

CREUTZFELDTOVA-JAKOBOVA NEMOC, KAZUISTIKA FAMILIÁRNÍ FORMY ONEMOCNĚNÍ

MUDr. Vanda Franková¹, MUDr. Iveta Serbinová¹, MUDr. Radoslav Matěj^{2,3},
MUDr. František Koukolík, DrSc.², MUDr. Jakub Sikora³, MUDr. Tomáš Belšan⁴

¹Psychiatrická léčebna Dobruška, ²Národní referenční laboratoř pro diagnostiku lidských TSE/CJD (NRL TSE/CJD) při Oddělení patologie Fakultní Thomayerovy nemocnice Praha,

³Ústav dědičných metabolických poruch 1. LF UK a VFN, Praha, ⁴Radiodiagnostické oddělení FN Motol Praha

Článek prezentuje kazuistiku 46letého zemřelého pana S. V klinickém obraze dominovala rychle progredující demence a neurologické příznaky. V rámci diferenciální diagnostiky se zvažovala i Creutzfeldtova-Jakobova nemoc (CJN). Vzhledem k nepřítomnosti typických změn na EEG se však klinici přiklonili k diagnóze frontotemporální demence. Zjištěný podobný průběh postižení u otce pana S. vedl k úvahám o dědičnosti nemoci. Vzhledem k ne zcela jasné diagnóze byla neuropatologická diagnostika provedena na specializovaném pracovišti Fakultní Thomayerovy nemocnice. Neuropatolog diagnostikoval CJN. Molekulárně patologickým vyšetřením genu pro lidský prionový protein se podařilo potvrdit genetickou formu onemocnění.

Úvod

Na Creutzfeldtovu-Jakobovu nemoc (CJN) se myslí v rámci diferenciální diagnostiky demencí s časným začátkem. Ne vždy se však vyskytují všechny příznaky uváděné jako typické a diagnóza CJN se chyběně vyloučí. To se stalo i v případě 46letého pana S. Vzhledem k nepřítomnosti typických změn na EEG se lékaři přiklonili nejprve k diagnóze Alzheimerovy demence s časným začátkem, později k diagnóze frontotemporální demence.

Definice

CJN je vzácné, obvykle rychle progredující neurodegenerativní onemocnění s infaustní prognózou. U různých nemocí v různé míře postižuje mozkovou kůru a oblasti podkorové šedi. Projevuje se rychle progredující demencí a řadou neurologických příznaků. Je nejčastější formou lidských prionových onemocnění (přenosné spongiformní encefalopatie) (3).

Historie

V r. 1920 popsal Creutzfeldt „podivné nodulární onemocnění nervového systému“ u 23leté ženy. Toto postižení odlišil od roztroušené sklerózy a použil označení „pseudoskleróza“. O několik měsíců později publikoval Jakob několik případů „spastické pseudosklerózy“. Pojem CJN byl představen poprvé v r. 1922 Spielmeyerem, který odhalil shodu v publikovaných případech a nazval jednotku CJN (18). Později se ukázalo, že zřejmě jen v jednom z uvedených případů (publikovaným Jakobem) šlo zcela bezpečně o CJN (neuropatologicky prokázaná spongiformní encefalopatie) (14, 10).

Epidemiologie

Celosvětová incidence CJN se udává 1 případ/milion obyvatel/rok (3). Pravděpodobně ale bude vyšší vzhledem k nedokonalé diagnostice onemocnění (8). Nejvíce případů je sporadických. Asi 10–15% je dědičných (autosomálně dominantní typ dědičnosti). Vzácně (v méně než 5%) byl popsán iatrogenní přenos (např. v souvislosti s transplantací rohovky nebo některými neurochirurgickými výkony) (17). V posledních letech je v centru zájmu hlavně tzv. nová varianta CJN (vCJN), ke které dochází nejspíše přenosem z masa krav s boviní spongiformní encefalopatií (2). V ČR dosud žádný případ vCJN popsán nebyl.

Etiopatogeneza

CJN je vyvolána priony, malými proteinovými částicemi, které způsobují spongiformní změny mozkové tkáně. Změna normálního prionového proteinu na patologickou formu může být spontánní (sporadický typ) nebo je důsledkem mutace prionového proteinového genu PRNP (krátké raménko 20. chromozomu) (genetická forma) (5, 12). Může k ní dojít

též expozicí normálního proteinu abnormální isoformou (přenosný typ) (6).

