

Prionové demence

MUDr. Richard Krombholz

Psychiatrická nemocnice Bohnice

Prionová onemocnění patří mezi vzácné příčiny syndromu demence, jejich incidence je 1–2 případy na 1 milion obyvatel za rok, tedy přibližně 1 promile incidence Alzheimerovy nemoci. Jedná se však o závažná onemocnění, často s dlouhou inkubační dobou a infaustní prognózou. Psychiatr může být jedním z lékařů první linie, který s nemocným přijde do styku. Důležitá pro vyslovení podezření na prionové onemocnění je znalost klinického obrazu a odlišnosti od častěji se vyskytujících demencí. Pro klinickou praxi je také důležité znát epidemiologická opatření, která se prionových onemocnění týkají včetně jejich dispenzarizace a povinného hlášení.

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

Prion dementia

Prion diseases are very rare cause of the syndrom of dementia, their incidence is 1–2 cases per 1 million populations per year, which means about 1 per mille incidence of Alzheimer's disease. But this is a serious disease with a long incubation period and life limiting prognosis. The psychiatrist may be a doctor of the first line, who comes into contact with the patient. Important for the first expression of the suspicion of the prion diseases is the knowledge of the clinical image and the differences from the more commonly occurring dementia. For clinical practice, it is also important to know the epidemiological measures related to prion diseases including the dispensarisation and mandatory reporting.

Key words: prion diseases, dementia, myoclonus, Creutzfeldt-Jakob disease.

Psychiatr. praxi 2014; 15(3): 125–128

Úvod

Prionové demence jsou přenosné nemoci postihující centrální nervovou soustavu s různě dlouhou inkubační dobou a většinou rychlým průběhem s infaustní prognózou způsobené priony (Proteinous infectious particles) (1, 2, 3). Jedná se o bílkoviny, které se normálně vyskytují na povrchu řady buněčných struktur, jsou kódovány na PRNP genu 20. chromozomu. Priony mají stejné chemické složení jako fyziologický protein, avšak jiné prostorové uspořádání a vlastnosti (4). I když jsou tato onemocnění jako zoonózy známá již od 18. století (klusavka – scrapies – postižení ovčí popsané 1738) a lidská forma onemocnění byla popsána již v r. 1920 německými neurology Hansem G. Creutzfeldtem a Alfonsem M. Jakobem, priony jako původce onemocnění identifikoval v r. 1982 američan Stanley B. Prusiner (2, 4). V roce 1950 popsal a následně eradikoval endemicky se vyskytující prionovou infekci Daniel C. Gajdusek u kmene Fore v oblasti Papuy-Nové Guineje – KURU, v roce 1985 byla popsána Bovinní spongiformní encefalopatie u hovězího skotu, v r. 1996 Nová varianta Creutzfeldtovy – Jakobovy nemoci, dále byla v posledních dvaceti letech popsána prionová onemocnění u domácích i volně žijících zvířat (kočka, bizon, tygr a další) (1).

Prionové demence

Lidská prionová onemocnění nejsou častá – incidence je nejčastěji uváděna 1–2 případy na 1 mil. obyvatel/rok (1, 4). Pro srovnání incidence Alzheimerovy choroby je asi 1 450 případů/1 mil. obyvatel/rok, Parkinsonovy nemoci

360 případů/1 mil. obyvatel/rok, Amyotrofické laterální sklerózy 7 případů/1 mil. obyvatel/rok (2, 4).

V současnosti jsou popsány čtyři, resp. pět lidských prionových chorob:

- Gerstmannova-Strausslerova-Scheinkerova nemoc (GSS)
- Fatální familiární insomnie (FFI)
- Sporadická fatální insomnie (FSI)
- Kuru
- Creutzfeldtova-Jakobova nemoc (CJD)

Gerstmannova-Strausslerova-Scheinkerova nemoc (GSS)

Vzácné autozomálně dominantně dědičné onemocnění s obvykle delším průběhem než CJD (až 5 let) začínající nejčastěji mezi 3. a 4. dekádou. V klinickém obrazu dominují mozečkové a pyramidové příznaky, později kognitivní deteriorace. Způsobena je mnohočetnými mutacemi PRNP genu na 20. chromozomu, léčba není známa a prognóza je infaustní (2).

