

Kazuistiky sporadické varianty Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci

MUDr. Tereza Lukoszová

Neurologické oddělení, Nemocnice Havlíčkův Brod

Prionová onemocnění představují skupinu vzácných neurodegenerativních onemocnění postihujících lidi i zvířata, vyznačujících se dlouhou inkubační dobou, rychle progredujícími příznaky a infaustní prognózou bez možnosti ovlivnění průběhu terapií. Základním patofiziologickým podkladem je ukládání „infekčního“ proteinu – prionu v mozkové tkáni s jejím nevratným spongiformním poškozením. Nejčastějším lidským prionovým onemocněním je Creutzfeldtova-Jakobova nemoc. V rámci diferenciálně diagnostického procesu je na ni třeba pomýšlet především u případů rychle progredující demence v kombinaci s dalšími neurologickými příznaky. Cílem článku je na problematiku prionových onemocnění stručně upozornit a přiblížit ji v uvedených kazuistikách sporadické Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci, které byly na našem pracovišti diagnostikovány v letech 2015 a 2016.

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

Case reports of sporadic variants of Creutzfeldt-Jakob disease

Prion diseases are the group of rare neurodegenerative diseases affecting both humans and animals, characterized by a long incubation period, rapidly progressing symptoms and infaust prognosis without the possibility of influencing the course of disease by therapy. The basic pathophysiological process is accumulation of "infectious" protein – prion in the brain tissue with its irreversible spongiform damage. The most common human prion disease is Creutzfeldt-Jakob disease. It should be considered in differential diagnostic process especially in cases of rapidly progressive dementia in combination with other neurological symptoms. The aim of this article is to really point out the issue of prion diseases and to briefly describe it in following case-reports of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease which was diagnosed at our department in years 2015 and 2016.

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

Úvod

Prionová onemocnění (označovaná také jako transmisivní spongiformní encefalopatie – TSE) představují vzácné smrtelné neurodegenerativní choroby, které mohou postihovat lidi i zvířata a které způsobuje ukládání patologicky změněného „infekčního“ prionového proteinu (PrPSc) v mozkové tkáni s následným zánikem neuronů a nevratným spongiformním (houbovitým) poškozením mozků (Rohan et al., 2013; Aguzzi et Falsig, 2012). Prion, jako původce onemocnění, byl objeven roku 1982 S. B. Prusinerem, za což mu byla v roce 1997 udělena Nobelova cena za fyziologii a me-

dicínu (Prusiner, 1998), do této doby byly za původce považovány viry.

Nejčastějším zástupcem lidských prionových nemocí je Creutzfeldtova-Jakobova nemoc (CJN). Vedle jejích variant představují další lidská prionová onemocnění ve stručném přehledu: *Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom* (vzácné autosomálně dominantně dědičné onemocnění způsobené několika mutacemi PRNP genu popsané poprvé roku 1936, výskyt typicky do 4. decenia, průběh v průměru 49–57 měsíců, klasický klinický obraz zahrnuje ataxii s poruchami chůze, bolestivé dysestezie a parestezie, demence je pozdním příznakem, můžeme se

setkat s parkinsonizmem a spasticitou dolních končetin), *fatální familiární insomnie* (vzniká na podkladě mutace D178N asociované s metioninem na pozici 129, v klinice dominuje nespavost a dysautonomie, později ataxie, dysartrie a myoklonie, pyramidové příznaky, v závěru je insomnie úplná a doprovází ji demence, rigidita, dystonie a mutizmus), *kuru* (prionové onemocnění vyskytující se na Nové Guinei u etnické skupiny Fore jako důsledek rituálního kanibalismu, inkubace onemocnění je 4–20 let, v klinice dominuje třes, mozečkové a extrapyramidalové příznaky, porucha polykání, inkontinence, úmrtí nastává během 3–9 měsíců kachexií) a *nová*



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Tereza Lukoszová, tereza.lukoszova@email.cz
Neurologické oddělení, Nemocnice Havlíčkův Brod
Stromovka 3 962, 580 01 Havlíčkův Brod

Cit. zkr: Neurol. praxi 2017; 18(5): 342–345
Článek přijat redakcí: 23. 1. 2017
Článek přijat k publikaci: 31. 3. 2017

