčilením, po kterém následovaly porucha soustředění, roztřáskanost a nespavost. Změnu stavu pozorovala jak manželka, tak spolupracovníci.

Pacient se vyučil jako elektrikář a v poslední době pracoval na jeřábu. Vojenskou prezenční službu absolvoval bez omezení. Uváděl pravidelný abúzus alkoholu v minulosti a s ním spojené

opakované úrazy hlavy včetně mozkové komoce v opilosti. Sledovaná interní a neurologická onemocněním negoval, v kontaktu s psychiatrií nebyl a několik let abstinovat (i dle rodiny). Pravidelně žádné léky neužíval. V rodinné anamnéze stojí za zmínku výskyt demence u matky, která zemřela v 72 letech. Při podrobnějším šetření se ukázalo, že příčinou demence byly opakované cévní mozkové příhody. Otec zemřel v 78 letech na rakovinu tlustého střeva. Oba bratři (60 let a 41 let) se léčí pro hypertenzi. Děti jsou zdravé.

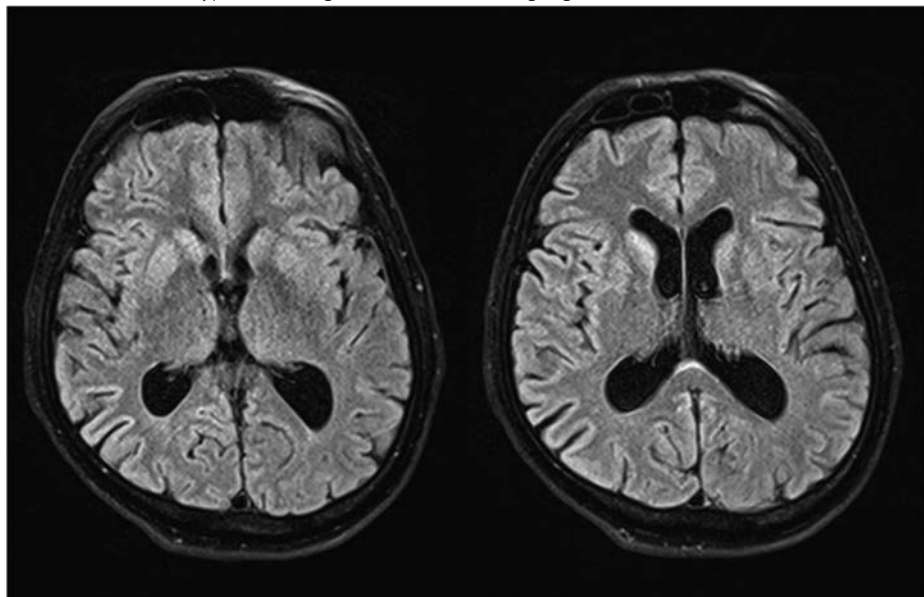
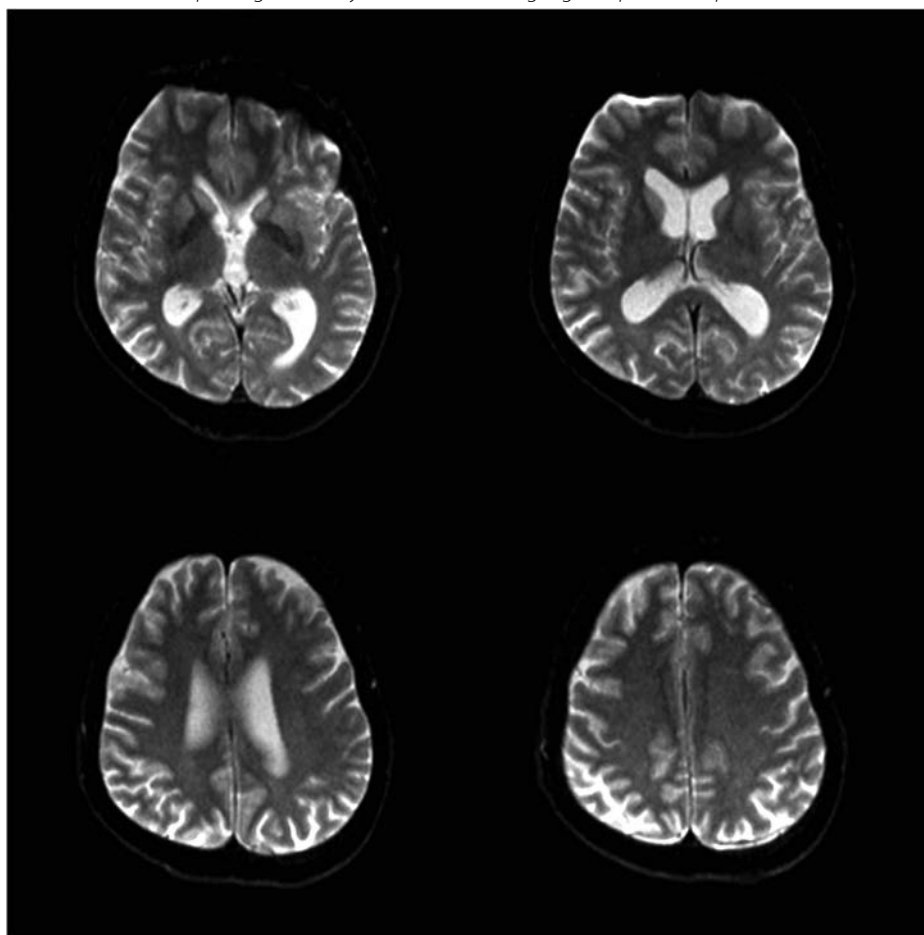
Při vstupním vyšetření v červnu 2012 pacient ochotně spolupracoval a byl orientovaný osobou a místem. Prostorová orientace vážla. Řeč byla plynulá. Nevykazoval kognitivní poruchu a kontakt byl přiměřený. Během přijímacího rozhovoru a vyšetření byl pacient mírně úzkostný a měl sníženou schopnost relaxace. Při pohledu doprava popisoval poruchu zraku, kterou ale nedokázal přesněji určit. Negoval diplopii a výpad zorného pole. Na cílený dotaz uváděl rozostřené vidění při pohledu do stran a vnímání záblesků nebo barevných skvrn či čar. Při vyšetření bylo zjištěno, že některé předměty nepoznával nebo je nebyl schopen popsat. V topickém nálezu byla přítomna diskretní paleocerebelární symptomatika s lehce pozitivním Rombergovým