Fatální familiární insomnie (FFI)

Vzácné hereditární onemocnění způsobené mutací PRNP genu na 20. chromozomu, může se vyskytovat i náhodně jako Sporadická fatální insomnie (FSI). Klinicky se projevuje rezistentní nespavostí, později nastupují neurologické příznaky – tremor, rigidita, ataxie, myoklonus. Terminálně se projevuje prakticky úplnou insomnií, těžkou demencí a mutizmem. Doba trvání nemoci je mezi 6–36 měsíci a podobně jako u GSS neexistuje známá léčba. Prognosticky se jedná o infaustní onemocnění (2, 4).

Kuru

V současnosti eradikované prionové onemocnění vyskytující se endemicky mezi členy kmene Fore v části Papuy-Nové Guineje, které popsal a posléze eradikoval americký lékař slovenského původu Daniel C. Gajdusek v padesátých letech minulého století. K přenosu onemocnění docházelo v souvislosti s rituálním kanibalizmem u členů kmene (požívání tepelně neupravených mozků zemřelých) (2, 4). Gajdusek se domníval, že se jedná o virovou infekci, na počátku však pravděpodobně byl výskyt sporadické CJD. Nemoc postihovala obě pohlaví včetně dětí, inkubační doba byla 12–40 let a trvání nemoci 3–36 měsíců. Hlavním klinickým příznakem byla progredující mozečková ataxie (Kuru = třes), pozděně nepřítel hluboká demence. Eradikace bylo dosaženo epidemiologickými opatřeními – zamezením rituálního kanibalizmu.

Creutzfeldtova – Jakobova nemoc (CJD)

V současnosti popsány 4 hlavní varianty (2):

- Sporadická
- Genetická (familiární)
- Iatrogenní – náhodně přenesená (accidentally transmitted)
- Nová varianta CJD

CJD – sporadická forma

Byla popsána v r. 1920 Hansem Gerhardem Creutzfeldtem a Alfonsem Maria Jakobem. Klinicky se projevuje rychle progredující demencí s časným začátkem, jedná se o demenci

globální s kortiko-subkortikálním postižením. Incidence je 1–2 případy na 1 mil. obyvatel/rok, průměrný věk na počátku onemocnění je 60 let, průměrná doba trvání rozvinuté nemoci je cca 8 měsíců a 90% nemocných umírá do 1 roku po stanovení diagnózy (2). Je symetrické postižení obou pohlaví a část nemocných zřejmě zůstává nediagnostikovaná – incidence může být i vyšší. U cca 1/3 nemocných je popisováno různé dlouhé (týdny až měsíce) prodromální stadium projevující se nespecifickými příznaky – únava, nespavost, nechutenství, úzkost, poruchy nálady, psychotické projevy – nejčastěji paranooidní obsahy myšlení. Následuje stadium rychlé klinické progresy, kdy dominuje zhoršující se kognitivní deteriorace a neurologická symptomatika – myoklonus, pyramidové a extrapyramidové příznaky. Nemoc končí terminálním stadiem projevujícím se úplnou imobilitou, inkontinencí, pseudobulbárním syndromem, akinetickým mutizmem a často korovou slepotou (1, 2).

Plně rozvinuté onemocnění se projevuje typickou trias (2):

- Rychle progredující demence, terminálně až akinetický mutizmus
- Myoklonus, často asymetrický, nekonstantní, vyvolatelný zevním podnětem (světlo, dotek, zvuk)
- Typický nálezný na elektroencefalogramu (EEG) (cca u 2/3 pacientů) – generalizované trifazické či polyfázické vlny s hrotnatými komplexy a těžkou alterací pozadí – EEG připomíná Ekg křivku (obrázek 1). EEG nálezný se u konkrétního pacienta může i v průběhu onemocnění měnit, proto se doporučuje při podezření na CJD provést EEG opakovaně. Navíc může být EEG modifikováno podávanou medikací – kupř benzodiazepiny.

