

Creutzfeldtova-Jakobova nemoc: klinická kazuistika

MUDr. Petr Nohel¹, prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.²

¹Neurologické oddělení Nemocnice ve Frýdku-Místku

²Národní referenční laboratoř pro diagnostiku lidských TSE/CJD (NRL TSE/CJD) při Oddělení patologie Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

Sporadická Creutzfeldtova-Jakobova nemoc (sCJD) je vzácné, prionové a nevyléčitelné onemocnění. Charakteristický je rychlý rozvoj demence a další ložiskové příznaky. Typické znaky svědčící o CJD nacházíme při vyšetření MR mozku, v EEG i při vyšetření mozkomíšního moku. Definitivní diagnóza je stanovená až neuropatologickým zkoumáním mozkové tkáně. Prezентujeme případ staršího muže s náhle vzniklou a rychle progredující demencí a charakteristickými nálezy při pomocných vyšetřovacích metodách. Neuropatologické změny mozku nakonec prokázaly změny typické pro Creutzfeldtovu-Jakobovu nemoc, ale i pro frontotemporální lobární degeneraci s tau pozitivními inkluzemi.

Klíčová slova: Creutzfeldtova-Jakobova nemoc, demence, prionová onemocnění.

Creutzfeldt-Jakob disease: clinical case report

Sporadic Creutzfeldt-Jacob disease (sCJD) is rare, prion and incurable disease. It is characterized by the rapid development of dementia and other focal symptoms. Typical signs of CJD are found in the MR examination of the brain, in the EEG and in the examination of cerebrospinal fluid. The definitive diagnosis is determined by neuropathological examination of brain tissue. We present the case of an elderly man with sudden onset and rapidly progressing dementia and characteristic findings in auxiliary examination methods. Neuropathological changes in the brain eventually demonstrated changes typical of Creutzfeldt-Jacob disease, but also of frontotemporal lobar degeneration with tau positive inclusions.

Key words: Creutzfeldt-Jacob disease, dementia, prion diseases.

Úvod

Lidská prionová onemocnění jsou vzácná a smrtelná neurodegenerativní onemocnění. K lidským prionovým onemocněním v současné době řadíme sporadickou, geneticky vázanou, náhodně přenesenou a tzv. novou variantu Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci, Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom, fatální familiární insomnií a kuru. Sporadická forma Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci (sCJD) je nejčastějším prionovým onemocněním u člověka, onemocnění je známo od roku 1920 (Prusiner, 1998).

Creutzfeldtova-Jakobova nemoc

Creutzfeldtova-Jakobova nemoc (CJD) je vzácné neurodegenerativní onemocnění způsobené akumulací patologicky změněného prionové proteinu v mozkové tkáni. Onemocnění je smrtelné a průměrná doba trvání nemoci se udává 4,5 měsíců. Incidence CJD je udávána na 1 případ/milion obyvatel/rok a postihuje obě pohlaví stejně. Rozlišujeme nejčastější sporadickou formu CJD (85 % případů), familiární formu (10–15 % případů) a vzácně (asi v 5 %) se jedná o iatrogenní přenos (Mitrová, 2007; Rusina et Matěj, 2012).

Klinický obraz

V tzv. prodromálním stadiu onemocnění mohou být přítomné často nespecifické symptomy jako únava, úbytek na váze, pokles nálady, nespavost či různě lokalizované bolesti. Samotné onemocnění je charakterizováno rychle progredující demencí (trvání méně než dva roky), objevují se myoklonie, mozečková ataxie, poruchy volných i mimovolných pohybů, poruchy chůze a řeči až do obrazu akinetického mutismu. Mohou být přítomny i epileptické záchvaty. V terminálním stadiu je pacient plně odkázaný na



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Petr Nohel, petrnohel@seznam.cz
Neurologické oddělení Nemocnice ve Frýdku-Místku
Elišky Krásnohorské 321, 738 01 Frýdek-Místek

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(6): 519–522
Článek přijat redakcí: 31. 8. 2020
Článek přijat k publikaci: 6. 11. 2020

Tab. 1. Současná diagnostická kritéria sporadické CJD (CDC's Diagnostic Criteria for Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) [online]. 2018 [cit. 2020-10-28]; dostupné z: <https://www.cdc.gov/prions/cjd/diagnostic-criteria.html>)