příznakem. Chůze byla bez odchylky a jen lehce nestabilní s mírně širší basí. Při chůzi byly souhyby symetrické. Taxe na horních i dolních končetinách byla oboustranně cílena správně. Šlachookosticové reflexy byly oboustranně dobře výbavné. Senzitivní porucha nebyla přesvědčivě vyjádřena. Pacient nevykazoval přítomnost iritačních nebo zánikových pyramidových příznaků, poruchu hlavových nervů, netrpěl meningeálním syndromem ani dysfagií. Interní fyzikální nález byl v mezích normy, krevní tlak 172/85 mmHg. Muž byl přiměřeně výživy,

afebrilní a kardiopulmonálně kompenzovaný. Při biochemickém vyšetření séra nebyla zjištěna významnější odchylka dusíkatých metabolitů, minerálů, jaterních enzymů (včetně GMT), glykémie a zánětlivých parametrů. Moč, krevní obraz a koagulace byly v normě. Sérologické vyšetření na lues bylo negativní. Rtg vyšetření nitrohručních orgánů odpovídalo věku. EKG bylo normální. EEG záznam byl abnormní pro pomalou aktivitu delta vlevo fronto-temporálně a pomalou aktivitu delta nad pravou hemisférou. CT mozku prokázalo mírnou kortikální atrofii, jiné patologické změny zjištěny nebyly. V medikaci byl podán diazepam perorálně. Druhý den po přijetí pacient sděloval, že se cítí dobře a nemá žádné potíže. Na vlastní žádost byl propuštěn do domácí péče s úvahou o možném psychosomatickém podkladu subjektivních potíží. Při propuštění byl pacient klidný, orientovaný a nevykazoval známky psychické nebo kognitivní poruchy. Přetrvával pocit rozostřeného vidění. Taxe a svalová síla na horních i dolních končetinách byly oboustranně v normě. Chůze byla normálního stereotypu. Pacientovi jsme doporučili oftalmologické a psychiatrické vyšetření.