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

| | |
|---------------------------------|---|
| Možná sCJN | Rychle progredující syndrom demence s délkou trvání méně než dva roky + nejméně dva z následujících příznaků: ■ myoklonus ■ zrakové či mozečkové symptomy ■ pyramidové či extrapyramidové symptomy ■ akinetický mutizmus |
| Pravděpodobná sCJN | Splnění kritérií „možné“ diagnózy + nejméně jeden z následujících nálezů na pomocných vyšetřeních: ■ 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 sekvenčích v oblasti bazálních ganglií a v některých korových zónách (především frontálně a periinsulárně) |
| Jistá (definitivní) sCJN | Potvrzení neurohistologickým vyšetřením mozkové tkáně doplněným o průkaz prionů metodami imunohistochemickými a metodou western blot |

varianta Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci (vCJN) vzniklá pravděpodobně na podkladě alimentárního přenosu prionů z hovězího masa kusů nakažených boviní spongiformní encefalopatií (BSE, „nemoc šílených krav“) s popisem prvních případů v roce 1995 ve Velké Británii. V klinice vCJN dominuje ataxie, poruchy čítí a časné psychiatrické příznaky, postupně se rozvíjí demence, myoklonie nejsou pravidlem. Onemocnění postihuje oproti sCJN především mladé jedince (průměrný věk začátku onemocnění 28 let), délka trvání je v průměru 14 měsíců (Koukolík et Matěj, 2002; Will et al., 1996).

Sporadická Creutzfeldtova-Jakobova nemoc

CJN se vyskytuje celosvětově s incidencí 1–2 případy na milion obyvatel ročně bez rozdílu vlivu pohlaví a socio-ekonomického statu na incidenci (Mitrová, 2007). Sporadická forma (sCJN) tvoří 85 % případů, v 10–15 % se jedná o variantu genetickou (vzniká na podkladě bodových mutací či inzercí a delecí genu pro prionový protein s autosomálně dominantní dědičností s neúplnou penetrací, v případě výskytu u více než dvou členů rodiny označovaná jako forma familiární) a v méně než 5 % se setkáváme s variantou náhodně přenesenou (iatrogenní, způsobenou přenosem prionů například při transplantacích rohovky či neurochirurgickými nástroji). Průměrný věk vzniku onemocnění je 65 let (rozpětí 14–92 let) a průměrná délka trvání onemocnění je 4,5 měsíce – zhruba 10 % pacientů přežívá jeden a 5 % pacientů dva roky, nejkratší popsané přežití bylo dva týdny (Gdovinová, 2013; Rusina et Matěj, 2012).

Základním patofiziologickým procesem vedoucím ke vzniku onemocnění je přeměna

buněčného prionového proteinu (PrPC) na patologický „infekční“ prionový protein (PrPSC). Lidský PrPC je membránový glykoprotein, který se nachází v neuronech, astrocytech a řadě dalších buněk. Je kódovaný genem pro prionový protein (PRNP), který je uložený na krátkém raménku 20. chromozomu. Jeho fyziologická funkce není zcela známá. Předpokládá se možná úloha v regulaci apoptózy, metabolizmu mědi, procesu učení, paměti, přenosu vzruchu na synaptické membráně a dalších buněčných dějích (Aguzzi et Calella, 2009). Průběh přeměny není jasný. Podstatou je změna sekundární struktury prionu, což činí PrPSC odolnější vůči proteolytickým enzymům s jeho následným patologickým ukládáním v nervových buňkách (tyto se poškozují, vakuolizují a následně odumírají) a také mimobuněčném prostoru za tvorby amyloidových plak, se zachováním identické struktury primární, čímž je způsobena nemožnost rozpoznání a následná likvidace PrPSC imunitním systémem. Změnou konformace navíc narůstá afinita PrPSC k dalším PrPC se spuštěním řetězové reakce jejich přeměny vedoucí po dlouhé inkubační době onemocnění k rychlému propuknutí klinických příznaků s fatálním koncem (Dvořáková et Holada, 2011; Gdovinová, 2013).

Etiologie sCJN není jasná, předpokládá se možnost spontánní konverze PrPC na PrPSC nebo vlivu somatických mutací na tuto přeměnu. Důležitou úlohu ve vnímavosti k prionovým onemocněním představuje samostatně nepatogenetický polymorfismus kodonu 129 PRNP genu, na kterém může být kódována amikokyselina metionin (M, sekvence ATG) či valin (V, sekvence GTG). Homozygotní varianta (MM či VV) výrazně zvyšuje vnímavost vůči prionovým chorobám. U přibližně 71 % pacientů se sCJN

byla nalezena homozygotní varianta kodonu 129 MM, vCJN má toto uspořádání ve 100 % (Gdovinová, 2013; Rohan et al., 2013).

V typickém klinickém obrazu dominuje obraz rychle progredující demence (rozvoj méně než dva roky) s postižením všech složek kognice v různé kombinaci (přibližně u jedné třetiny pacientů jí předchází nespecifické prodromální příznaky jako únavu, nespavost, deprese, ztráta na váze, bolesti hlavy), ke které se dále přidávají alespoň dva z následujících klinických příznaků: myoklonus (nejčastěji generalizovaný), pyramidové a extrapyramidové příznaky (různé třídy a kombinace), mozečkové a zrakové příznaky (ataxie, nystagmus, poruchy pohledu, výpadky zorného pole, zrakové halucinace) a dále postupně se rozvíjející akinetický mutizmus. V případě vzácné Heidenhainovy varianty sCJN je postižení zrakově-prostorových funkcí včetně vizuálních halucinací a korové slepoty v důsledku postižení primárních a asociačních zrakových center hlavním příznakem, u další vzácné Oppenheimerovy-Brownellovy varianty sCJN je dominujícím příznakem ataxie v důsledku postižení mozečku (Rusina et Matěj, 2012; Brownell et Oppenheimer, 1965).

