

CREUTZFELDT-JAKOBOVA NEMOC

P. Sobotka, V. Matoušek, J. Berger

Neurologická klinika FN Plzeň

Prionová onemocnění (transmisivní spongiformní encefalopatie) jsou neurodegenerativní onemocnění lidí a zvířat. Creutzfeldt-Jakobovu nemoc dělíme na sporadickou, genetickou, iatrogení a novou variantu nemoci. Pojem prion jako první definoval Stanley B. Prusiner v r. 1982 jako malý infekční patogen obsahující prionový protein (PrP) bez přítomnosti nukleové kyseliny. Jako model patofyziologie byly užity priony scrapie, lišící se od normálního prionového proteinu odlišným konformačním uspořádáním (PrP obsahuje hlavně alfa helikální šroubovici, proti tomu PrP^{Sc} hlavně beta skládané listy, což podmiňuje velkou termodynamickou stabilitu a tendenci ke shlukování. Prionová teorie předpokládá možnost přenosu potravou nejen mezi jedinci jednoho druhu, ale i mezi jinými druhy: ovce (scrapie) – kráva (BSE) a kráva – člověk (nová varianta CJN).

Sporadická forma CJN je nejčastějším lidským prionovým onemocněním známým od r. 1920. Incidence v Evropě je 0,5–1,5 případů na 1 milion obyvatel, průměrný věk onemocnění je 65 let, průměrná doba trvání nemoci je 4,5 měsíce, jen 4 % žije déle než 2 roky. V klinickém obrazu je rychle progredující demence (všechny složky kognice v různé kombinaci), 1/3 nemocných má prodromy (únava, změny psychiky). K demenci musí být alespoň 2 z následujících projevů – myoklonus, mozečkové a zrakově prostorové dysfunkce, pyramidové a extrapyramidové projevy či akinetický mutismus. V dif. dg. zvažujeme hlavně Alzheimerovu nemoc, encefalitidy, prim. lymfomy CNS a subkortikální vaskulární demenci.

Iatrogení forma CJN: poprvé byla popsána r. 1974, celkový počet je kolem 250. Nejčastěji dochází k přenosu při transplantaci rohovky, tvrdé pleny, při užití růstového hormonu a gonadotropinu z lidských hypofýz a při užití nedostatečně sterilizovaných intracerebrálních elektrod. Dodržováním prevence při chirurgických výkonech, označením biologicky nebezpečných vzorků, správnými opatřeními při dekontaminaci a čištění nástrojů by iatrogení přenos měl být účinně omezen na nejnižší možnou míru.

Nová varianta CJN: diagnostikována poprvé ve VB v r. 1996, tč. je více než 200 potvrzených případů onemocnění. Vztah nvCJN k BSE určila typizace kmene prionů a experimentální přenos na transgenní i konvenční myš. Z těchto studií plyne, že nvCJN je pravděpodobně lidskou variantou BSE. Klinicky se liší od sporadické formy – v popředí je ataxie, poruchy čítí a časně psychiatrické projevy, postupný rozvoj demence, nemusí být myoklonie. V EEG je nespecifický nález. Patologický prionový protein lze prokázat i v biopsii retikuloendotelového systému, hlavně v krčních mandlích a apendixu. V České republice nebyl výskyt této varianty nemoci zatím zaznamenán.

Genetická forma CJN: klinika a neuropatologie je velmi podobná se sporadickou formou, jedná se o AD dědičnost s neúplnou penetrací, je způsobena mutací genu pro prionový protein na 20. chromozomu. Nejrozšířenější je mutace E2000K, mutace D178 způsobí onemocnění pokud na pozici 129 mutované alely D178N je přítomná aminokyselina valin. Kromě kauzálních mutací známe i polymorfizmy, které mohou ovlivnit individuální riziko rozvoje CJN, např. polymorfizmus PRNP genu v oblasti kodonu 129. Nejvyšší vnímavost k prionovým nemocem mají homozygoti s kombinací AK methionin–methionin, nebo valin–valin. heterozygoti mají vnímavost minimální.