S odstupem jednoho měsíce byl pacient znovu přijat na neurologické oddělení. Pacient byl anozognostický. Manželka popisovala zrakové halucinace, stavy zahledění, změnu osobnosti provázenou výrazným zpomalením myšlení a tempa řeči, neadekvátní reakce na běžné životní situace, stavy zmatenosti a úzkosti provokované světlem (např. bleskem při letní bouři), podrážděnost a agresivitu. V mezidobí byl vyšetřen psychiatrem, který stav hodnotil jako poruchu psychických funkcí z organické příčiny. Do medikace přidal olanzapin na noc.

Při vyšetření byl pacient časově dezorientovaný a popisoval zrakové halucinace („vlastní ruka na mne napřahuje a chce mi ublížit“). Při pohledu do stran si stěžoval na nepříjemné pocity, které nedokázal přesněji specifikovat. Opakovaně nepoznal ukázané předměty. Byl zaznamenán ojedinělý myoklonus na LHK a opakované stavy zahledění, kdy několik vteřin nereagoval. V objektivním nálezu dominoval neocerebelární a paleocerebelární syndrom. Pacient byl schopen samostatné chůze na velmi krátkou vzdálenost. Chůze byla nestabilní se širokou basí.

Krevní obraz, biochemické vyšetření séra a moči neodhalily významnější odchylky, které by svědčily pro metabolickou encefalopatii. Také

Obr. 1. MR mozku – hyperintenzní signál v oblasti bazálních ganglií**Obr. 2.** MR mozku – patologické změny v oblasti bazálních ganglií a v parietookcipitálním kortexu

toxikologický rozbor a onkologický screening byly negativní. Vyšetření mozku MR (T1* a T2* – vážené obrazy, DWI a FLAIR), které bylo provedeno v den přijetí, prokázalo periventrikulární atrofii a prostornější cisterna magna cerebelli, jiné patologické změny přítomné nebyly. EEG záznam byl abnormální pro kontinuální pomalou aktivitu delta 1,5–2 Hz nad oběma hemisférami. Dále jsme

doplnili vyšetření mozkomíšního moku. Základní biochemická analýza a elementy byly v normě. V likvoru nebyly přítomny maligní buňky a ani známky zánětlivé odpovědi. Onkoneurální protilátky byly negativní v likvoru i krvi.

V prvních dnech po přijetí stav kolísal. Dominovala porucha vizu (zrakové halucinace, optická anozognozie, porucha percepce předmě-

tů a barev) a prefrontální syndrom spolu s ataxií končetin a trupu. Opakovaně byly zaznamenány četné zárazy v činnosti a automatizmy, nicméně nonkonvulzivní status epilepticus byl vyloučen farmakologickým testem a monitorací EEG. Též nebyly zjištěny známky Wilsonovy nemoci, Wernickeovy encefalopatie a dalších encefalopatií. Celkový stav se trvale zhoršoval. Pro těžkou ataxii nebyl pacient schopen samostatného pohybu. Progredovaly demence, apatie a afázie. Rozvinuly se hemianopsie, paréza pohledu doleva a narůstal myoklonus. Pacient byl ještě schopen polykat a přijímat potravu a tekutiny ústy. V diagnostice jsme pokračovali provedením kontrolního vyšetření mozku MR a mozkomíšního moku včetně odběru na přítomnost proteinu 14–3–3 (8. den po přijetí). Vyšetření MR odhalilo obraz pokročilé periventrikulární a kortikální atrofie, oboustranně zvýšený signál v T2*-vážených obrazech v oblasti ncl. caudatus a ncl. lentiformis, oboustrannou restrikci difuze v ncl. caudatus, ncl. lentiformis a parieto-okcipitálně při DWI (obrázek 1, 2). V likvoru se potvrdila přítomnost proteinu 14–3–3. Na opakovaném EEG záznamu byla zaznamenána rytmická aktivita charakteru ostrých vln či ostrých trifázických komplexů s převahou nad pravou hemisférou (obrázek 3).