Možná sCJN	<ul style="list-style-type: none"> Rychle progredující syndrom demence s délkou trvání méně než dva roky + nejméně dva z následujících příznaků: <ul style="list-style-type: none"> myoklonus zrakové či mozečkové symptomy pyramidové či extrapyramidové symptomy akinetický mutismus
Pravděpodobná sCJN	<ul style="list-style-type: none"> Neuropsychiatrické symptomy + pozitivita RT-QuIC v mozkomíšním moku Splnění kritérií „možné“ diagnózy + nejméně jeden z následujících nálezů na pomocných vyšetřeních: <ul style="list-style-type: none"> EEG nález generalizovaných symetrických trifázických nebo polyfázických periodicky se opakujících vln v intervalech 0,5–2 s a trvání 100–300 ms pozitivita 14-3-3 proteinu v likvoru MRI obraz hypersignálů v difuzním vážení a na FLAIR sekvencích v oblasti bazálních ganglií a v některých korových zónách (především frontálně a periinsulárně)
Jistá (definitivní) sCJN	<ul style="list-style-type: none"> Potvrzení neurohistologickým vyšetřením mozkové tkáně doplněným o průkaz prionů metodami imunohistochemickými a metodou westernblot

pomoc okolí, nesoběstačný, imobilní a inkontinentní. Prognóza je infaustní a obvykle v řádu měsíců dochází ke smrti (Zerr et al., 2009).

Diagnostika

Ač je klinický obraz pro diagnostiku CJD velmi důležitý, není specifický. V diagnostice tedy využíváme i paraklinických vyšetření. EEG vyšetření může zobrazit difuzní zpomalení základního rytmu s periodickým vzorcem ostrých vln, většinou trifázických s rychlou repeticí až v 70 % případů. Tento obraz není zcela specifický pro CJD, může být přítomen u difuzních encefalopatií jiné etiologie, nález ale diagnózu jednoznačně podporuje. MR mozku může u CJD zobrazit hypersignální změny v T2/FLAIR sekvencích v putamen a n. caudatus a kortexu (tzv. „cortical ribbon sign“). Tyto léze vykazují přetrvávající restrikci difuze na DWI/ADC sekvencích (Fragoso et al., 2007).

Základní cytologie a biochemie likvoru je typicky normální. V diagnostice CJD se využívá stanovení přítomnosti β -podjednotky proteinu 14-3-3 v likvoru. Tento marker není specifický pro CJD a jako nespecifický marker neuronálního rozpadu bývá prokazatelný u řady neurologických onemocnění spojených s rozsáhlejší parenchymovou lézí. Naopak může být u CJD negativní. Některé studie ukázaly přínos stanovení hladiny Tau proteinu, jeho hodnota bývá u CJD vysoká (typicky nad 1 200 ng/l) (Matěj et al., 2008; Vališ et al., 2008).

Současná diagnostická kritéria CJD (tabulka 1) jsou rozdělena do stupňů podle pravděpodobnosti diagnózy CJD na možnou, pravděpodobnou a jistou. Pro stanovení pravděpodobné CJD je nutný specifický EEG nález a/nebo pozitivní protein 14-3-3 a/nebo specifický obraz na MR mozku. V diagnostice lze nově využít metodu stanovení RT-QuIC. Touto metodou lze diagnostikovat pacienty s podezřením na sCJD se senzitivitou 91 % a specifitou 98 %. Těmito parametry dalece převyšuje dosavadní analýzu 14-3-3 (MCGUIRE et al., 2012).

