

Komorbidní Creutzfeldtova-Jakobova choroba jako diagnostická svízel: kazuistické sdělení kombinace čtyř různých neurodegenerací a pokročilých vaskulárních změn

MUDr. Nikol Jankovská, Ph.D.¹, MUDr. Jan Waishaupt², doc. Ing. Karel Holada, Ph.D.³,
prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.^{1,4,5}

¹Ústav patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN, Praha

²MMN Jilemnice, a. s., Jilemnice

³Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. LF UK Praha, Praha

⁴Ústav patologie FNKV, Praha

⁵Ústav patologie 1. LF UK a VFN, Praha

Creutzfeldtova-Jakobova choroba (CJD) je nezvratně smrtící onemocnění zapříčiněné patologicky konformovaným prionovým proteinem. Ač se může vyskytovat i v mladším věku, v překvapivě vysokém procentu ji u všech věkových kategorií nacházíme v komorbiditě s dalšími neuropatologickými jednotkami. To může v řadě případů měnit typické klinické obtíže pacientů, a tím výrazně znesnadňovat klinickou diagnostiku. Předkládáme kazuistiku 75leté pacientky, u níž byla definitivním neuropatologickým vyšetřením odhalena kombinace sporadické Creutzfeldtovy-Jakobovy choroby, plně vyvinuté demence s Lewyho tělísky, plně vyvinuté pozdní formy Alzheimerovy choroby, frontotemporální lobární degenerace s převahou rysů věkově vázané astrogliální tauopatie a relativně pokročilého vaskulárního postižení. Přestože jsou komorbidity jiných neurodegenerativních onemocnění u CJD časté, v tomto případě se jednalo o velmi neobvyklou kombinaci vícera vyvinutých entit.

Klíčová slova: Creutzfeldtova-Jakobova choroba, PrP, prionózy, prionová onemocnění, komorbidní neurodegenerace.

Comorbid Creutzfeldt-Jakob disease as a diagnostic difficulty: a case report of combination of four different neurodegenerations with advanced vascular changes

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is an irreversibly fatal disease caused by a pathologically conformed prion protein. Although it can also occur at a younger age, it is found in a surprisingly high percentage in all age groups in comorbidity with other neuropathological entities. In many cases, the comorbidities can change the typical clinical symptomatology of patients and thus significantly complicate clinical diagnosis. We present the case report of a 75-year-old female patient, in whom definitive neuropathological examination revealed a combination of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, fully developed dementia with Lewy bodies, fully developed Alzheimer's disease, frontotemporal lobar degeneration with predominance of features of age-related astroglial pathology, and relatively advanced vascular dementia. Although comorbidities of other neurodegenerative diseases are common in CJD, in this case it was a very unusual combination of multiple developed neurodegenerations.

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, PrP, prionoses, prion diseases, comorbid neurodegenerations.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

Data byla analyzována se souhlasem Etické komise Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze a Fakultní Thomayerovy nemocnice, č. G-19-18 získané 26. června 2017.

Conflict of interest and financial support:

Autoři prohlašují, že výzkum byl proveden bez jakýchkoli obchodních nebo finančních vztahů, které by mohly být vykládány jako potenciální střet zájmů.

Consent for publication:

Případ je součástí studie vzniklé za podpory MZ ČR–DRO: Koncepční rozvoj výzkumné organizace, Všeobecná Fakultní nemocnice Praha (VFN, 00064165); Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha (TUH, 00064190); Agentury pro zdravotnický výzkum Ministerstva zdravotnictví (NU23-04-00173); Univerzity Karlovy (Projekt Cooperatio Medicinská diagnostika) a projektu Národní ústav pro neurologický výzkum (LX22NPO5107).