Klinický obraz

CJN vede obvykle k rychle progredující demenci s časným začátkem a heterogenním klinickým obrazem. Průměrné přežití je uváděno v rozmezí 8–12 měsíců od začátku příznaků (21).

Rozlišujeme 3 stadia nemoci: prodromální s neuropsychiatrickými příznaky (únava, nespavost, deprese, úbytek hmotnosti, bolest hlavy či bolest jiné lokalizace), stadium rychlé klinické deteriorace (progredující demence a neurologické příznaky) a stadium těžkého postižení s mutizmem a imobilitou (21). Jako typická triáda příznaků se uvádí: rychle progredující kortikální demence, myoklonus a periodické změny EEG. Někteří autoři hovoří o tetradě, jako další typický příznak řadí ataxii (14). Onemocnění je však poměrně variabilní a v klinické praxi má typickou triádu pouze 1/2 pacientů (6). Klinické příznaky CJN na začátku a v průběhu onemocnění jsou uvedeny v tabulce 1 (3, 6).

Tabulka 1. Klinické příznaky CJN na začátku onemocnění a v jeho průběhu

Klinický příznak	Na začátku onemocnění (%)	V průběhu onemocnění (%)
Kognitivní postižení	69	100
Ztráta paměti	48	100
Behaviorální poruchy	29	57
Mozečkové příznaky	33	71
Poruchy visu	19	42
Pyramidové příznaky	2	62
Extrap pyramidové příznaky	0,5	56
Akinetický mutismus	0	75
Epileptické záchvaty	0	70
Myoklonus	1	78
Periodické změny EEG	0	60

Diagnostika

Výsledky běžných hematologických a biochemických vyšetření jsou v normě, pouze v ojedinělých případech bylo popsáno zvýšení sérových transamináz nebo alkalické fosfatázy (2).

I běžné vyšetření mozkomíšního moku je v normě. Mohou být zvýšeny neuronální specifické enolázy a S-100. Nejde ale o specifický nálezn pro CJN, nýbrž o známku mozkového poškození (2). Slibným se jeví stanovení 14-3-3 proteinu, který může být významný v kontextu s klinickým obrazem (2, 16, 21). Někteří autoři jsou ale k hodnocení tohoto vyšetření skeptičtí (špatná dostupnost, nedostatečná standardizace vyšetření, zvýšené hodnoty proteinu i u jiných mozkových postižení) (1).

Zobrazovací metody (CT, MR) jsou významné hlavně z důvodu vyloučení jiných příčin onemocnění. Nevykazují specifický nálezn pro CJN. Může být přítomna mozková či mozečková atrofie. Významný je nálezn bilaterálního zvýšení intenzity signálu v sekvencích T2 a zejména FLAIR (sekvence na magnetické rezonanci s potlačením signálu vody), především v oblastech bazálních ganglií, který byl zachycen u 70% pacientů s CJN (19, 13, 21). MR tedy může pomoci v diferenciální diagnostice nemoci (14). Na SPECT a PET jsou nepravidelná ložiska hypoperfúze či hypometabolizmu kortikálně i subkortikálně (3).

Charakteristická je progresivní EEG abnormalita s difúzním zpomalením základního rytmu a periodickým vzorcem ostrých vln, většinou trifázických s rychlou repeticí (20). Tento nálezn se vyskytuje asi u 60–70% případů onemocnění (3). Jeho nepřítomnost tedy CJN nevylučuje. EEG nálezn bývá měnlivý, doporučuje se záznamy opakovat 1x za 1–2 týdny (14). Periodický vzorec je reaktivní, může být potlačen senzitivní či senzorickou stimulací, některými léky (např. benzodiazepiny) (7). Při hledání periodického vzorce je vhodné zvážit i delší EEG monitorování, zejména v časných a pozdních stádiích nemoci, kdy může být jen přechodný, kratšího trvání. Obdobný nálezn provází ale i závažné difúzní encefalopatie jiné etiologie, zejména subakutní a akutní. Typický

nálezn na EEG spolu s typickým klinickým obrazem může však diagnózu CJN jednoznačně podpořit (17).

Diagnostika sporadické CJN je uvedena v tabulce 2 (9).

Definitivní diagnózu stanovuje neuropatolog. Klasickými neuropatologickými znaky CJN jsou spongiformní degenerace všech vrstev mozkové kůry a oblastí podkorové šedi, numerická atrofie neuronů a reaktivní astrocytární glióza. Klíčový je imunohistochemický průkaz patologické formy prionového proteinu. Pouze v 10% případů jsou přítomny plaky pozitivní v příslušné imunohistochemické reakci. Makroskopický obraz mozku bývá často normální (11, 4, 3).