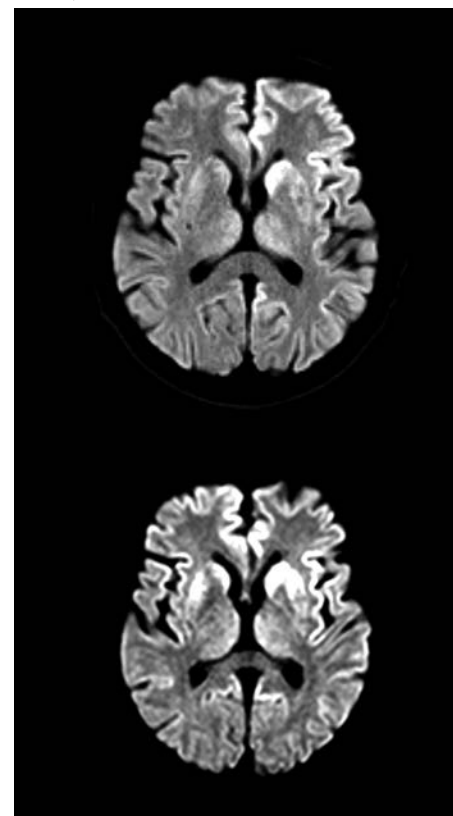
Jistá CJD je pak stanovena až post mortem neuropatologem. Histologicky pro CJD svědčí spongiformní změny mozkové tkáně s numerickou atrofií a astrocytózou. Imunohistochemicky lze detekovat patologický prion PrPSC metodami založenými na vazbě monoklonálních protilátek. Dále se v diagnostice využívá metoda Western blot a genetické vyšetření metodou PCR PRNP genu (Rusina et Matěj, 2012).

Kazuistika

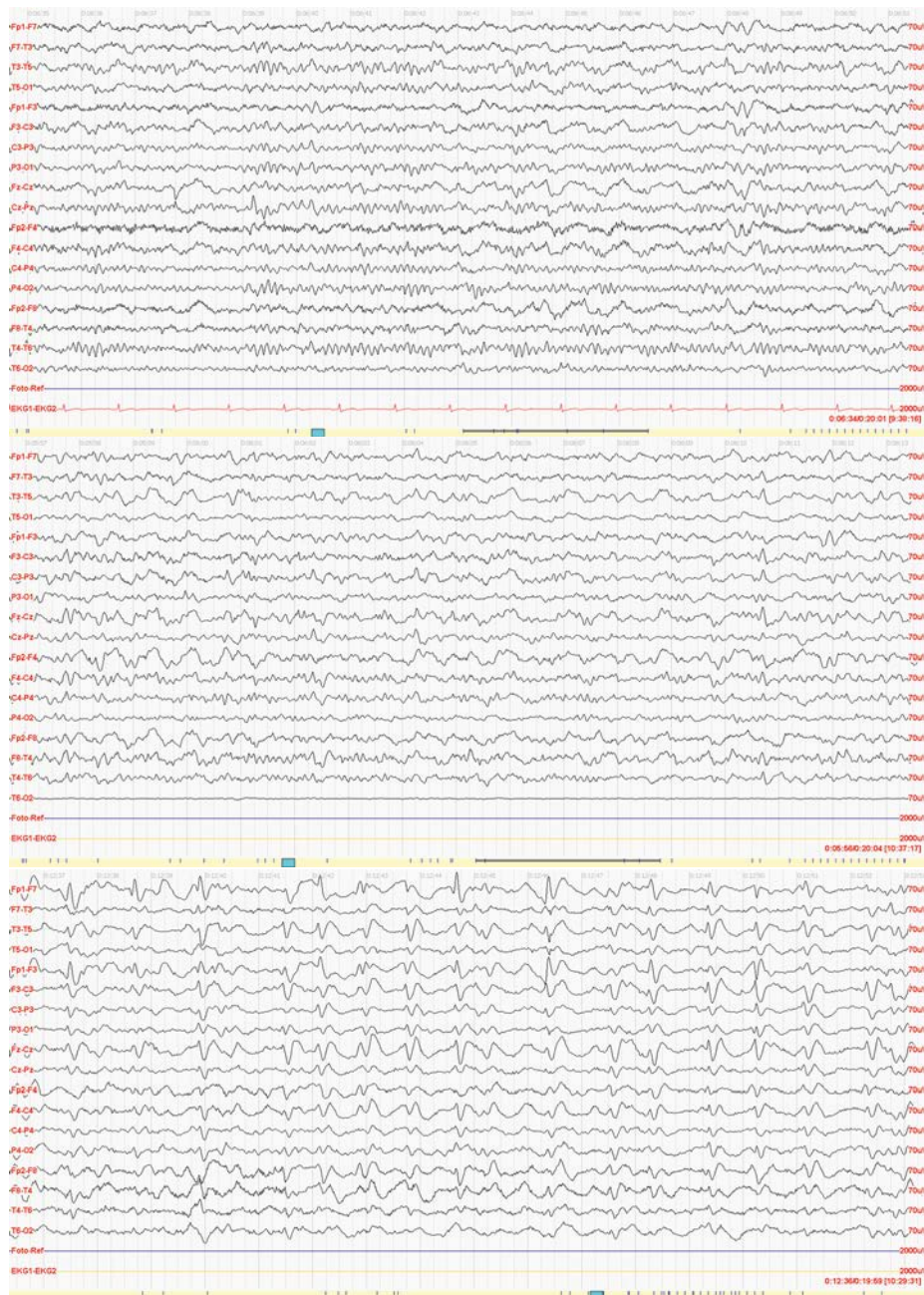
Pacient, 73 let, důchodce, v minulosti pracoval jako údržbář. V anamnéze dosud léčen pouze pro benigní hyperplazii prostaty a arteriální hypertenzi, bez hereditární zátěže. K prvnímu neurologickému vyšetření přichází koncem dubna 2020, kdy byl přiveden na centrální urgentní příjem rodinou, která pozoruje náhle vzniklou a prohlubující se, zhruba jeden týden trvající, poruchu řeči, ale i poruchu chování. Dle rodiny je pacient