Authors' contributions:

The authors confirm contribution to the paper as follows: paper conception and design – R.M.; data collection – N.J., J.W., K.H.; draft manuscript preparation – N.J., J.W., K.H. Review and editing – R.M. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(1):41-44

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.001>

Článek přijat redakcí: 27. 11. 2023

Článek přijat k publikaci: 6. 1. 2024

MUDr. Nikol Jankovská, Ph.D.

nikol.jankovska@ftn.cz

Úvod

Nejběžnější z lidských prionových chorob – Creutzfeldtova-Jakobova choroba (CJD), se může vyskytovat ve formě „čisté“ neurodegenerace obsahující v mozkové tkáni pouze depozita patologicky konformovaného prionového proteinu, nicméně v překvapivě vysokém procentu ji neuropatologicky diagnostikujeme v kombinaci s různými doprovodnými neurodegenerativními onemocněními. V předchozí rozsáhlé studii korelující klinické, neuropatologické, molekulárně-genetické, imunologické a MRI výsledky všech neuropatologicky potvrzených případů CJD v České republice za posledních 10 let jsme prokázali, že samotných CJD bez komorbidní entity bylo v souboru čítajícím 215 pacientů jen 11 %. Dále se v české kohortě vyskytovaly případy s komorbidní tauopatií různého typu a pokročilostí v 63 %, u 20 % případů byla nalezena Alzheimerova choroba (AD) v různém stupni vývoje, 3,3 % případů jevílo frontotemporální lobární degeneraci a 2,3 % některou ze synukleinopatií (Jankovská et al., 2021).

Komorbidity mohou výrazně znesnadňovat správnou klinickou diagnózu CJD, na druhou stranu z detailně analyzovaných vyšetření provedených ante mortem je možné jednotlivá přidružená neurodegenerativní onemocnění odhalit. Z hodnocení komorbidních podskupin například vyplývá, že případy CJD s komorbidními tauopatiemi jsou častěji spojeny s putaminálními hyperintenzitami na MRI, nebo že ve skupině CJD/AD je významně vyšší věk nástupu onemocnění, přítomna je výrazná atrofie hipokampu na MRI a nízké hladiny β -amyloidu v mozkomíšním moku (Jankovská et al., 2021).

Kazuistika

Klinický obraz

Pacientka byla ve svých 75 letech přijata na Neurologické oddělení MMN, a. s., pro týden trvající zhoršení hybnosti pravostranných končetin a lehkou dysbazi. Šlo o její druhou hospitalizaci, předchozí byla roku 2011 pro pravostrannou faciobrachialní parézu na podkladě cerebrální ischemie, výsledné reziduum bylo funkčně nevýznamné.

Aktuální ložiskový neurodeficit byl rovněž lehký – pokles pravého ústního koutku a lehké

oslabení pravostranných končetin s dystaxií a pozitivitou pyramidových iritačních jevů na pravé dolní končetině. Dysbазie byla těžší, než by odpovídalo prosté paréze, charakter nebyl specifický, nejvíce připomínal chronickou cerebrovaskulární encefalopatii. Verbální projev byl při příjmu fluentní, přiléhavý a pacientka byla zcela orientovaná. Nepovšimli jsme si žádného výraznější zřejmého kognitivního deficitu, ten ale nebyl verifikován kognitivními testy. Pravostranná hemiparéza postupně progredovala do těžkého stupně spolu s nezvykle časnou a těžkou spasticitou, kterou pacientka vnímala jako velmi bolestivou při jakékoliv manipulaci.

Sedmý den hospitalizace se u pacientky v nočních hodinách rozvinul hyperkinetický amentní stav vyžadující fyzické omezení kurty i nasazení neuroleptik (kvetiapin a tiaprid). Ani po zvládnutí situace však pacientka už nikdy nebyla plně orientovaná, v úvodu pouze dezorientovaná časem, v průběhu dalších dvou týdnů, již byla dezorientovaná všemi kvalitami kromě osoby.

Na konci druhého týdne hospitalizace se objevují obtíže při verbálním projevu, který je pro anomii nonfluentní, pacientka navíc neudrží pozornost a téma v průběhu rozhovoru opakovaně opouští, zabíhá do líčení, které nemá smysluplný rámec ani pointu, stále však je schopna vyhovět pokynům a odpovědět na krátké dotazy, je ploše euforická. Nově si všímáme mnestického deficitu na úrovni všípivosti, dodatečného doplnění cíleného vyšetření s možností kvantifikace však toho času již nebyla schopna.