V diagnostice CJD se opíráme o typický průběh a klinický obraz, EEG nálezný, zobrazovací vyšetření a vyšetření likvoru. Post mortem se provádí neurohistopatologické vyšetření a případně genetické vyšetření na specializovaném pracovišti (2, 4). Ze zobrazovacích vyšetření má nejmenší výtěžnost výpočetní tomografie (CT), kde nacházíme zpravidla normální nálezný nebo nespecifickou lokální či difuzní atrofii mozku (2, 4). NMR (nukleární magnetická rezonance) vyšetření má podstatně vyšší vypovídající hodnotu – typickým nálezem jsou hyperintenzity v oblasti bazálních ganglií v T2 a FLAIR – popisované až u 70% nemocných. Na SPECT (jednofotonová emisní výpočetní tomografie) a PET (pozitronová emisní tomografie) nacházíme nepravidelná

ložiska hypoperfúze či hypometabolizmu difúzně kortikálně a subkortikálně (2). Diagnosticky cenné je také vyšetření likvoru, kde prokazujeme přítomnost 14-3-3 proteinu. Jedná se o nespecifický marker neuronálního rozpadu, který je pozitivní u rychle probíhajících procesů rozpadu nervové tkáně (krvácení, ischemie, zánět, rychle rostoucí tumory) (2, 4). U pomalu probíhajících neurodegenerací (kupř. Alzheimerova nemoc, Demence s Lewyho tělisky, Frontotemporální demence) je negativní (2, 4). Ostatní likvorologický nálezný je negativní. Sekčně makroskopicky není na mozku nápadný nálezný, může být nevýrazná atrofie. Histopatologické vyšetření a genetický průkaz je prováděn post mortem na specializovaném pracovišti – viz níže.

V léčbě jsme odkázáni na symptomatickou terapii, doporučován je clonazepam k ovlivnění myoklonu, valproát u epileptických paroxysmů a myoklonu, neuroleptika k ovlivnění psychotické symptomatiky a neklidu. Kognitiva používaná v terapii neurodegenerativních a některých vaskulárních demencí (inhibitory acetylcholinesterázy, memantin) (6, 7, 8) nejsou doporučována. Prognóza onemocnění je *quoad vitam et statim* infaustní.

Genetická (familiární) CJD

Tvoří cca 15% případů CJD, jedná se o autozomálně dominantní typ dědičnosti s 50% rizikem onemocnění v první linii. Onemocnění je způsobeno mutacemi PRNP genu a probíhá klinicky stejně jako sporadická forma. Při diagnóze musí být splněna diagnostická kritéria CJD u příbuzného v 1. stupni příbuznosti a u pacienta proká-

zána charakteristická mutace PRNP genetickou analýzou. Prediktivní testování postižených rodin dosud v ČR není plně dořešeno (2, 4).

Iatrogenní CJD – náhodně přenesená (Accidentally transmited)

Jedná se o cca 5% diagnostikovaných případů. Jde o přenos u lidí, kteří byli léčeni růstovým faktorem získávaným z kadaverózních hypofýz, nebo příjemce tvrdé pleny, rohovky či kadaverózního perikardu používaného k plastikám bubínku. U části pacientů došlo zřejmě k přenosu i při neurochirurgickém výkonu případně při využití intracerebrálních elektrod. Inkubační doba je variabilní – 1–30 let a klinický průběh je stejný jako u sporadické formy (1, 2).

Nová varianta CJD

Jde o sporadicky se vyskytující prionovou demenci, jejíž původce je identický s původcem Bovinní spongiformní encefalopatie (BSE). Poprvé bylo onemocnění popsáno v 90. letech ve Velké Británii, přenos je vysoce pravděpodobně alimentární. V současnosti je celosvětově popsáno více než 200 zemřelých, průměrný věk nemocných v době úmrtí je 29 let. Odhaduje se, že celosvětově může být v lidském potravním řetězci více než milion kusů hovězího dobytka kontaminovaných BSE. Původní předpoklad, že onemocnění se týká pouze mladých věkových skupin, byl vyvrácen onemocněním a úmrtím 74letého muže (1, 2, 4). Inkubační doba je variabilní a bývá nejčastěji uváděna 10 a více let. Samotné onemocnění má pomalejší průběh než sporadická forma CJD, průměrná doba tr-