zpomalený, zmatený, nedokáže se vyjádřit, odpovídá a chová se neadekvátně, hledá po domě různé předměty, sám ale připouští, že se s ním něco děje, dle slov pacienta, že je divný. Do vzniku potíží je pacient zcela soběstačný, je aktivním řidičem i aktivním údržbářem v důchodu. V klinickém neurologickém obraze u přijetí jsou patrné známky lehké psychoorganicity, lehké expresivní afázie a frustrní centrální pravostranné hemiparézy. Usuzujeme zejména na subakutní cévní mozkovou příhodu, k čemuž směřujeme i prvotní vyšetřování. Laboratorní vyšetření krve v normě. EKG a rtg hrudníku neodhalilo patologii. Provedené nativní CT mozku je bez patrných ložiskových změn. Dál provádíme UZ vyšetření extrakraniálních tepen i echokardiografické vyšetření bez významné patologie. V EEG se zobrazuje nespecifická abnormita nad levou hemisférou. Vzhledem ke kognitivnímu deficitu doplňujeme MMSE – pacient dosahuje 10 bodů. Výsledek však považujeme za zkreslený vzhledem k následnému nálezu na MR

Obr. 1. Porovnání MR mozku ve DWI sekvencích, na horním snímku patrné hyperintenzity nucleus caudatus vlevo a frontálního kortexu vlevo (tzv. „cortical ribbon sign“); na dolním kontrolním snímku s odstupem 11 dní již patrná oboustranná distribuce hyperintenzit



Obr. 2. Postupný vývoj typického obrazu na EEG, na nejnižším snímku již patrný obraz periodických trifázických ostrých vln s rychlou repeticí



mozku, kde jsou popsány subakutní ischemické změny caput a corpus nuclei caudati vlevo. Nicméně stav pacienta se dál horší a do popředí se dostávají poruchy chování s psychomotorickým neklidem, kdy pacient rozebírá – demoluje nemocniční pokoj, pozorujeme i poruchy exekutivních funkcí, progreduje fatická porucha, horší se pravostranná hemiparéza. Pomýšlíme na delirium a nasazujeme antipsychotickou medikaci s částečným efektem. Doplnujeme kontrolní EEG vyšetření, na základě kterého provádíme laboratorní skrínění k vyloučení paraneoplastické či metabolické poruchy – vše v normě. V rámci úvahy o epileptické etio-

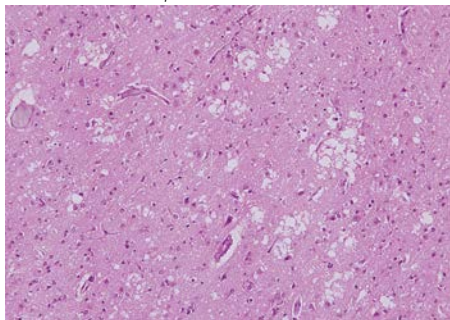
logii stavu zkoušíme antiepileptickou terapii. Provádíme kontrolní MR vyšetření mozku s podáním kontrastní látky – bez vývoje. Doplnujeme lumbální punkci k vyloučení neuroinfektu a autoimunitní encefalitidy. Likvorologické vyšetření je však v normě. Empiricky nasazujeme kortikoterapii – bez efektu. Nicméně dál zhoršující se stav pacienta nás znepokojuje. Revidujeme MR obraz, kde jsou patrné ve DWI a FLAIR sekvencích hypersignální změny v ncl. caudatus a putamen vlevo, méně i v levém thalamu, patrný je i tzv. „cortical ribbon sign“ zejména ve frontální oblasti (obrázek 1) a již zvažujeme CJD. Diagnózu podporuje progredující nález