Počátkem čtvrtého týdne se objevují zrakové halucinace a nepřiměřené úlekové reakce provokované i prostým tichým oslovením, porucha řeči má již prvky expresivní dysfázie s častými parafáziemi a je stále hůře srozumitelná. Tou dobou je nemocná zcela apatická a abulická, spasticita je patrná oboustranně.

Ve čtvrtém týdnu hospitalizace také pozorujeme klonické záškuby pravostranných končetin. Dle rodiny pacientka udávala záškuby podobné mykloniemi již na podzim roku 2022, tedy zhruba půl roku před přijetím. Uvedený motorický projev nebyl tehdy objektivizován, přesto se souvislost se zjištěným onemocněním nabízí. Jako protizáchvatová léčba byl zvolen valproát.

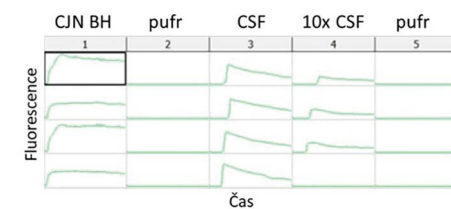
Pět týdnů od přijetí je pacientka somnolentní, odpoví vzácně a nepřiléhavě, nevyhoví žádným pokynům. Propuštěna je do hospicové péče, kde po týdenním pobytu umírá.

Výsledky vyšetřovacích metod

Na EEG byl od počátku hospitalizace obraz pomalé aktivity v rámci nespecifické encefalopatie a současně byly zaznamenány trifázické vlny, přičemž nález v průběhu hospitalizace progredoval. MRI mozku zobrazilo perigyrální hyperintenzity bifrontálně, v oblasti gyrus cinguli vlevo a kortikálně na konvexitách bilaterálně (cortical ribbon sign).

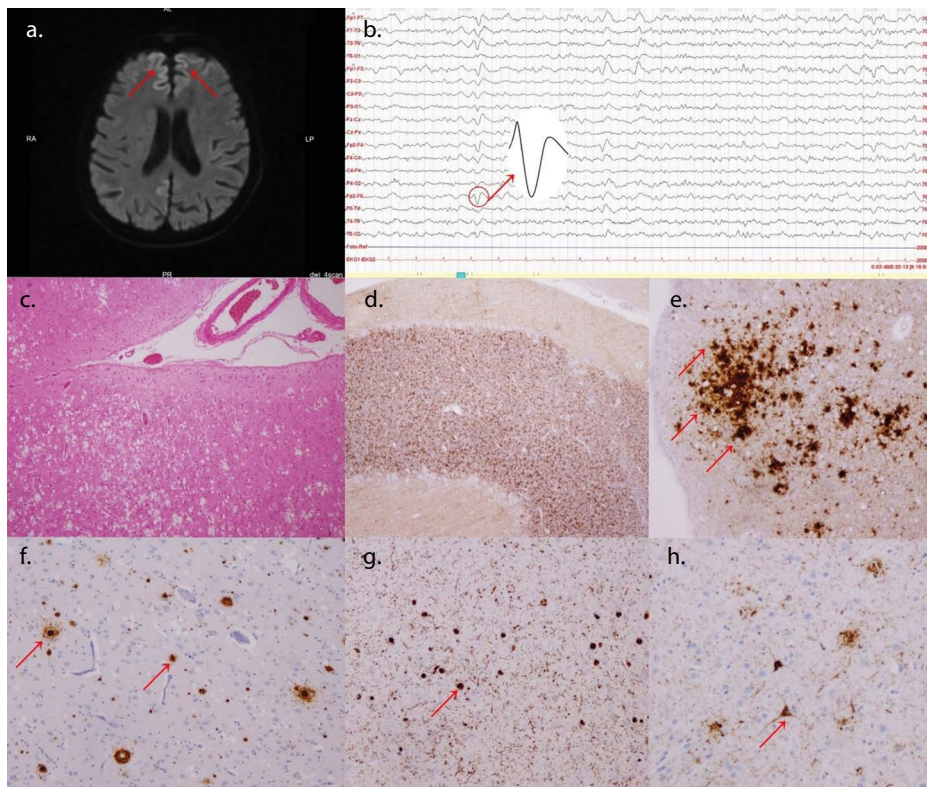
Vyšetření mozkomíšního moku prokázalo elevaci destrukčních markerů, zatímco protein 14-3-3 byl negativní. Vysoký tau protein a snížený β -amyloid by mohly svědčit pro Alzheimerovu nemoc. Vzhledem k možnosti vyšetřit mozkomíšní mok ultrasenzitivní metodou RT-QuIC (Real-Time Quaking-Induced Conversion) (Green, 2019; Brůžová et al., 2021) v Prionové laboratoři 1. lékařské fakulty Karlovy Univerzity jsme se rozhodli nezvyklý obraz verifikovat i touto metodou v experimentálním režimu. Výsledek vyšetření prokázal jasnou přítomnost prion konvertující aktivity v mozkomíšním moku pacientky. Test byl pozitivní ve všech 4 jamkách u neředěného moku a ve 3 ze 4 jamek u moku 10 $\times$ zředěného (Obr. 1). Pozitivita metody nás vedla k vyslovení diagnózy pravděpodobné Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci.