Pitva zemřelých s podezřením na CJN má svoje úskalí a na běžných patologických pracovištích by se neměla provádět. Důvodem jsou specifická hygienická opatření, která mají zabránit další nákaze (priony jsou odolné vůči ultrafialovému záření, běžným dezinfekčním prostředkům i vůči vysokým teplotám), i nedostatečná zkušenost s diagnostikou.

Diferenciální diagnostika

V diferenciální diagnostice prionových onemocnění myslíme většinou na Alzheimerovu nemoc, frontotemporální demenci, Huntingtonovu choreu, spinocerebelární ataxii, amyotrofickou laterální sklerózu, roztroušenou sklerózu, vaskulitidu CNS, otravu těžkými kovy a další vzácná neuropsychiatrická onemocnění (1).

Léčba

Kauzální léčba není známa. Jsme odkázáni pouze na ošetrovatelskou péči a podpůrnou psychoterapii rodinných příslušníků.

Prognóza

Prognóza je infaustní.

Kazuistika familiární formy CJN

46letý pan S. byl přeložen do Psychiatrické léčebny v Dobřanech na konci srpna 2003 z lůžkového neurologického oddělení s diagnózou suspektní frontotemporální demence.

Rodinná anamnéza dle dostupné dokumentace (chorobopis pana S. a chorobopis otce pana S.): dědeček pana S. zemřel ve 4. decénii, „míval záchvaty s křečemi“, babička zemřela po arteficiálním abortu ve 43 letech.

Otec pana S. zemřel ve 34 letech po dvouměsíční hospitalizaci v PL Dobřany v prosinci 1959. Od jara 1958 se změnilo jeho chování, selhával v práci, měl poruchy paměti, orientace, byl plačtivý, nemluvný. Manuální zručnost nebyla porušena. V říjnu 1958 byl hospitalizován na neurologii pro přechodné bolesti horní končetiny s poruchou citlivosti a bolesti hlavy. Na EEG byl zjištěn abnormní záznam s pomalou aktivitou v předních oblastech obou hemisfér. Pneumoencefalografie byla bez patologického nálezu. Klinicky byla zaznamenána rychlá progresie demence. V popředí byla senzorická afázie, agrafie, perseverace, těžká porucha spontánní výbavnosti. Po několika měsících byl stav intelektu a paměti hodnocen jako neměřitelný. Pacient zemřel na katarální bronchopneumonii. Patologem byla zjištěna progresivní atrofie bazálních ganglií bilaterálně, glióza, hodnoceno jako suspektní „paralysis juvenilis Hunti“.

Matce pana S. je 78 let, má těžkou artrózu, kvůli níž je upoutána na lůžko. Bratr je o 10 let starší, je v částečném invalidním důchodu pro porazovou osteomyelitidu.

Osobní anamnéza: Raný psychomotorický vývoj pana S. byl v normě, vážněji nestonal. Vyučil se instalátérem, pracoval v oboru. Absolvoval dvouletou vojenskou službu bez omezení. V r. 1987 měl pracovní úraz s ořezem mozku. Od r. 1998 soukromě podnikal ve vodoinstalačních pracích. Byl ženatý, manželství harmonické. Dvaadvacetiletá dcera je zdravá. Rád rybařil, houbařil, chodil na pěší túry, věnoval se rodině (dcera, vnučka). Pil asi 5 piv denně, do května 2003 kouřil asi 30 cigaret denně. Pak už nekouřil. Léky neužíval. S ostatními vycházel dobře.

Začátek onemocnění: Od listopadu 2002 pozorovala manželka u pacienta mírnou poruchu paměti („druhý den si nepamatoval, co jsme si říkali večer před tím“). Změnu stavu pozorovali i spolupracovníci („všechno mu trvalo mnohem déle než dřív, nepamatoval si, co už udělal“ apod.). Ztráta paměti se zhoršovala. Uzavřel se do sebe, stal se nemluvným, plačtivým, málo jedl, přestalo ho zajímat okolní dění. Teprve v lednu 2003 po apelaci spolupracovníků vyhledal lékaře.