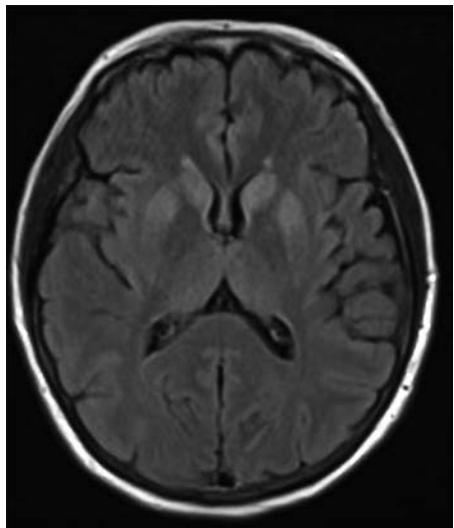
V diagnostických kritériích (tabulka 1) onemocnění hrájí významnou úlohu vedle klinických příznaků a průběhu onemocnění nálezy pomocných vyšetřovacích metod, kam patří EEG vyšetření, likvorologické vyšetření a od roku 2010, kdy proběhla revize diagnostických kritérií sCJN, také MRI vyšetření mozku (Zerr et al., 2009). Typickým nálezem na EEG vyšetření u rozvinuté sCJN je přítomnost periodických komplexů ostrých vln (PSWCs) bi- či trifázického tvaru opakujících se v intervalech 0,5–2 s s trváním 100–300 ms (v časných stadiích onemocnění je na EEG možné nalézt pomalé vlny difuzně a frontálně rytmickou delta aktivitu). Senzitivita EEG vyšetření je 67 %, specifita 86 % (Gdovinová, 2013). Likvorologické vyšetření spočívá ve stanovení přítomnosti 14–3–3 proteinu, který ovšem vykazuje pozitivitu i u řady dalších onemocnění mozkového parenchymu spojených s jeho destrukcí (hemoragie či rozsáhlé ischemie, tumory, infekce, další neurodegenerativní onemocnění – například Alzheimerova choroba), proto je jeho význam v diagnostice sCJN rozsáhle diskutován a jeho stanovení má přínos především v kontextu s rychle progredující demencí (Castellani et al., 2004; Matěj et

SDĚLENÍ Z PRAXE

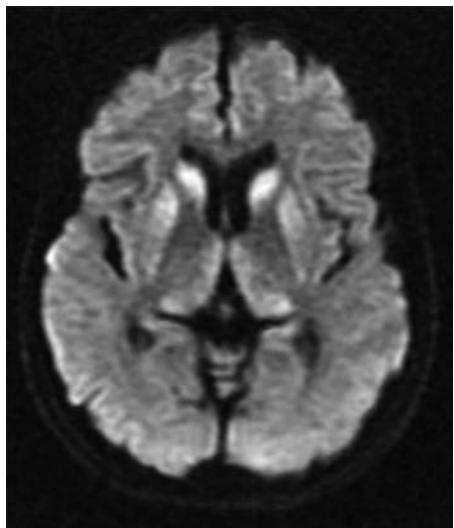
KAZUISTIKY SPORADICKÉ VARIANTY CREUTZFEELDOVY-JAKOBOVY NEMOCI

Obr. 1, 2. Ilustrativní MRI vyšetření mozku pacientů se sCJN

Obr. 1. FLAIR sekvence – hyperintenzní změny bazálních ganglií, thalamu, kortextu



Obr. 2. DWI sekvence – hyperintenzní změny bazálních ganglií (především nucleus caudatus) oboustranně



al., 2008). Dalším typickým nálezem v likvoru u CJN je vysoká hladina h-tau proteinu, v současné době (i přes často vyšší citlivost) však jeho stanovení není součástí diagnostických kritérií. Patologickými změnami na MRI vyšetření mozku jsou hyperintenzity v bazálních gangliích (typicky v putamen a nucleus caudatus) na FLAIR a DWI sekvencích, dále pak hyperintenzity korově (hlavně inzulárně a frontálně) a v thalamu (obrázky 1, 2). V případě výše zmíněné Heidenhainovy varianty sCJN jsou dalším typickým nálezem u zhruba 36% pacientů s touto variantou hyperintenzity okcipitálních a z části i parietálních oblastí mozkové kůry (Kalp et al., 2014; Kropp et al., 1999), u Oppenheimerovy-Brownellové varianty sCJN jsou včetně změn v oblasti bazálních ganglií nalézány hyperinten-

zity mozečku a hypokampu (Poon et al., 2001). Senzitivita MRI vyšetření je 67%, specificita až 93% (Shiga et al., 2004; Young et al., 2005).