Obr. 1. Analýza mozkomíšního moku pacientky na přítomnost prionů pomocí metody RT-QuIC



Vzorky se vyšetřují v kvadruplikátu. Sloupec 1 obsahuje pozitivní kontrolu, mozkový homogenát pacienta s MM1 typem CJD naředěný 10⁻⁶. Sloupce 2 a 5 jsou negativní kontrola, fosfátový pufr. Sloupec 3 obsahuje mozkomíšní mok pacientky (CSF). Sloupec 4 obsahuje 10 $\times$ naředěný mok pacientky (10 $\times$ CSF). Priony přítomné ve vzorku vedou k agregaci nativního rekombinantního prionového proteinu, která je monitorována v reálném čase pomocí fluorescenční sondy po dobu 48 hodin. Nárůst fluorescence značí přítomnost prionů. Výsledek vyšetření je považován za pozitivní, pokud alespoň ve 2 ze 4 jamek s nenaředěným likvorem přesáhne fluorescence experimentálně stanovenou prahovou hodnotu.

Obr. 2. (a) MRI mozku zobrazující perigyrální hyperintenzity bifrontálně, v oblasti gyrus cinguli vlevo a kortikálně na konvexitách bilaterálně (tzv. cortical ribbon sign). (b) EEG zobrazující obraz pomalé aktivity v rámci nespecifické encefalopatie s výskytem trifázických vln. (c) Nápadná spongiformní degenerace vyjádřená ve všech kortikálních vrstvách, místy vytvářející až klastry opticky prázdných prostor. (d) Imunohistochemické vyšetření protilátkou proti PrP odhalující disperzní synaptickou pozitivitu patologicky konformovaného prionového proteinu v oblasti mozečku. (e) „Plakám-podobné“ struktury zobrazené protilátkou proti PrP v oblasti temporálního závitu. (f) Pro Alzheimerovu chorobu diagnostické neuritické non-cored i cored plaky (plaky bez jader i s jádry) ozeřmené pomocí imunohistochemické reakce s protilátkou proti amyloid- β peptidu v oblasti bazálních ganglií. (g) Lewyho tělíska a Lewyho neurity prokázané imunohistochemickou reakcí s protilátkou proti alfa-synukleinu, demonstrováno na odběru z amygdaly. (h) Neurofibrilární klubka ozeřmená v průřezu monoklonální protilátkou proti tau proteinu (klon AT8) v parahipokampálním závitu



Neuropatologický náález

Hmotnost mozku byla 1 240 g. Bloky pro neuropatologické vyšetření byly odebrány dle standardizovaného protokolu (Netherlands Brain Bank) z obou hemisfér, frontální, parietální a okcipitální kůry, hipokampální formace včetně dolního temporálního a parahipokampálního závitu vlevo i vpravo, nucleus basalis Meynerti, gyrus cinguli, amygdaly, talamu a hypothalamu na úrovni corpus mammillare, kmene na úrovni substantia nigra v několika rovinách, locus coeruleus, oblongaty na úrovni dolních oliv, bulbus olfactorius, vermis a hemisfér mozečku, bílé hmoty čelní, temenní a týlní vlevo z centrum semiovale, stejně jako z krční míchy.