V dalším průběhu došlo k rychlé progresi do stavu akinetického mutismu. Přidaly se závažné komplikace, zejména sepsa a oboustranná plicní embolie, stav vyústil v kóma. V srpnu 2012, tj. jeden měsíc po přijetí k druhé hospitalizaci (2,5 měsíce od výskytu prvních příznaků), pacient zemřel. Bezprostřední příčinou úmrtí byla bronchopneumonie. Případ jsme uzavřeli jako pravděpodobnou sCJN s mozečkovou symptomatikou, zrakovou dysfunkcí, myoklonem a rychle progredující demencí vyúsťující v akinetický mutismus.

Neuropatologické vyšetření mozku pacienta bylo provedeno v Národní referenční laboratoři lidských prionových onemocnění. Histopatologickým, imunohistochemickým, imunologickým a molekulárně-genetickým vyšetřením byla definitivně potvrzena klinická diagnóza pravděpodobné CJN, její sporadické formy, subtyp MM1. Vzhledem k výraznému poškození primárního zrakového kortexu byla patologem vyslovena úvaha o Heidenhainově variantě.

Diskuze

Syndrom demence je obrazem onemocnění mozku, které je spojeno nejen s poruchou kog-

Obr. 3. EEG – periodické trifázické vlny



nitivních funkcí, exekutivních funkcí, prostorové orientace, motivace, ale i s narušením emočních seberegulace a sociálního chování. Příčinou demence je řada různých nemocí, častá jsou neurodegenerativní onemocnění (Alzheimerova choroba, nemoc s Lewyho tělísky, frontotemporální demence, kortikobazální degenerace aj.), cévně i autoimunitně podmíněné demence. Některé z nich mohou probíhat fulminantně. Diagnostika demencí proto bývá v řadě případů velmi složitá.

Lidské prionové nemoci tvoří vzácnou skupinu demencí, které zahrnují jak sporadické, tak genetické formy. Nejčastější je sCJN s odhadovanou roční incidencí 10–20 případů v ČR. I přes nízký výskyt sCJN má znalost jejího klinického obrazu a pomocných vyšetření významné místo v diferenciální diagnostice demencí. Naší kazuistikou jsme chtěli upozornit nejen na Heidenhainovu variantu, ale také na diagnostické rozpaky, které přinášejí běžně se vyskytující a nespecifické potíže v úvodní fázi onemocnění.

Rychle se vyvíjející kortikální demence, myoklonus a periodické EEG vzorce (PSWCs) jsou považovány za typickou triás sCJN, jiní hovoří o tetradě a jako další projev připojují ataxii (Masstriani et Ross, 2000; Tanwani, Furman et Ritchie, 2003). Nicméně v běžné klinické praxi nacházíme "typickou" triádu nebo tetradu příznaků jen asi u poloviny případů. Především v počáteční fázi se může onemocnění projevovat rozmanitými klinickými příznaky a variabilním průběhem. Asi u 1/3 nemocných předchází prodromální potíže, jako jsou únava, porucha spánku, kolísání nálady, porucha pozor-