Obrázek 1. EEG nálezný u 71leté pacientky se sporadickou CJD (poslední křivka je EKG záznam)



vání nemoci je asi 14 měsíců. V ČR dosud nebyl popsán žádný případ a jsou zavedena důsledná veterinární opatření, která by měla alimentárnímu přenosu na člověka zabránit. Oproti sporadické CJD je možno priony detekovat ještě před vypuknutím nemoci v lymfatickém aparátu tonzil, slepého střeva a sleziny (2). Odlišný je také klinický obraz a nález na zobrazovacích vyšetřeních. V klinickém obrazu je od počátku dominující depresivní ladění, výrazná emoční labilita a iritabilita s výbuchy vzteku až charakteru raptů. Častá je psychotická produkce – paranoidně persekuci bludy – onemocnění může v některých fázích být mylně považováno za psychotickou ataku. Postupně se přidružuje neurologická symptomatologie – parestezie, dysestezie, zrakové poruchy (diplopie), dále se do popředí dostává kognitivní deteriorace progredující až do obrazu těžké demence, mutismu. V laboratorních a pomocných vyšetřeních oproti sporadické CJD nenacházíme typické změny na EEG, nebývá pozitivní 14-3-3 protein v likvoru a na NMR nacházíme typicky hyperintenzity v oblasti pulvinaru (nucleus posterior thalami) v T2 a FLAIR – tzv. pulvinarový příznak (2). Je možno prokázat přítomnost prionů při biopsii krční tonzily. Onemocnění je pravděpodobně v určitých případech přenosné i krvní transfúzí (1, 2). Prognosticky je variantní forma CJD stejně nepříznivá jako sporadická.

Kazuistika

Pacientka, 71 let, byla přivedena synem na Centrální příjem PN Bohnice pro asi tři měsíce zhoršující se poruchy chování a zmatenost.

V rodinném předchodci stojí za zmínku úmrtí otce na demyelinizační onemocnění, pacientka sama vážněji nestonala a léčila se pouze pro mírnou hypertenzi a hypofunkci štítné žlázy. Chronicky užívala thyreoidální substituci a amlodipin. Nebyl údaj o závažnějším abúzu ani alergii.

Pacientka byla rozvedená, žila sama, byla v kontaktu se synem a jeho rodinou, s bývalým manželem nikoliv. Pacientka měla středoškolské vzdělání, pracovala do 65 let jako sekretářka ve vědecké instituci.

Dle informací rodiny se psychický stav horšil asi čtvrt roku, začala být nesoustředěná, podrážděná, chovala se podivně – kupříkladu ukládala nádobí mezi prádlo, omotávala sušák na prádlo nabíječkou na telefon a podobně. Následovaly dny, kdy se chovala vcelku normálně. Vůči synovi a bývalému manželovi začala být podezřívavá, přestože manžela řadu let neviděla. Když s ní syn o tom chtěl mluvit, byla odmítavá a rezonanční. Také se u ní objevil nekonstantní třes,

Tabulka 1. V běžné klinické praxi může při diagnostice CJD napomoci následující algoritmus

Možná diagnóza CJD	■ Progredující demence trvající méně než 2 roky + alespoň dva z dalších příznaků: ■ Myoklonus ■ Poruchy taxie ■ Pyramidové/extrapyramidové příznaky ■ Akinetický mutismus
Pravděpodobná diagnóza CJD	■ Možná dg + nález na EEG (trifazické grafoelementy při hrubě abnormním pozadí) nebo ■ Možná dg + průkaz 14-3-3 proteinu v likvoru nebo ■ Možná dg + typický nález na NMR (hyperintenzity v obl bazálních ganglií, nebo alespoň 2 korových oblastech v T2 a FLAIR)
Definitivní diagnóza CJD	■ Potvrzení histopatologickým vyšetřením post mortem, případně imunohistopatologicky ■ Genetické vyšetření post mortem