V diagnostice choroby se řídíme klinickým obrazem (viz sporadická forma), dále je užitečná metoda EEG, kde typicky nacházíme symetrické, generalizované poly či trifázické vlny, které se periodicky opakují. Senzitivita pro sCJN je 67 %, specificita 86 %. V likvoru prokazujeme přítomnost beta podjednotky 14-3-3 proteinu, dále vysokou hladinu celkového a fosforylovaného tau proteinu. Na MR mozku jsou hypersignály v difuzním vážení a FLAIR sekvencích subkortikálně (putamen a nc. caudatus) a kortikálně (frontálně a periinsulárně). Definitivní diagnózu potvrdí až neurohistologickým vyšetřením post mortem, v kombinaci s imunohistochem. metodami (Western blot).

V současné době kauzální terapie neexistuje, prionová onemocnění mají infaustní a terapeuticky neovlivnitelný průběh. Symptomaticky můžeme ovlivnit myoklonus (valproát, klonazepam), dále používáme analgetika a podpůrná opatření.

KAZUISTIKA 1: 2/2009–11/2009, ŽENA, 57 LET, ŠVADLENA, LÉČENÁ PRO DEPRESE (PAROXETIN).

1. kontakt 04/09, dle dcery od 02/09 rychlý kognitivní úpadek (ztrácí se v obchodě, zapomene zaplatit, neuklízí, zapomíná). Sama nemocná potíže nejuje. V obj. nálezu porucha krátkodobé i dlouhodobé paměti, porucha pojmenování, apraxie, narušeny vizuoprostorové funkce, MMSE 17/30 bodů. Na MR mozku nápadná regionální atrofie parietálně a frontálně bilaterálně, hyperintenzity v kortexu a striatu. EEG bez typického nálezu, v lab. normální nález včetně cytobiochemie likvoru. Likvor odeslán do laboratoře FTN k vyšetření proteinu 14-3-3, který je pozitivní. 07/09 rehospitalizace na NK, kde již progresse demence se ztrátou soběstačnosti a sebeobsluhy, nemocná má zrakové halucinace, je agresivní, kachektizuje, MMSE 9/30, nově kvadruhyperreflexie s klonem L5/S2 vpravo. 11/09 umírá v LDN, převezena k pitvě do Národní referenční laboratoře při FTN, kde definitivně stanovena dg. sporadické formy CJN. Bezprostřední příčina smrti katarálně hnisavá pneumonie.

KAZUISTIKA 2 : 08/2009–10/2009, MUŽ, 54 LET, VZDĚLÁNÍM INŽENÝR.

10. 8. 2009 vyšetření. spádovým neurologem pro poruchy vyjadřování a počítání (MMSE 29/30, dysfазie, dyskalkulie). Dle CT mozku poč. atrofie mozku a mozečku. 1. 9. přijat na NK FN Plzeň proprogresi stavu, obj. globální afazie, snaha o spolupráci, ale řeči

nerozumí, vyšší reflexy C5/8 vpravo, nejistota stoje. v lab. norm., na MR mozku hypersignální změny kory vlevo s atrofií, EEG abnormní pro vlevo TCP rytmickou deltu a theta aktivitu. Během týdne progresse ataxie stoje a chůze, odeslán do FTN k odběru likvoru na 14-3-3 protein s dif. dg. CJN, vaskulitis, encefalitis. 25. 9. kontrola u nás, 14-3-3 protein pozitivní, již těžká demence bez možnosti verbální komunikace. 28. 9. přivezen policií pro agresivitu a napadení rodiny, převoz do PN Dobřany, kde 2. 10. 2009 umírá, pitva v nár. referenční lab FTN prokazuje spor. formu CJN.

KAZUISTIKA 3: 10/2009–12/2009, MUŽ, 65 LET, ING., LÉČEN PRO HYPERLIPIDEMII.