nosti, neklid, stavy úzkosti, rozostřené vidění, pocity nestability a porucha chůze. Toto období může trvat několik dnů až týdnů a po něm následuje rychlá deteriorace mentálních funkcí až do obrazu těžké demence, zároveň se objevují neurologické příznaky (Cummings, 2003; Rusina et Matěj, 2012; Franková, 2008). Také obraz kognitivní alterace bývá u sCJN málo specifický, postiženy jsou všechny složky kognice v různé kombinaci (Rusina et Matěj, 2012). V počáteční fázi se jako u jiných neurodegenerativních demencí zpravidla jedná o poruchy paměti a potíže se všípivostí a výbavností. Úvodní klinický obraz našeho pacienta je v mnoha znacích podobný dříve publikovaným případům sCJN. Mezi prvními příznaky převažovaly neuropsychiatrické symptomy (anxieta, iritabilita, neklid, porucha spánku), zrakové potíže a pocit nestability. Dle pacienta těmito potížím předcházela úrava hlavy, který se posléze ukázal jako nevýznamný. Dále byly zmiňovány i opakované mozkové komoce. CT vyšetření mozku prokázalo mírnou kortikální atrofii, ale tento náález jsme vzhledem k věku pacienta a jeho anamnéze nehodnotili jako závažný a specifický. Navíc při symptomatické anxiolytické léčbě (diazepam perorálně) došlo ke zmírnění subjektivních potíží. Proto nás prodromální potíže s převažující psychickou alterací, nespecifickou zrakovou poruchou a diskrétními neurologickými příznaky zprvu vedly k úvaze o postkomočním syndromu nebo psychosomatické etiologii, což bylo posléze vyloučeno psychiatrem. I v jiných kazuistických sděleních byly počáteční klinické příznaky spojovány s psychiatrickým nebo očním onemocněním (3, 13, 14, 24).

Zajímavým zjištěním byla porucha zraku, která se rozvinula již v úvodní fázi choroby. U našeho pacienta se zrak zřetelně a rychle zhoršoval. K poklesu zrakové ostrosti se přidaly nejen scintilační skotomy a vizuální iluze, ale především zrakové halucinace, porucha percepce předmětů a barev a optická anozognozie. V pokročilé fázi nemoci se rozvinula levostranná hemianopsie a pohledová paréza. Pro Heidenhainovu variantu CJN je právě zrakově-prostorová dysfunkce jedním z typických klinických projevů, který se objeví již v časně fázi choroby. Převážně se jedná o zrakové halucinace, korovou slepotu, Antonův syndrom nebo hemianopsii (Cummings, 2003; Rusina et Matěj 2012; Cooper et al., 2005; Kropp et al., 1999; Meyer, Leigh et Bagg, 1954). Kortikální porucha zraku může být přítomna i u dalších subtypů sCJN (především u MM1, MV1 či MM2), ale v řadě případů se rozvine až v pokročilejších fázích choroby spolu s ataxií a myoklonem (Zer et al., 2013; Gdovinová, 2013). Časně postižení zrakově-prostorových funkcí a kognitivní alteraci nalézáme i u kortikobazální degenerace (CBD). Na rozdíl od CJN se CBD rozvíjí pozvolněji, má odlišný klinický průběh a jiný MR obraz. Vedle zrakové dysfunkce bývá u CBD v popředí končetinová apraxie, asymetrický parkinsonismus, ale i dystonie a syndrom cizí ruky (Ling et al., 2010).

Typický EEG náález s přítomností PSWCs má senzitivitu 67 % a specifitu 86 % (Rusina et Matěj, 2012; Steinhoff et al., 2004). Tento EEG vzorec se převážně vyskytuje až v pokročilém stadiu nemoci, v časnější fázi bývají zpravidla přítomny pomalé vlny difúzně a frontálně intermitentní rytmická delta aktivita. EEG záznam se v průběhu nemoci vyvíjí a mění, proto je žádoucí vyšetření pravidelně opakovat, především u atypických či rychle se zhoršujících demencí. To je v souladu i s naším zjištěním. U našeho pacienta jsme generalizované PSWCs zachytili až při opakovaném vyšetření, v počátečním stadiu byly zaznamenány pomalé vlny delta v široké distribuci. V souboru 219 definitivních diagnóz sCJN byl typický EEG náález přítomen jen u 2/3 pacientů a vyskytoval se především u subtypů postihujících kortex, tj. MM1 a MV1 (Young et al., 2005). U subtypů VV2, MV2, MM2 a VV1, které tvoří jen menší procento sCJN, mohou typické EEG změny chybět (Gdovinová, 2013). Na výskyt PSWCs a jejich distribuci není u Heidenhainovy varianty jednoznačný názor. Dle některých autorů se PSWCs nacházejí pře-

devším nad zadními oblastmi (Steinhoff et al., 2013; Vojtěch, Procházka et Marečková, 2007). Jiní naopak referují, že typický EEG vzorec nemá specifickou regionální distribuci nebo se nad zadními kvadranty vyskytuje příležitostně (Kropp et al., 1999).