Definitivní diagnóza sCJN je založená na neurohistologickém vyšetření mozku (typickým nálezem je spongiformní dystrofie – vakuoly v neuroepitelu, numerická atrofie neuronů a sekundární izomorfí astroglióza) doplněném metodami imunohistochemickými a metodou western blot s průkazem přítomnosti a subtypu PrP^{Sc} ve tkání (Parchi et al., 2012). Neuropatologické vyšetření s následnou analýzou PRNP genu (vyhledání možných kauzálních mutací) je nutné u všech podezření na sCJN a jiných atypicky probíhajících neurodegenerací k vyloučení či verifikaci možné genetické příčiny onemocnění. Stanovení polymorfizmu genu PRNP není součástí rutinních diagnostických postupů (Rohan et al., 2013). Diagnostikou prionových onemocnění se v České republice zabývá Národní referenční laboratoř (NRL) pro prionová onemocnění při Oddělení patologie a molekulární medicíny Thomayerovy nemocnice v Praze.

Kazuistika 1

Pacientka, 65 let, přivezena v říjnu roku 2015 na urgentní příjem Nemocnice Havlíčkův Brod (NHB) pro od konce září 2015 trvající celkové horšení stavu s nezvládáním běžných denních aktivit (doposud byla zcela soběstačná), poruchou paměti a výskytem zrakových a sluchových halucinací a bludů.

V neurologickém vyšetření bez známek pyramidové, cerebelovestibulární symptomatologie a meningeálního dráždění, při orientačním vyšetření kognitivních funkcí pacientka nezvládá sedmičkový test a při vybavování tří slov vybaví jen jedno, orientace místem a časem zachována. Rodinná anamnéza nevýznamná, osobní anamnéza bez chronických onemocnění. Vyšetření krevního obrazu a biochemické vyšetření včetně renálních a zánětlivých parametrů a jaterních testů v normě, CT mozku bez ložiskových změn s periferním typem atrofie mozku. Vzhledem ke klinickému obrazu odeslána k vyšetření do Psychiatrické nemocnice Havlíčkův Brod (PN HB), kde tentýž den hospitalizována se suspektní diagnózou rychle progredující Alzheimerovy demence (oficiální diagnostický závěr z PN HB, MMSE vstupně 18b.) a na ni nasedajícího deliria. Nasazena kognitiva (donepezil, memantin) a an-

tipsychotika (quetiapin). MRI vyšetření mozku pro neklid pacientky nebylo možné realizovat.

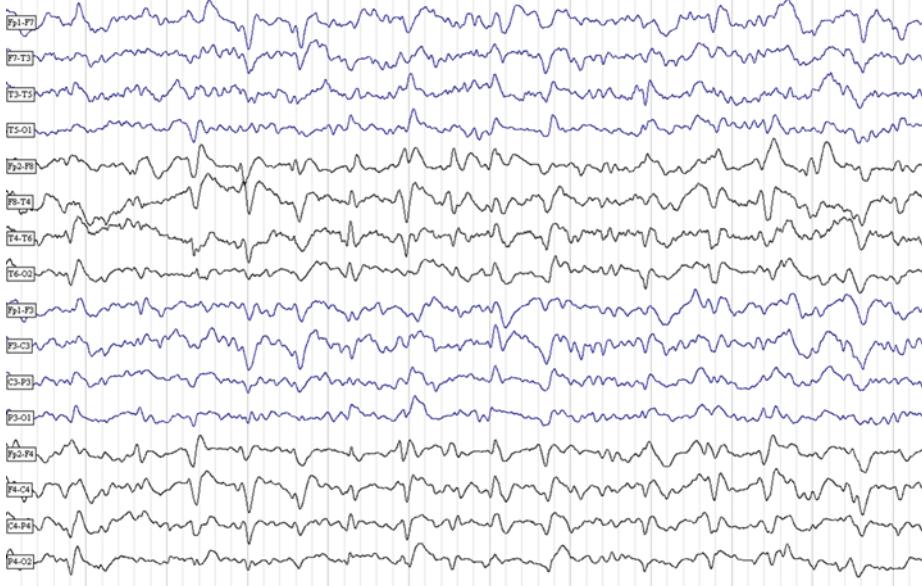
Za hospitalizace v PN HB dochází k prohloubení demence, rozvoji těžké deprese s katonním stuporem, rozvíjí se interní komplikace (bronchopneumonie a oboustranná plicní embolie) s poruchou vědomí a akutní respirační insuficiencí s nutností překladu pacientky na ARO oddělení NHB včetně přechodné nutnosti ÚPV. Vzhledem k rychlosti rozvoje příznaků a jejich kombinaci je po stabilizaci stavu pacientky indikováno doplnění EEG vyšetření (těžce abnormní záznam pro výskyt hojných generalizovaných periodických komplexů, kontinuální pomalá aktivity, obrázek 3) a vyšetření likvoru včetně panelu limbických encefalitid a (i vzhledem k EEG nálezu s vyslovením podezření na možnost CJN) vyšetření přítomnosti 14–3–3 proteinu. Základní likvorologické vyšetření bylo bez zánětlivé aktivace, mozaika protilátek u autoimunitních encefalitid a protilátek onkoneurálních negativní, prokázány známky výrazné tkáňové destrukce s vysokou hodnotou h-tau proteinu (2 500 pg/ml, rozmezí 116–370) a pozitivita 14–3–3 proteinu. MRI vyšetření mozku (s ohledem na celkový stav pacientky a výsledky dostupných vyšetření) nebylo dále indikováno.