Vyšetření na neurologii s následujícím náleznem:

- CT mozku (1/03): normální nálezn
- EEG: nespecifický nálezn, lehce abnormní, frekvenčně labilní záznam s intermitentní příměsí dysrytmického pomalého alfa rytmu T-C-P bilaterálně, více vpravo, známky kolísání vigility. Nespecifický nálezn, který

Tabulka 2. Diagnostika sporadické CJN

Definitivní dg

- Neurohistologické vyšetření včetně imunohistochemických metod
- Western blot s užitím protilátek proti prionovému proteinu

Pravděpodobná dg

- Progresivní demence trvající méně než 2 roky
- Typický nálezn EEG
- Nejméně 2 z následujících klinických příznaků:
 - myoklonus
 - zrakové nebo mozečkové poruchy
 - pyramidové nebo extrapyramidové příznaky
 - akinetický mutismus

Možná dg

- Klinické příznaky jako u pravděpodobné CJN, není však typický EEG nálezn

potvrdila genetickou formu onemocnění u zemřelého.

Souhrn kazuistiky

Koncem roku 2002 se u 46letého pana S. objevily poruchy paměti, povahové změny a depresivní rozlady. Začal selhávat v práci. Poprvé byl vyšetřen v lednu 2003, kdy byla zjištěna deteriorace paměti, intelektu a proměnlivé neurologické příznaky. Stav byl hodnocen psychiatrem jako Alzheimerova demence s časným začátkem. V průběhu následujících měsíců došlo k rychlé progresi potíží. Generalizoval se kognitivní deficit do obrazu těžké demence, prohloubily se neurologické příznaky, objevily se myoklony. Provedená vyšetření neobjasnila příčinu poruchy, neobjevily se typické změny na EEG. Pacient se postupně stával mutistickým, imobilním. Prodělal opakované infekce s febriliemi. Vzhledem ke klinickému průběhu a nepotvrzení žádné diagnózy specifického degenerativního onemocnění mozku byl stav hodnocen jako frontotemporální demence. Pan S. zemřel v říjnu roku 2003, necelý rok po objevení se prvních příznaků. Pitva prokázala Creutzfeldtovu-Jakobovu nemoc. Dle genetického vyšetření šlo o familiární formu onemocnění. Otec pana S. zemřel ve 34 letech na onemocnění s podobným klinickým průběhem. Parafinové bloky jeho tkání se nepodařilo získat, přímé porovnání tedy není možné. Dcera pana S. nebyla geneticky vyšetřena.

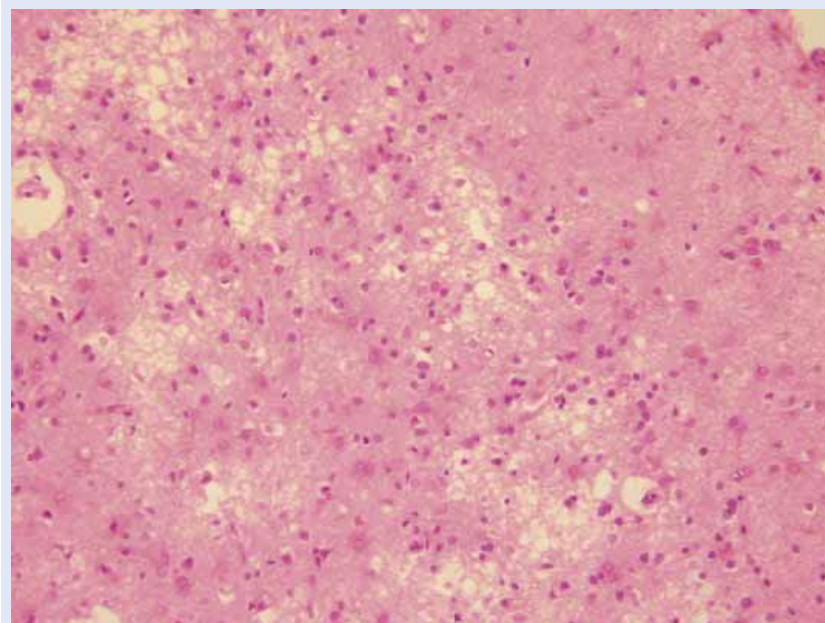
Závěr

CJN je vzácné onemocnění, přesto nelze opomíjet zvláště v případech rychle progredující demence s neurologickými příznaky. U genetické formy CJN je pro příbuzné v prvním stupni příbuzenství až 50% riziko vzniku onemocnění (míra penetrance není dosud stanovena). Protokolární prediktivní testování v postižených rodinách nebylo v České republice definitivně dořešeno a stále zůstává otevřeným klinicko-etickým problémem.