Ve vyšetřených oblastech mozku byla kromě edému a dalších sekundárních a agonálních změn patrná velmi výrazná angiosklerotická encefalopatie – tyto změny byly vyjádřeny ve striatu i globus pallidus, nacházely se však rovněž v mezencefalu a pontinních strukturách. Ve

všech korových oblastech byla zřejmá poměrně výrazná spongiformní encefalopatie, která byla patrná i ve striatu a mozečku (jak v neo-, tak v paleocerebelárních oblastech), neokortikálně spongiformní změny vytvářely až klastry opticky prázdných prostor. Numerická atrofie neuronů byla dosti výrazná, s fokálně zřejmou izomorfní astroglíózou. Imunohistochemické vyšetření protilátkou proti PrP (klony 12F10 a 6H4) odhalilo disperzní synaptickou pozitivitu ve všech vyšetřených oblastech, v neokortikálních oblastech dokonce hustou perivakuolární/patchy pozitivitu s různě početnými „plakám-podobnými“ strukturami. Ty byly nalezeny i ve striatu, mozečku a limbickém systému. Postižení primární a asociační zrakové kůry bylo zřejmé jak ve standardním barvení hematoxylinem-eosinem, tak v imunohistochemickém průřezu přítomnosti prionového proteinu.

Impregnace solemi stříbra prokázala nadprahový výskyt senilních plak pozitivních i v imunohistochemické reakci s protilátkou

proti amyloid- β peptidu. Plaky se nacházely v hojném počtu v bazálních gangliích a mezencefalických strukturách, v mozečkové kůře přítomny nebyly. Tato reakce ozeřmila nepřítomnost amyloidové angiopatie cévních struktur, bez zřetelného okolního krvácení.

Evidentní byla velmi početná neurofibrilární klubka ozeřmená v průřezu monoklonální protilátkou proti tau proteinu (klon AT8) s postižením hipokampu a parahipokampálního závitu, méně početně byly zastoupeny v kůře temporální, parietální a jen zcela diskretní pozitivita byly nalezeny v oblasti okcipitálního kortexu včetně ojedinělých depozit v primární zrakové kůře. V imunohistochemické reakci s touto protilátkou byly navíc přítomné ojedinělé „tufted“ astrocyty (do češtiny možno přeložit jako „střapaté“) a gliální i cytoplazmatické neuronální inkluze, neurofibrilární klubka a různě četná „threads“ (vlákna) v amygdale, méně v substantii nigra a v locus coeruleus. Tau-pozitivní inkluze různých typů byly zastoupeny jednotlivě i ve striatu. Balonově degenerované neurony či přesvědčivé astrocytární plaky nalezeny nebyly. Tau protein pozitivní struktury byly však přítomné rovněž v mezencefalu. Některé elementy nabývaly až charakteristik „ramifikovaných“ („rozvětvených“) astrocytů a gliálních fibrilárních depozit. Postižení paleocerebella nebylo prakticky patrné.

Lewyho tělíska byla zastoupena místy ve zvýšeném počtu stejně jako Lewyho neurity prokazatelné v imunohistochemické reakci s protilátkou proti alfa-synukleinu. Za použití této protilátky byla nalezena též velmi početná Lewyho tělíska a Lewyho neurity v hipokampální formaci, gyrus cinguli a masivně v amygdale, početně byla i v neokortexu temporálním, méně často ve frontální a parietální kůře.

V corpora mammillaria byla patrná mírně asymetrická atrofie se sekundární gliózou a nevýraznou neovaskularizací bez čerstvého krvácení. Celkově vzhledem k asymetrii obraz neodpovídal chronické Wernickeově encefalopatii, náález byl proto hodnocen jako součást vaskulárního postižení.

V bílé hmotě byl patrný palor a různě pokročilá leukoencefalopatie nejspíše v souvislosti se základním onemocněním.

Imunologické vyšetření mozkové tkáně metodou western blot prokázalo přítomnost patologického prionového proteinu typu 2 dle Parchiho (Parchi et al., 1996). Molekulárně genetické vyšetření genu prionového proteinu neprokázalo patogenní variaci, na 129. kodonu byla nalezena homozygotita MM.