Na základě výsledků vyšetření byla provedena revize dosavadní diagnózy (M. Alzheimer) na pravděpodobnou sCJN a v další péci byl kladen důraz na symptomatickou terapii včetně terapie těžkého generalizovaného myoklonu valproátem a palliativní péče. Pacientka zemřela v lednu roku 2016 (čtyři měsíce od prvního vyšetření a pět měsíců od rozvoje příznaků) ve stadiu akinetického mutizmu, bezprostřední příčinou úmrtí byla oboustranná bazální bronchopneumonie. Definitivní diagnóza sCJN byla stanovena NRL standartním postupem, genetické vyšetření prokázalo homozygotní formu v kodonu 129 prionového genu pro metionin (MM) a vyloučilo hereditární formu CJN.

Kazuistika 2

Pacient, 68 let, přijatý na naše neurologické oddělení koncem září roku 2016 k dovyšetření měsíc trvajících subjektivně vnímaných poruch vizu charakteru rozmazeného vidění, diplopie při pohledu do dálky a zhoršeného rozpoznávání osob, horšení chůze a rovnováhy s pocity závratí.

Ve vstupním neurologickém vyšetření je patrná přítomnost lehkého neocerebelárního

Obr. 3. EEG nález pacientky**Obr. 4.** EEG nález pacienta

a paleocerebelárního syndromu (končetinová a trupová ataxie, mozečková chůze), pyramidové a meningeální jevy nepřítomné, kognitivní funkce orientačně bez poruchy. Rodiče pacienta zemřeli na nádorová onemocnění, pacient se doposud léčil pouze s arteriální hypertenzí a benigní hyperplazií prostaty. Oční vyšetření bez známek okohybnej poruchy, výpadku zorného pole či jiné podstatné patologie, v biochemickém vyšetření dyslipidémie bez jiných pozoruhodností, krevní obraz v normě, CT mozku s obrazem atrofie mozku smíšeného typu bez ložiskové patologie, UZ magistrálních tepen bez hemodynamicky významných stenóz.

Pacient byl empiricky zajištěn antiagregacní a hypolipidemickou terapií stran možné cévní etiologie obtíží, vzhledem k tomu, že se

během hospitalizace objevily známky lehkého anxiózně-depresivního syndromu nasazena SSRI antidepresiva. V rámci diferenciálně diagnostického procesu provedeno MRI vyšetření mozku k ozježmení možné CT vyšetřením neverifikované strukturální patologie (T1, T2, DWI a FLAIR sekvence s popisem drobných nespecifických ložisek vyššího signálu v T2 v.s. v rámci ischemicko-degenerativních změn bílé hmoty mozku peri a paraventrikulárně – hodnoceno jako věku přiměřený nález), likvorologické vyšetření pro zvažování možnosti zánětlivé etiologie obecně včetně přítomnosti 14-3-3 proteinu (základní likvor bez zánětlivé aktivace, antiboreliové, onkoneurální a autoprotilátky negativní, 14-3-3 protein negativní, známkami výrazné neurodestrukce s elevací h-tau – 1 200 pg/l – s vyslove-

ním podezření na možnost CJN) a (i vzhledem k malé pravděpodobnosti) genetické vyšetření na spinocerebelární ataxie (negativní). Po týdení hospitalizaci byl pacient v klinicky stabilním stavu dimitován, neurostatus v době dimise bez progrese v porovnání se vstupním, rodina poučena o pravděpodobnosti neurodegenerativního podkladu onemocnění bez možnosti terapeutického ovlivnění, stanoven termín neurologické kontroly na naší neurologické ambulanci ke kompletizaci výsledků za měsíc od dimise.