na dalším EEG vyšetření – typický obraz periodických trifázických ostrých vln s rychlou repeticí (obrázek 2). Provádíme další kontrolu MR mozku, která prokazuje již oboustrannou distribuci hyperintenzních změn ve DWI sekvencích v ncl. caudatus i zvýraznění kortexu bifrontálně. Doplnujeme druhou lumbální punkci a odesíláme cíleně k vyšetření neurodegenerativních markerů. Rozbor posléze prokazuje zvýšenou hladinu celkového Tau proteinu (1 385 ng/l), protein 14-3-3 je negativní. Stav pacienta dál progreduje, již je přítomen akinetický mutismus, mozečková ataxie, objevují se myoklonické záškuby, fokální i generalizované až obrazu úlekových reakcí. Postupuje i ložiskový nález s obrazem spastické kvadruparézy s kompletní imobilitou. Koncem hospitalizace dochází k celkové deterioraci, poruše vědomí, stav je navíc komplikován vývojem infektu dýchacích cest. Za sedm týdnů od prvních příznaků onemocnění pacient umírá. Sekční nález následně diagnózu CJD definitivně potvrzuje. Upřesnění pomocí genetické analýzy s přímou sekvenací kódující sekvence PRNP genu definitivně vylučuje hereditární formu CJD. V kodonu 129 byl prokázán methionin (ATG/ATG) a v kodonu 219 byl prokázán glutamát (GAG/GAG), oba v homozygotní formě. V souhrnu tedy analýza prokázala polymorfismus s nízkou pravděpodobností vzniku sporadické CJD.

Diskuze

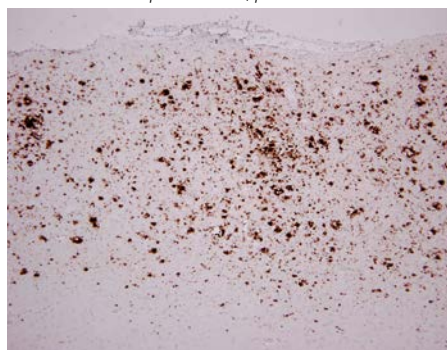
Creutzfeldtova-Jakobova nemoc představuje vzácnou příčinu demence. U našeho pacienta bylo zajímavé, že samotná demence vznikla z plného zdraví a hlavně akutně, tedy s „iktálním“ vznikem. Rodina si nebyla vědoma poruchy chování či paměti v předchorobí. V rámci diferenciální rozvahy jsme tudíž zvažovali CMP, posléze při psychomotorickém neklidu na akutní stav nasedající delirium. Vzhledem k dalšímu klinickému průběhu, nás ale úvahy zavedly k možnosti autoimunitní encefalitidy, kterou jsme ale následně vyloučili lumbální punkcí. Na počátku hospitalizace dominovala lehká afázie, postupně odhalena porucha kognice s behaviorální poruchou, desinhibičním syndromem, dysexekutivním syndromem a poruchou paměti, jak čas postupoval, objevovaly se další nové příznaky, mozečková ataxie, progredovala

Obr. 3. Výrazná spongiformní dystrofie v oblasti striata s patrnou numerickou atrofií neuronů a sekundární izomorfni astroglíózou ve standardním barvení HaE; původní zvětšení 200×



pravostranná hemiparéza i fatická porucha, došlo k vývoji akinetického mutismu. S postupující klinikou se jevila možnost CJD jako pravděpodobnou. Revize MR nálezu nám naši domněnku potvrdila. Přítomná byla typická distribuce hyperintenzit na DWI i FLAIR sekvencích s přetrvávající restrikcí difuze. Změny byly zpočátku predominantně v levé hemisféře (s čímž koreloval klinický obraz