Významné místo v diagnostice sCJN má MR vyšetření mozku, které má senzitivitu 67 % a specifitu až 93 % (Zerr et al., 2013; Rusina et Matěj, 2012; Young et al., 2005). U menšího procenta pacientů může být MR obraz na začátku onemocnění i falešně negativní, především u subtypu MM1 a MV1 (Zerr et al., 2009). I když se mezi MR kritéria řadí hyperintenzní signál v jakékoliv oblasti bazálních ganglií, jsou typickým nálezem změny v putamen a ncl. caudatus při DWI a FLAIR sekvencích. Dalším MR obrazem mohou být korové proužky v inzule a frontálně nebo hyperintenzity v hipokampu, thalamu či mozečku (Zerr et al., 2009; Young et al., 2003). Pacienti s Heidenhainovou variantou mohou mít abnormality v primárním a sekundárním zrakovém kortexu i v asociálních oblastech (Young et al., 2005; Kalp et al., 2014). V případové studii s Heidenhainovou variantou byly změny v okcipitálních oblastech nebo dalším zrakovém kortexu potvrzeny v 36 % případů, u 64 % pacientů byly nalezeny změny pouze v bazálních gangliích (Kropp et al., 1999). Ani normální nález na MR mozku nevylučuje možnost zmíněné varianty, především jedná-li se o jedno časné vyšetření (Cooper et al., 2005; Jacobs et al., 2001). I v našem případě nebyla první MR průkazná. Až při opakovaném vyšetření byl vyjádřen obraz pokročilé periventrikulární a kortikální atrofie, hyperintenzního signálu v oblasti ncl. caudatus a ncl. lentiformis a restrikce difuze v bazálních gangliích a parieto-okcipitálně oboustranně.

Přínos stanovení proteinu 14–3–3 v likvoru je poměrně široce diskutován, nicméně tento test je stále součástí diagnostického algoritmu pro stanovení pravděpodobné sCJN. Jeho význam je zpochybňován i z důvodu, že se jedná o nespecifický marker neuronálního rozpadu, který

můžeme nalézt u řady jiných akutních mozkových onemocnění, např. u encefalitid, ischemií, hemoragií, nádorů i roztroušené sklerózy. Senzitivita a specifita tohoto proteinu stoupá především v kontextu s klinickým obrazem, průběhem onemocnění a dalšími diagnostickými testy. U rychle progredujících demencí je tak protein 14–3–3 považován za jeden z klíčových diagnostických markerů pravděpodobné sCJN (Jacobs et al., 2001). Z hlediska vyšší citlivosti se nadějněji ukazuje zvýšená hladina tau proteinu v mozkomíšním moku, event. i spolu s proteinem 14–3–3, proteinem S100b a neuron specifické enolázy (Matěj et al., 2008), ale jejich stanovení lze v současné době doporučit jen jako doplňující vyšetření v rámci diferenciálně-diagnostické rozvahy.

Při vyšetření genu PRNP v kodonu 129 byl u našeho pacienta prokázán metionin/metionon (MM) v homozygotní formě. Samotný polyformismus není patognomický, ale právě homozygotní varianta MM zvyšuje riziko sCJN a je přítomna u 63–83 % pacientů. U Heidenhainovy varianty byla prokázána v 92 % případů (Kropp et al., 1999).