Začátkem října 2016 je ovšem pacient přiveden k akutnímu vyšetření manželkou pro výraznou progresi stavu (horšení pocitu rozmazeného vidění a diplopie, výskyt zrakových halucinací, bludů, mimovolných pohybů, agresy, nezvládání denních aktivit včetně sebeobsluhy). V neurologickém vyšetření je patrná progrese cerebelárních příznaků, rozpad osobnosti, dezorientace místem a časem, zpomalení psychomotorického tempa, mimovolné pohyby charakteru myoklonů a chorey. Okohybna porucha či porucha perimetru neverifikována, MMSE 16b., na EEG popis těžce abnormního záznamu pro četný výskyt trifazických vln a ostrých vln nad celou pravou hemisférou a méně i vlevo s trvalou pomalou aktivitou (obrázek 4). Vzhledem ke klinice, výsledku likvorologického vyšetření a nálezu na EEG byla stanovena diagnóza pravděpodobné sCJN.

Před koncem vyšetření došlo k rozvoji těžkého psychomotorického neklidu s brachiální agresí a nutnosti ztlumení midazolamem, pacient byl následně předán do péče PN HB s kláděním důrazu na symptomatickou terapii neklidu a mimovolných pohybů, paliativní péče a podporu rodiny. Vzhledem k celkovému stavu pacienta a dostupným výsledkům pomocných vyšetření nebylo indikováno provedení kontrolní MRI vyšetření mozku. Během čtrnácti dní se rozvinul obraz akinetického mutizmu a pacient umírá zhruba tři měsíce od rozvoje příznaků na hnisavou bronchopneumonii a plicní embolie. Standartními metodami opět v NRL potvrzena jistá diagnóza sCJN (analýza PRNP genu bez průkazu genetické varianty CJN, stanovení polymorfismu neprovedeno). Vzhledem k dominanci zrakových příznaků v počátku onemocnění byla – i přes absenci typických změn na MRI vyšetření mozku i po zpětném zhodnocení radiology ve vztahu k diagnóze – vyslovena suspekce na její vzácnou Heidenhainovu variantu.

Diskuze

Prionová onemocnění, nejčastěji sCJN, představují vzácnou příčinu syndromu demence. Na možnost jejich výskytu je nutné pomýšlet především v případě jeho rychlého rozvoje v kombinaci s dalšími neurologickými příznaky a v kontextu nálezů pomocných vyšetřovacích metod (EEG, likvorologické vyšetření, MRI mozku). Přesto ovšem diagnostika prionových onemocnění zůstává obtížná vzhledem k rozmanitosti kombinace klinických symptomů a možnosti potvrzení definitivní diagnózy až posmrtně s výjimkou možnosti diagnostiky z mozkové biopsie, jak bude zmíněno níže.

S klasickou kombinací klinických příznaků (označovaných často jako „klasická triáda či tetráda“) je možné se v klinické praxi setkat zhruba u poloviny případů (jak vyplývá z publikovaných kazuistik), hlavním společným rysem je ovšem rychlosť jejich rozvoje. V rámci provádění pomocných vyšetřovacích metod je nutné pomýšlet i na možnost jejich falešně pozitivních výsledků (například u malého procenta pacientů v rámci MRI vyšetření mozku především v důsledku jeho postižení zánětlivým onemocněním či jinou neurodegenerativní chorobou) či naopak normálních a nespecifických nálezů (především v časných stadiích choroby, jak bylo možné vidět i v případu MRI vyšetření mozku našeho pacienta v druhé kazuistice), které ovšem možnost CJN nevylučují. Vhodné je proto (pokud to klinický stav pacienta a možnosti pracoviště umožňují) jejich opakování v čase, na čemž se shodují i další autoři zabývající se problematikou prionových onemocnění. Například v případě negativity průkazu 14–3–3 proteinu je některými autory doporučováno opakování vyšetření likvoru v odstupu 2–3 týdnů (Gdovinová, 2013).

V diferenciální diagnóze CJN (jak vyplývá i z našich a dříve prezentovaných kazuistik) je nutné zvažovat jiné rychle progredující demence neurodegenerativního podkladu (Alzheimerova choroba, frontotemporální demence, kortikobazální degenerace, demence s Lewyho tělisky, vaskulární demence), významnou skupinu představují demence vznikající na podkladě autonunitních encefalitid (limbické encefalitidy,

Hashimotova encefalitida) s možností terapeutického ovlivnění, dále mozkové tumory (především primární mozkový lymfom a gliomatosis cerebri), vaskulitidy a infekční postižení CNS, kde se differenciální diagnostika opírá především o likvorologický nález. Diferenciální diagnostika prionových onemocnění může být také významně ztížená možností výskytu několika různých primárních neurodegenerativních onemocnění mozku (například současný výskyt Alzheimerovy demence a prionového onemocnění), což může vést k ovlivnění klinických příznaků, biochemických a histopathologických nálezů (Rohan et al., 2015).