Tabulka 2. Zvláštní opatření při podezření na lidské prionové onemocnění (2)

- Suspekce na CJD podléhá povinnému hlášení do Národní referenční laboratoře transmisivních spongiformních encefalopatií a Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci České republiky v Thomayerově nemocnici v Praze
- Pitva u zemřelých na CJD je povinná. Toto opatření však od 1. 1. 2014 naráží na ustanovení Nového občanského zákoníku a Zákona o zdravotních službách, týkajícího se provádění pitev bez předchozího souhlasu nemocného resp. zemřelého
- Pitvu provádí výhradně Patologické oddělení Thomayerovy nemocnice v Praze
- Samotná péče o nemocné s CJD nevyžaduje zvláštní epidemiologická opatření

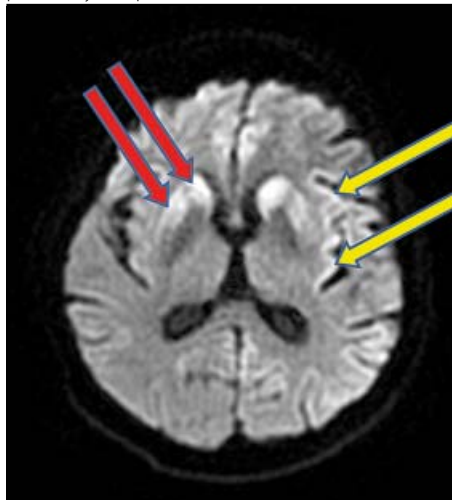
zejména horních končetin. Asi měsíc před přijetím navštívila ambulanci neurologa, který jí nechal udělat i CT mozku údajně s normálním nálezem a doporučil psychiatrickou intervenci, kterou však pacientka v danou chvíli odmítala. Výsledek neurologického vyšetření nebyl přijetí k dispozici a nepodařilo se jej bohužel získat ani následně.

V příjmovém vyšetření bylo kromě nepřesné orientace v čase i ostatních kvalitách konstatováno rozvolněné myšlení s paranoidními obsahy, nebyly zjištěny poruchy vnímání ve smyslu halucinací. Při přijetí bylo popsáno neadekvátní chování – pacientka tančila po vyšetřovně. Již v příjmovém vyšetření zmíněn tremor HK a poruchy taxie. Jako příjmová diagnóza stanoveno suspektní delirium pravděpodobně již v terénu demence, diferenciálně diagnosticky Polymorfní psychotická porucha. Pacientka byla přijata na uzavřené gerontopsychiatrické oddělení, hospitalizace byla od počátku nedobrovolná.

Pacientce byla ponechána chronická medikace, přidán melperon a tiaprid v nízkém dávkování – 200 mg tiapridu přes den a 25 mg melperonu navečer. Na oddělení v klinickém obrazu po přijetí dominovaly poruchy chování, nespavost, pacientka v noci bloudila po oddělení, tančila na jídelně a po pokojích, rozlévala hrnečky s čajem, intermitentně vulgární a verbálně agresivní, nakonec však usměrnitelná. Třetí den hospitalizace byl u pacientky zachycen „lucidní interval“, kdy sdělila národně, rodinné realie, snažila se o spolupráci. Záhy se však opět objevuje dezorientace, verbální projev ztrácí souvislost, počínající fatické po-