MR obraz, typický EEG vzorec a přítomnost proteinu 14–3–3 v likvoru nás vedly k úvaze o pravděpodobné sCJN, pro kterou pacient splňoval i klinická kritéria. Časná zraková dysfunkce a změny při MR vyšetření mozku (včetně restrikce difuze parieto-okcipitálně oboustranně) spolu s neuropatologickým nálezem postižení primárního zrakového kortexu poukazovaly na její Heidenhainovu variantu. V kodonu 129 byl prokázán MM (ATG/ATG) v homozygotní formě, což je dalším dílkem do skládky, která svědčí pro sCJN a v kontextu kliniky i nálezů pomocných vyšetření zvyšuje pravděpodobnost její Heidenhainovy varianty. Případ našeho pacienta je v mnoha ohledech podobný recentně publikovanému kazuistickému sdělení o Heidenhainově variantě CJN (Verma, Juwenaar et Sahu, 2013). Tato varianta začíná zpravidla mezi 50.–70. rokem věku

a vedle úvodní zrakové dysfunkce se vyznačuje i velmi rychlou progresí. U většiny případů dochází v průběhu dnů či týdnů k rozvoji závažných neurologických příznaků (ataxie, myoklonus), akinetickému mutizmu, alteraci vědomí a k úmrtí v horizontu 4–5 měsíců od začátku nemoci (Kropp et al., 1999; Okáčová et al., 2011).

Závěr

Klinická diagnostika sCJN je složitý problém, i přes užití dostupných vyšetřovacích modalit mnohdy nelze dospět ke správné úvaze. V rámci diferenciální diagnostiky je důležité vyloučit zejména léčitelné demence, mezi než může patřit např. zánětlivá nebo autoimunitní encefalitida či primární lymfom mozku. Naší kazuistikou chceme upozornit na rozmanitost prodromálních a časných příznaků, mezi nimiž mohou převažovat zrakové poruchy včetně vizuálních halucinací, poruchy percepce předmětů a barev a zrakové anozognozie. Dále pak na charakteristický průběh s rychlým vývojem kognitivního deficitu a neurologických příznaků s výraznou ataxií a myoklonem.

Rozpoznání CJN má zásadní význam jak pro pacienta, tak jeho blízké. Především z důvodu, abychom pacienta nezatěžovali dalšími pomocnými vyšetřeními a neefektivní léčbou. Průběh sCJN je terapeuticky neovlivnitelný. Jedná se o nevyléčitelné a vždy smrtelné onemocnění. Proto je vhodné vyhnout se marné a zatěžující léčbě, např. neindikujeme ani umělou plicní ventilaci. V léčbě se zaměřujeme na ovlivnění symptomů (myoklonus, bolesti) a na podpůrnou léčbu. Žádoucí je zajistit komplexní paliativní péči a komfort umírání. Velmi důležitá je pravidelná komunikace s rodinou pacienta.

Od roku 2001 probíhá diagnostika lidských prionových nemocí v NRL při oddělení patologie a molekulární medicíny Thomayerovy nemocnice v Praze. Pitva zemřelých s podezřením na prionové onemocnění je z hygienicko-epidemiologického hlediska povinná.

LITERATURA

- Cooper SA, Murray KL, Heath CA, Will RG, Knight RSG. Isolated visual symptoms at onset in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: the clinical phenotype of the "Heidenhain variant". *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1341–1342.
- Cummings JL. Creutzfeldt-Jakob diseases and other prion disorders. In: Cummings JL. *The neuropsychiatry of Alzheimer's disease and related dementias*. London: Martin Dunitz Ltd, 2003: 243–253.
- Franková V, Krauzová M. Lidské prionové nemoci. *Psychiatr. praxi*, 2008; 9(3): 116–119.
- Gdovinová Z. Creutzfeldtova-Jakobova nemoc. *Cesk Slov Neurol N* 2013; 76(2): 138–154.
- Jacobs DA, Lesser RL, Mourelatos Z, Galetta SL, Balcer LJ. The Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease: clinical, pathologic, and neuroimaging findings. *J Neuroophthalmol*. 2001; 21: 99–102.
- Kalp M, Gottschalk CHH. Mystery Case: Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2014; 83: e187.
- Kropp SF, Schulz-Schaeffer WJ, Finkenstaedt M, Riedemann Ch, Windl O, Steinhoff BJ, Zerr I, Kretzschmar HA, Poser S. The Heidenhain Variant of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1999; 56(1): 55–61.
- Kümpel P, Thomasová E. Výskyt sporadické Creutzfeldt-Jakobovy nemoci s typickým průběhem u romské ženy. *Neurol. praxi* 2007; 3: 153–154.
- Ling H, Sullivan SS, Holton JL, Revesz T, Massey LK, Williams DR, Paviour DC, Lees AJ. Does corticobasal degeneration