Definitivní diagnóza prionových onemocnění je založená na průkazu PrPSC v mozkové tkáni. Rutinně se toto vyšetření provádí z autopsie mozku, výjimkou je provedení diagnostiky ze vzorku získaného mozkovou biopsií, eventuálně v případě vCJN i z patrové mandle (Rohan et al., 2015). Indikace provedení mozkové biopsie ovšem musí být (vzhledem k malé výtěžnosti – senzitivita 35 % a riziku možnosti iatrogenního přenosu prionů) velmi uvážlivá a měla by být prováděna pouze při možnosti hypotézy existence léčitelného onemocnění – v retrospektivních studiích byly nejčastějšími zvažovanými diagnózami před provedením vaskulitidy a nejčastějším biotickým nálezem byla CJN a amyloidová angiopatie (Rohan et al., 2013; Gdovinová, 2013). Při provádění mozkové biopsie u pacienta s podezřením na možnost prionového onemocnění je nutné dodržení: nařízení pro manipulaci s infekčním materiélem, doporučeného pracovního postupu pro ošetřování pacientů s podezřením na CJN a vCJN a režim dekontaminace a sterilizace a pokyny „Pity a bioptického vyšetření mozku při podezření na prionové choroby“ (Gdovinová, 2013; Koukolík, 2007; Kratochvílová, 2012).

Terapeutické ovlivnění sCJN, stejně jako všech prionových onemocnění, není možné. K zajištění co největšího komfortu pacienta a jeho důstojného umírání je kladen důraz na terapii symptomatickou (terapie analgetická včetně opiátové terapie, sedativní nejčastěji s použitím benzodiazepinů, terapeutické ovlivnění myoklonu – s dobrým efektem je využívána především

kyselina valproová a klonazepam, atypická antipsychotika k mírnění psychiatrických projevů) a palliativní péče. Důležitá je také péče o rodinné příslušníky (podpora a doprovázení rodiny, genetické a psychologické poradenství v případě genetických forem). Pacienti se sCJN (stejně jako tomu bylo i v případě uvedených kazuistik) umírají ve stadiu akinetického mutizmu nejčastěji na interkurentní infekce.

Závěr

Lidská prionová onemocnění představují vzácnou, ale vzhledem k jejich rychlé progresi a infaustrní prognóze významnou skupinu neurodegenerativních onemocnění, na která je třeba pomýšlet především při výskytu rychle progredujícího syndromu demence v kombinaci s dalšími neurologickými příznaky (pyramidové, extrapyramidové, mozeckové a zrakové symptomy) a typickými nálezy pomocných vyšetřovacích metod (EEG, vyšetření likvoru, MRI mozku). Definitivní diagnóza je založená na neurohistologickém vyšetření mozkové tkáně doplněném imunohistochemickými metodami a metodou westernblot s detekcí přítomnosti patologického prionového proteinu (PrPSC). Genetická analýza PRNP genu slouží k verifikaci dědičných forem onemocnění. Terapeutické ovlivnění prionových nemocí není možné. Časné rozpoznaní možných a pravděpodobných forem prionových onemocnění má zásadní význam pro pacienta i jeho rodinu, neboť je možné pacienta ušetřit dalších často zbytečně zatežujících a mnohdy i invazivních vyšetření a začít s včasnou symptomatickou terapií, palliativní péčí a podporou rodiny včetně genetického poradenství v případě prokázaného dědičného podkladu onemocnění. V České republice je autopická verifikace všech podezření na prionová onemocnění povinná a podléhá hygienicko-epidemiologické surveillanci. Diagnostikou se zabývá NRL spolupracující s laboratoří prionových onemocnění WHO v Edinburgu a ve Vídni. V letech 2002–2014 zde bylo definitivně potvrzeno 146 případů sCJN, 31 případů genetické CJN a čtyři případy GSS. Nová a iatrogenní varianta CJN nebyla v České republice dosud zaznamenána (Rohan et al., 2015).

LITERATURA

1. Aguzzi A, Calella AM. Prions: protein aggregation and infectious diseases. *Physiol Rev* 2009; 89(4): 1105–1152.
2. Aguzzi A, Falsig J. Prion propagation, toxicity and degradation. *Nat Neurosci* 2012; 15(7): 936–939.
3. Brownell B, Oppenheimer DR. An ataxic form of subacute presenile polioencephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1965; 28: 350–361.
4. Castellani RJ, Colucci M, Xie Z, Zou W, Li C, Parchi P, Ca-pellari S, Pastore M, Rahbar MH, Chen SG, Gambetti P. Sensitivity of 14–3–3 protein test varies in subtypes of Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004; 63(3): 436–442.
5. Dvořáková E, Holada K. Konformačně specifické protílátky