Případ byl neuropatologicky uzavřen jako krajně neobvyklá kombinace komplexního kombinovaného postižení mozku ve formě plně vyvinutého prionového onemocnění typu Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci, sporadická forma, histotyp MM2, plně vyvinuté korové choroby s Lewyho tělísky v difuzním neokortikálním stupni vývoje (Braak 6, McKeith III), (Weisman et al., 2007; McKeith et al., 2017), plně vyvinutého neokortikálního stadia pozdní formy

Alzheimerovy nemoci (ve skórování dle NIA A3B3C3) (Montine et al., 2012; Hyman et al., 2012) s vývojem onemocnění ze skupiny frontotemporálních lobárních degenerací s tau pozitivními inkluzemi (FTLD-tau/tauopatie), jehož zařazení je svízelné – převažovaly rysy na věk vázaných tauopatií, zejména nemoci s argyrofilními zrny (AGD) (Kovacs, 2017), ale i věkově vázané astroglialní tauopatie (ARTAG) (Kovacs et al., 2017) v kombinaci s pokročilými vaskulárními změnami.

Závěr

CJD se vyskytuje samostatně, bez dalších přidružených neurodegenerací, pouze v malém procentu případů. Ve zbylých téměř 90 % případů se kliničtí lékaři mohou

potýkat s variabilitou klinických příznaků často podmíněných symptomy dalších komorbidních neuropatologií. Ty také mohou interferovat s výsledky všech typů vyšetření včetně výsledků laboratorních metod. Většinou jsou neuropatologicky prokázány jednotlivé komorbidní neurodegenerace a/nebo přidružené vaskulární změny. V tomto zcela neobvyklém případě však byla podrobným neuropatologickým vyšetřením odhalena kombinace 3 přidružených neurodegenerativních entit spolu s vaskulárními změnami. Pro některé z nich svědčila i paraklinická vyšetření, rozhodujícím vyšetřením v takto komplikovaném případě však byla metoda RT-QuIC, která je v České republice dostupná stále pouze v experimentálním režimu.

LITERATURA

1. Autopsy Netherlands Brain Bank. [Cit. 13. 11. 2023]. Available from: <https://www.brainbank.nl/brain-tissue/autopsy/>.
2. Bruzova M, Rusina R, Stejskalova Z, et al. Autopsy-diagnosed neurodegenerative dementia cases support the use of cerebrospinal fluid protein biomarkers in the diagnostic work-up. *Sci Rep*. 2021;11(1):10837. doi: 10.1038/s41598-021-90366-5.
3. Green AJE. RT-QuIC: a new test for sporadic CJD. *Pract Neurol*. 2019;19(1):49-55. doi: 10.1136/practneurol-2018-001935.
4. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2012;8(1):1-13. doi: 10.1016/j.jalz.2011.10.007.
5. Jankovska N, Rusina R, Keller J, et al. Biomarkers Analysis

and Clinical Manifestations in Comorbid Creutzfeldt-Jakob Disease: A Retrospective Study in 215 Autopsy Cases. *Biomedicines*. 2022;10(3):680. doi: 10.3390/biomedicines10030680.

6. Kovacs GG. Tauopathies. *Handb Clin Neurol*. 2017;145:355-368. doi: 10.1016/B978-0-12-802395-2.00025-0.
7. Kovacs GG, Ferrer I, Grinberg LT, et al. Aging-related tau astroglial pathology (ARTAG): harmonized evaluation strategy. *Acta Neuropathol*. 2016;131(1):87-102. doi: 10.1007/s00401-015-1509-x.
8. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017;89(1):88-100. doi: 10.1212/WNL.0000000000004058.

9. Montine TJ, Phelps CH, Beach TG, et al. National Institute on Aging; Alzheimer's Association. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol*. 2012;123(1):1-11. doi: 10.1007/s00401-011-0910-3.
10. Parchi P, Castellani R, Capellari S, et al. Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 1996;39:767-778.
11. Weisman D, Cho M, Taylor C, et al. In dementia with Lewy bodies, Braak stage determines phenotype, not Lewy body distribution. *Neurology*. 2007 Jul 24;69(4):356-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000266626.64913.0f.