Obr. 4. Pozitivita patogenního prionového proteinu užitím imunohistochemického vyšetření s monoklonální protilátkou; původní zvětšení 200×



symptomů z levé hemisféry), na kontrolních snímcích již s oboustrannou distribucí. EEG nálezem periodických trifázických ostrých vln jsme si potvrdili naši hypotézu. Zajímavý byl nález z vyšetření neurodegenerativních markerů v likvoru. Negativní byl totiž protein 14-3-3, ale zároveň byl přítomen vysoký celkový Tau protein a to na 1 385 ng/l. Některé studie dokládají výhodnost tohoto parametru i přes negativitu 14-3-3, tato konstelace hodnot nastala tedy i v našem případě (Matěj et al., 2008; Vališ et al., 2008). Následné výsledky z neuropatologie potvrdily změny korespondující s diagnózou CJD (obr. 3 a 4). Doprovodným nálezem byl vývoj tauopatie, čili změn korespondujících s klinickou diagnózou frontotemporální lobární degenerace. Tento neuropatologický nález se, dle dostupné literatury, vyskytuje u CJD jako kopatologie a podstatně neovlivňuje klinický obraz (Rossi et al., 2019).

trhu i přes negativitu 14-3-3, tato konstelace hodnot nastala tedy i v našem případě (Matěj et al., 2008; Vališ et al., 2008). Následné výsledky z neuropatologie potvrdily změny korespondující s diagnózou CJD (obr. 3 a 4). Doprovodným nálezem byl vývoj tauopatie, čili změn korespondujících s klinickou diagnózou frontotemporální lobární degenerace. Tento neuropatologický nález se, dle dostupné literatury, vyskytuje u CJD jako kopatologie a podstatně neovlivňuje klinický obraz (Rossi et al., 2019).

Závěr

Sporadická forma Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci je nejčastější lidské prionové onemocnění. Nikdy by neměla chybět v diagnostické rozvaze, pokud dochází k rychlé progresi demence. Přes svou vzácnost a infaustní prognózu má své nezastupitelné místo v neurologické praxi.

LITERATURA

1. CDC's Diagnostic Criteria for Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) [online]. 2018 [cit. 2020-10-28]. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/prions/cjd/diagnostic-criteria.html>.
2. Fragoso DC, Gonçalves Filho ALM, Pacheco FT, Barros BR, Aguiar Littig I, Nunes RH, Maia Júnior ACS, Da Rocha A. Imaging of Creutzfeldt-Jakob Disease: Imaging Patterns and Their Differential Diagnosis. *RadioGraphics* [online]. 2017; 37(1): 234-257 [cit. 2020-08-03]. DOI: 10.1148/rg.2017160075. ISSN 0271-5333. Dostupné z: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2017160075>.
3. Matěj R. Vyšetřování proteinu 14-3-3 v mozkomíšním moku – klinicko-patologická korelace. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*. 2008; 2008(6): 695-699. ISSN 1210-7859.
4. McGuire LI, Alexander H, Peden CH, Orrú D, Wilham, JM, Appleford NE, Mallinson G, Andrews M, Head MW, Caughey

- B, Will RG, Knight RSG, Green AJE. Real time quaking-induced conversion analysis of cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Annals of Neurology* [online]. 2012; 72(2): 278-285 [cit. 2020-10-28]. ISSN 03645134. Dostupné z: doi: 10.1002/ana.23589.
5. Mitrová E. Prionové choroby a ich aktuálny epidemiologický význam. *Neurol. praxi* 2007; 3: 143-144.
6. Prusiner SB. The prion diseases. *Brain Pathol.* 1998; 8(3): 499-513.
7. Rossi M, Kai H, Baiardi S, Bartoletti-Stella A, Carlà B, Zenesini C, Capellari S, Kitamoto T, Parchi P. The characterization of AD/PART co-pathology in CJD suggests independent pathogenic mechanisms and no cross-seeding between misfolded Aβ and prion proteins. *Acta Neuropathologica Communications* [online]. 2019, 7(1) [cit. 2020-08-24].

- DOI: 10.1186/s40478-019-0706-6. ISSN 2051-5960. Dostupné z: <https://actaneurocomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40478-019-0706-6>.
8. Rusina R, Matěj R. Prionová onemocnění. *Neurol. praxi* 2012; 13(2): 78-82.
9. Vališ M. Tau-protein, Fosforylovaný tau-protein a beta-amyloid42 v likvoru u demencí a roztroušené sklerózy. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2008; 2008(3): 329-335.
10. 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, Colliè 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.