- a diagnostika prionových chorob. *Cesk Slov Neurol N* 2012; 75/108(3): 283–290.
- 6.** Franková V, Krausová M. Lidské prionové nemoci. *Psychiatr. Praxi* 2008; 9(3): 116–119.
- 7.** Franková V, Serbinová I, Matěj R, Koukolík F, Sikora J, Belšan T. Creutzfeldtova-Jakobova nemoc, kazuistika familiární formy onemocnění. *Psychiatr. Praxi* 2004; 6: 317–321.
- 8.** Gdovinová Z. Creutzfeldtova-Jakobova choroba. *Cesk Slov Neurol N* 2013; 76/109(2): 138–154.
- 9.** Hönigová L, Neumann J. Heidenhainova varianta sporadické Creutzfeldtova-Jakobovy nemoci. *Neurol. praxi* 2016; 17(3): 197–202.
- 10.** Kalp M, Gottschalk CHH. Mystery Case: Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2014; 83: e187.
- 11.** Koukolík F, Matěj R. Lidské prionové nemoci. První zkušenosti a přehled literatury. *Psychiatrie* 2002; 6(3): 160–165.
- 12.** Koukolík F. Pitvy a biopatická vyšetření mozku při podezření na prionové choroby. Available from: <http://www.patologie.info/standarty.php?zobrazit=11>
- 13.** Kovács GG. MRI mozgu v diagnostice Creutzfeldtové-Jakobové choroby. *Neurol. praxi* 2007; 3: 149–151.
- 14.** Kratochvílová J. Doporučený pracovní postup pro ošetřování pacientů s podezřením na CJN, vCJN a režim dekontaminace a sterilizace. Available from: https://www.sneh.cz/_soubory/_clanky/4.pdf
- 15.** 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.
- 16.** 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; 71/104(6): 695–699.
- 17.** Mareš J, Urbánek K, Herzog R. Nová varianta Creutzfeldtova-Jakobovy nemoci. *Neurol. praxi* 2003; 1: 30–34.
- 18.** Mitrová E. Genetická forma humánních prionových chorob. *Neurol. praxi* 2006; 2: 76–79.
- 19.** Mitrová E. Prionové choroby a ich aktuálny epidemiologický význam. *Neurol. praxi* 2007; 3: 143–144.
- 20.** Pan KM, Baldwin M, Nguen J, Gasser M, Serban A, Groth D, Mehlhorn I, Huang Z. Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(23): 10962–10966.
- 21.** Parchi P, de Boni L, Saverioni D, Cohen ML, Ferrer I, Gambetti P, Gelpi E, Giaccone G, Hauw JJ, Höftberger R, Ironside JW, Jansen C, Kovács GG, Rozemuller A, Seilhean D, Tagliavini F, Giese A, Kretzschmar HA. Consensus classification of human prion disease histotypes allows reliable identification of molecular subtypes: an inter-rater study among surveillance centres in Europe and USA. *Acta neuropathol* 2012; 124(4): 517–529.
- 22.** Poon MA, Stuckey S, Storey E. MRI evidence of cerebellar and hippocampal involvement in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuroradiology* 2001; 43: 746–749.
- 23.** Prusiner SB. The prion diseases. *Brain Pathol* 1998; 8(3): 499–513.
- 24.** Rohan Z, Matěj R, Rusina R. Překrývání neurodegenerativních demencí. *Cesk Slov neurol N* 2015; 78/111(6): 641–648.
- 25.** Rohan Z, Rusina R, Marešová M, Matěj R. Lidská prionová onemocnění v České republice. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2015; 64(3): 115–120.
- 26.** Rohan Z, Parobková E, Johanidesová S, Koukolík F, Matěj R, Rusina R. Lidské prionové nemoci v České republice – 10 let zkušeností s diagnostikou. *Cesk Slov Neurol N* 2013; 76/109(3): 300–306.
- 27.** Rusina R, Matěj R. Prionová onemocnění. *Neurol. praxi* 2012; 13(2): 78–82.
- 28.** Safar J, Roller PP, Gajdusek DC, Gibbs CJ jr. Conformational transitions, dissociation and unfolding of scrapie amyloid (prion) protein. *J Biol chem* 1993; 268(27): 20276–20284.
- 29.** Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, Fukushima R, Shibuya S, Sato Y, Konno H, Doh-ura K, Mugikura S, Tamura H, Higano S, Takahashi S, Itaya Y. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004; 63: 443–449.
- 30.** Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estebeiro K, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347(9006): 921–925.
- 31.** Young GS, Geschwind MD, Fischbeck 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. *AJR Am J Neuroradiol*. 2005; 26: 1551–1562.
- 32.** Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, Breithaupt M, Vargas D, Meissner B, Ladogana A, Schuur M, Haik S, Collins SJ, Jansen GH, Stokin GB, Pimentel J, Hewer E, Collie 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(Pt 10): 2659–2668.

ZDROJE ILUSTRATIVNÍCH OBRAZKŮ

1. Case courtesy of A. Prof Frank Gaillard, https://radiopaedia.org/

rID: 43677

2. Case courtesy of Dr Maxime St-Amant, <a href="https://

radiopaedia.org/">https://radiopaedia.org/

From the case rID: 18712