Od. pol. října 2009 potíže se zrakem, na perimetru kvadrantová hemianopsie vpravo, dimise z NK FN Plzeň jako drobná ischemie okcipitálně vlevo. Doma progresse potíží, 5. 11. kontrolní perimetr, kde již kompletní homonymní hemianopsie vpravo. 6. 11. rehospitalizace na NK, kromě výpadku perimetru norm. nález, likvor + panel vaskulitid v normě. Nadále progreduje oční porucha, 16. 11. již prakticky slepota, na MR diskrétní hyperintenzity kory, v EEG difuzní porucha zákl. aktivity bez ložisek. V dalším průběhu ataxie chůze, porucha rec. paměti, akalkulie, MMSE 21/30 bodů, opakovaný úlekový myoklonus, vyj. podezření na Heidenhainovu variantu CJN. Proveden odběr likvoru na 14-3-3 protein, 18. 11. dimise. 8. 12. rehospitalizace pro agresivitu, napadání manželky, ničení bytu, pády, obj. generalizovaný myoklonus, kurtován, EEG s typickým nálezem trifázických vln, protein 14-3-3 pozitivní, 18. 12. umírá v PN Dobřany na pneumonii, post mortem potvrzena dg. sCJN.

DISKUZE A VLASTNÍ POZOROVÁNÍ

Zajímavostí je, že všichni pacienti byli na NK v r. 2009, navíc byla diagnostikována velmi vzácná Heidenhainova varianta začínající postižením okcipitálního kortexu – viz kazuistika 3.

Z výše uvedených kazuistik vyplývá různorodý začátek (demence v 1. případě, afazie ve druhém a hemianopsie ve třetím). Společnými znaky jsou: extrémně rychlá progresse kognitivního deficitu u všech nemocných, dynamika neurol. nálezu v čase (nutnost opakovat klinická vyšetření), na MR mozku atrofie a hypersignální změny kortiko-subkortikálně v difuzích a FLAIR sekvencích, pozitivita likvoru na přítomnost 14-3-3 likvoru a nakonec i marná snaha okolí zvládat péči o nemocného v domácím prostředí.

ZÁVĚR

Definitivní stanovení diagnózy je možné až neuropatologickým vyšetřením post mortem. V ČR je autoptická verifikace při podezření na prionové onemocnění povinná.

Neexistuje kauzální terapie. Včasná diagnostika má zásadní význam pro rodinu a okolí a lze tak pacienta ušetřit zbytečných a mnohdy invazivních vyšetření a začít s cílenou a paliativní léčbou.

SOUHRN

Prionová onemocnění způsobují infekční proteinové částice, pro které je typická velká odolnost vůči běžným sterilizačním postupům. Tento článek je velmi stručným přehledem variant Creutzfeldt-Jakobovy nemoci, kdy nejčastější je forma sporadická, se kterou jsme se setkali na naší klinice, jak dokládají níže uvedené kazuistiky. Diagnostika se opírá o klinický obraz (rychle progredující demence, myoklonus, pyramidové a extrapyramidové poruchy, akinetický mutismus, vizuoprostorové a mozečkové projevy) a přítomnost proteinu 14-3-3 v likvoru. Nověji se mezi diagnostická kritéria řadí i hypersignální změny na MR mozku subkortikálně (putamen, ncl. caudatus) a kortikálně. Definitivní potvrzení nemoci se stanovuje neuropatologicky post mortem. Creutzfeldt-Jakobova nemoc je infaustní, rychle progredující onemocnění bez možnosti kauzální terapie.

Creutzfeldt-Jacob disease

SUMMARY

Prion diseases are caused by proteinous infectious particles, which are very resistant to usual sterilization procedures. This text should be very short review of variants of Creutzfeldt Jacob disease, when the most frequently form is the new variant, which we diagnosed on our clinic, like illustrate our 3 casuistries. The diagnosis is based on clinical findings (rapidly progressive dementia, pyramidal or extrapyramidal involvement, myoclonus and akinetic mutism) and positive 14-3-3 protein in CSF. Later were added the hyperintensities on MR (DWI and FLAIR) in subcortical (putamen, caudate) and some cortical areas. Final diagnosis is possible only post mortem. CJD is lethal, rapidly progressive disease without casual therapy.

Adresa autora: P. S., Alej Svobody 80, 304 60 Plzeň