Neuropatologické vyšetření zemřelých s klinicky nejasnou demencí může po domluvě zajistit specializované pracoviště Oddělení patologie Fakultní Thomayerovy nemocnice, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4, tel. 261082340, e-mail: frantisek.koukolik@ftn.cz nebo rado-slav.matej@ftn.cz.

Děkujeme lékařům nemocnice v Hořovicích a lékařům Psychiatrické léčebny v Dobrušce, kteří se podíleli na péči o pana S. a tím přispěli k této kazuistice.

Obrázek 2. Spongiformní dystrofie kůry čelního laloku při familiární formě CJN (Oddělení patologie Fakultní Thomayerovy nemocnice)



Literatura:

1. Aksamit AJ. Cerebrospinal fluid 14-3-3 protein: Variability of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, laboratory standards, and quantitation. *Archives of Neurology*. Chicago: Jun 2003; Vol. 60, Iss. 6; pg. 803.
2. Collinge J. Creutzfeldt-Jakob disease and other prion diseases. In: O'Brien J, Ames D, Burns A, eds. *Dementia*. 2nd ed. London: Arnold, 2000; 863–875.
3. Cummings JL. Creutzfeldt-Jakob disease and other prion disorders. In: Cummings JL. *The neuropsychiatry of Alzheimer's disease and related dementias*. London: Martin Dunitz Ltd, 2003: 243–253.
4. Esiri M, Nagy Z. Neuropathology. In: Jacoby R, Oppenheimer C, eds. *Psychiatry in the elderly*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2002; 102–124.
5. Goldman JS, Miller BL, Safar J, De Tournel S, et al. When Sporadic Disease Is Not Sporadic: The Potential for Genetic Etiology. *Archives of Neurology* 2004; 61 (2): 213–216.
6. Harvey R. Neurological dementias. In: Jacoby R, Oppenheimer C, eds. *Psychiatry in the elderly*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2002; 562–569.
7. Hovorka J, Nežádal T, Herman E, Praško J. *Klinická elektroencefalografie. Základy klasifikace a interpretace*. Maxdorf 2003.
8. Jiráček R. Organické duševní poruchy. In: Höschl C, Libiger J, Švestka J, eds. *Psychiatrie*. Tisg 2002; 455–480.
9. Jiráček R, Koukolík F. *Demence. Neurobiologie, klinický obraz, terapie*. Galén 2004; 255–257.
10. Katscher F. It's Jakob's disease, not Creutzfeldt's. *Nature*, London, 1998, 393: 11.
11. Koukolík F, Jiráček R. Alzheimerova nemoc a další demence. Grada 1998; 176–183.
12. Lovestone S. Molecular genetics and molecular biology of dementia. In: Jacoby R, Oppenheimer C, eds. *Psychiatry in the elderly*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2002; 150–176.
13. Martindale JL; Geschwind MD; Miller BL. Psychiatric and neuroimaging findings in Creutzfeldt-Jakob disease. *Curr Psychiatry Rep* 2003 May; 5 (1): 43.
14. Mastrianni JA, Roos RP. The prion diseases. *Semin Neurol* 2000; 20 (3): 337–352.
15. Nekula J, Velísková J, Buřval S, Bučil J. MR nálezy u m. Creutzfeldt-Jakob. *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie* 2002; 2: 119–122.
16. Poser S, Mollenhauer B, Kraubeta A, et al. How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 1999; 122: 2345–2351.
17. Rinne JO. Other important dementias. In: Qizilbash N, Schneider LS, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, Erkinjuntti T, eds. *Evidence-based dementia practice*. Oxford UK: Blackwell Science Ltd, 2003; 312–329.
18. Román GC. Historical evolution of the concept of dementia: a systematic review from 2000 BC to AD 2000. In: Qizilbash N, Schneider LS, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, Erkinjuntti T, eds. *Evidence-based dementia practice*. Oxford UK: Blackwell Science Ltd, 2003; 199–227.
19. Schroter A, Zerr I, Henkel K, et al. Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2000; 57: 1751–1757.
20. Soininen H, Partanen J. EEG as a diagnostic tool in dementia. In: Qizilbash N, Schneider LS, Chui H, Tariot P, Brodaty H, Kaye J, Erkinjuntti T, eds. *Evidence-based dementia practice*. Oxford UK: Blackwell Science Ltd, 2003; 170–175.
21. Tanwani LK, Furman CD, Ritchie CS. Diagnostic challenges in Creutzfeldt-Jakob disease: Case report. *South Med J* 2003; 96 (8): 832–835.