ruchy. Od sedmého dne se objevují poruchy stability, pády, verbální projev již nehodnotný, myšlení již prakticky plně dezorganizované. Od jedenáctého dne hospitalizace již pacientka v lůžku, verbálně prakticky nekomunikující, objevuje se myoklonus, nystagmus. Vyslovena suspekce na neuroinfekt, případně rychle progredující demenci, bylo provedeno CT mozku. Nález na CT neprokazuje ložiskové změny ani významnější vaskulární postižení, pouze mírná atrofie frontálních laloků a kalcinóza bazálních ganglií. U pacientky se následně rychle zhoršuje neurologická symptomatika, prohlubuje se extrapyramidový syndrom, zhoršen myoklonus, objevují se poruchy polykání. U pacientky byla zcela vysazena perorální tabletová medikace, zavedena infuzní terapie, per os pouze clonazepam v kapkách do 4 mg pro die, do infuze kortikoidy, pacientka byla kryta antibiotiky, dále byla zajištěna nízkomolekulárním heparínem. Provedené laboratorní vyšetření prakticky v normě včetně protilátek na nejčastější neurotrofní infekce (*Borrelie*, *Cytomegalovirus*), nebyly pozitivní ani zánětlivé markery. Po nasazení clonazepamu se zlepšily neurologické symptomy, zejména myoklonus, nadále však pacientka bez verbálního kontaktu, občas pouze navázala oční kontakt, který ale neudržela. Po neurologické kontrole byl domluven překlad na neurologické oddělení Thomayerovy nemocnice s hlavní překladovou diagnózou suspektní rychle progredující prionové demence. Plánovaná lumbální punkce se již na našem pracovišti vzhledem k překladu nerealizovala, EEG vyšetření není na našem pracovišti u ležících nespoupracujících pacientů technicky proveditelné. Před překladem již pacientka byla

Obrázek 2. NMR nález hyperdenzit u 71leté pacientky se sporadickou CJD



zcela ležící, mutistická, s plně vyjádřenými poruchami polykání – pseudobulbární syndrom, zcela inkontinentní. Neurologicky v klinice i přes léčbu dominoval výrazný extrapyramidový syndrom a nekonstantní myoklonus. Pacientka byla přeložena v třetím týdnu hospitalizace na neurologii Thomayerovy nemocnice. Zde byla doplněna další vyšetření – NMR mozku, EEG

a lumbální punkce. Na NMR přítomny charakteristické hyperintenzity v oblasti bazálních ganglií (obrázek 2), na EEG nález hrotnatých trifazických grafoelementů při difúzně abnormním pozadí (obrázek 1), v likvoru byla prokázána pozitivita 14-3-3 proteinu. Klinicky uzavřeno jako rychle progredující prionové onemocnění. Na přání rodiny byla pacientka po 11denní hospitalizaci propuštěna domů, příbuzní jí zařídili domácí hospic. Pacientka doma po 10 dnech zemřela. Sekčně byla s odstupem potvrzena diagnóza sporadické CJD, jako bezprostřední příčina smrti byla určena oboustranná katarální splývavá bronchopneumonie.

Celková doba trvání nemoci byla u pacientky včetně prodromálního stadia necelých 5 měsíců, stadium rychlé klinické progresy a terminální stadium trvaly 6 týdnů.

Závěr

I přes relativní vzácnost lidských prionových nemocí je s ohledem na jejich závažnost jistě pro psychiatry užitečná znalost klinického obrazu a režimových opatření, která je nutno dodržovat při podezření na tato onemocnění. Navíc jejich

incidence může do budoucna stoupat jednak v souvislosti se zlepšením diagnostiky, ale i s možným nárůstem výskytu variantní formy CJD.

Literatura

1. Jirák R, Koukolík F. Demence, Galén 2004.
2. Jirák, et al. Gerontopsychiatrie, Galén 2013.
3. Kalvach Z, Zadák Z, Jirák R, Zavázalová H, Sucharda P, a kol., Geriatrie a gerontologie, Grada publishing 2004.
4. Hort J, Rusina R, a kol. Paměť a její poruchy, Jessenius-Maxdorf 2007.
5. Dušek K, Večeřová-Procházková A. Diagnostika a terapie duševních poruch, Grada Publishing 2010.
6. Růžička E, a kol. Diferenciální diagnostika a léčba demencí, Galén 2003.
7. Gauthier S. Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease, Informa UK Ltd 2007.
8. Krombholz R. Nejčastější demence a jejich léčba, Neurol. pro praxi 2011; 12(3).

Článek doručen redakci: 10. 2. 2014

Článek přijat k publikaci: 2. 10. 2014

MUDr. Richard Krombholz

Psychiatrická nemocnice Praha 8 – Bohnice

Ústavní 91, 181 02

richard.krombholz@bohnice.cz