exist? A clinicopathological re-evaluation. *Brain* 2010; 133(7): 2045–2057.

10. Mastrianni JA, Roos RP. The prion diseases. *Semin Neurol* 2000; 20(3): 337–352.

11. Matěj R, Nováková J, Fiala J, Koukolík F, Rusina R. Vyšetřování proteinu 14–3–3 v mozkomíšním moku – klinicko-patologická korelace. *Cesk Slov Neurol N*. 2008; 104(71): 695–699.

12. Meyer A, Leigh D, Bagg CE. A rare presenile dementia associated with cortical blindness (Heidenhain's syndrome). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1954; 17:129–133.

13. Mitrová E. Contribution of CSF biomarkers to the early diagnosis of human genetic transmissible spongiform encephalopathies. *ENJ* 2012; 4(1): 9–14.

14. Mitrová E. Prionové choroby a ich akutálny epidemiologický význam. *Neurol. praxi* 2007; 3: 143–144.

15. Okáčová I, Bednařík J, Mitášová A, Košťálová M, Skutilová S, Balabánová P. Heidenhainova varianta Creutzfeldt-Jakobovy nemoci – kazuistika. *Neurol. praxi* 2011; 12(Suppl. C): 21–22.

16. Prusiner SB. The prion disease. *Brain Pathol* 1998; 8(3): 499–513.

17. Rusina R, Matěj R. Prionová onemocnění. *Neurol. praxi* 2012; 13(2): 78–82.

18. Steinhoff BJ, Zerr I, Glatting M, Schulz-Schaeffer WJ, Poser S, Kretschmar HA. Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2004; 56(5): 702–708.

19. Tanwani LK, Furman CD, Ritchie CS. Diagnostic challenges in Creutzfeldt-Jakob disease: Case report. *South Med J* 2003; 96(8): 832–835.

20. Verma R, Junewar V, Sahu R. Creutzfeldt-Jakob disease presenting with visual symptoms: a case of the "Heidenhain variant". *BMJ Case Reports* 2013 (2013): bcr2012008006

21. Vojtěch Z, Procházka T, Marečková I. Elektroencefalografie v neurointenzivní péči. *Neurol. praxi* 2007; 1: 17–23.

22. Young GS, Geswind MD, Fischbein NJ, Martindale JL, Henry RG, Liu S, Lu Y, Wong S, Liu H, Miller BL, Dillon WP.

Diffusion weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease high sensitivity and specificity for diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1551–1562.

23. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heineman U, Breithaupt M, Varges D, Meissner B, Ladogana A, Schuur M, Haik S, Collins SJ, Jansen GH, Stokin GB, Pimentel J, Hewer E, Coliie D, Smith P, Roberts H, Brandel JP, van Duijn C, Pocchiari M, Begue C, Cras P, Will RG, Sanchez-Juan P. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009; 132(Pt10): 2659–2668.

24. Zerr I, Pocchiari M, Collins S, Brandel JP, de Pedro Cuesta J, Knight RS, Bernheimer H, Cardone F, Delasnerie-Laupet N, Caudrardo Corrales N, Ladogana A, Bodemer M, Fletcher A, Awan T, Ruiz Bremón A, Budka H, Laplanche JL, Will RG, Poser S. Analysis of EEG and CSF 14–3–3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000; 55(6): 811–815.