

Fenokopie Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci

prof. MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D., FEAN, MBA¹, prof. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.²,
MUDr. Kruznev Singh Nijhar¹, prof. MUDr. Petr Kaňovský, CSc., FEAN¹

¹Neurologická klinika LF UP a FN Olomouc

²Ústav patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN Praha

Creutzfeldtova-Jakobova nemoc (CJD) může mít velmi různorodou klinickou manifestaci. Zároveň stále přibývá neuropatologických důkazů o narůstajícím množství případů, jejichž obraz splňuje klinická diagnostická kritéria „možné“ CJD, ale ve skutečnosti se o toto onemocnění nejedná; tyto tzv. fenokopie neboli „mimics“ CJD jsou nejčastější příčinou diagnostických omylů. Diferenciální diagnostika CJD je široká a zahrnuje řadu potenciálně léčitelných stavů; může se jednat o nejrozumnější autoimunitní, infekční, nádorová a toxicko-metabolická postižení CNS. Nejčastěji se s fenokopii CJD setkáváme v případech neurodegenerativních onemocnění, u kterých je tato atypická manifestace v drtivé většině případů spojena s přítomností tzv. „mixed pathology“, smíšené patologie. I z tohoto důvodu se v budoucnosti nepochybně neobejdeme bez spolehlivých biomarkerů schopných detekce relevantních typů neurodegenerativních procesů v mozku.

Klíčová slova: Creutzfeldtova-Jakobova nemoc, fenokopie CJD, smíšené patologie.

Creutzfeldt-Jakob disease phenocopy

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) may have very heterogeneous clinical manifestations. At the same time, there is increasingly more neuropathological evidence of a growing number of cases whose presentation meets the clinical diagnostic criteria for possible CJD, but it is, in fact, not this disease; these CJD phenocopies, or mimics, are the most frequent cause of diagnostic error. The differential diagnosis of CJD is broad, encompassing a number of potentially treatable conditions; they can include various autoimmune, infectious, cancerous, and toxic-metabolic CNS disorders. CJD phenocopies are most commonly encountered in the case of neurodegenerative diseases in which this atypical manifestation is associated, in the vast majority of cases, with the presence of mixed pathology. It is also for this reason that, in the future, we will certainly not do without reliable biomarkers capable of detecting relevant types of neurodegenerative processes in the brain.

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, CJD phenocopy, mixed pathologies.

Úvod

Prionová onemocnění představují skupinu rychle progredujících, fatálních neurodegenerativních onemocnění, která jsou spojena s akumulací patologicky konformovaného prionového proteinu (PrP^{Sc}) v mozkové tkáni. Tato skupina chorob je značně heterogenní co do příčin, klinických obrazů, histopatologických nálezů i délky trvání onemocnění. Creutzfeldtova-Jakobova nemoc (CJD) je jedním ze „subtypů“ lidských prionových one-

mocnění, a v rámci této jednotky je rozlišováno několik forem podle vyvolávající příčiny. Nejčastěji se jedná o formu sporadickou (sCJD), která tvoří přibližně 85 %, vzácněji se setkáváme s formou geneticky vázanou (gCJD), iatrogenní (iCJD) nebo variantní (vCJD) (Collinge, 2001).

Klinické znaky CJD

Sporadická CJD se manifestuje obvykle mezi 55.–75. rokem. Typický klinický obraz sCJD je

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

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

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

KM – 50 %, RM – 30 %, KSN – 10 %, PK – 10 %

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(1):36–40

<https://doi.org/10.36290/neu.2023.085>

Článek přijat redakcí: 20. 11. 2023

Článek přijat k publikaci: 22. 12. 2023

prof. MUDr. Kateřina Menšíková, Ph.D., FEAN, MBA
katerina.mensikova@fnol.cz

charakterizován kombinací kognitivního deficitu, psychiatrické symptomatiky ve formě bludů, halucinací či deliria, mozečkové symptomatiky, myoklonu, pyramidových a extrapyramidových příznaků, které rychle, většinou v horizontu několika měsíců, progredují do obrazu akinetického mutismu. V některých případech může být začátek onemocnění atypický; tyto atypické iniciační klinické prezentace mohou zahrnovat izolovanou progredující poruchu kognitivních funkcí, která bývá přítomna v 15 % případů CJD a může být mylně považována za jinou neurodegenerativní demenci. Progredující mozečková ataxie bez významného kognitivního deficitu nebo myoklonu tvoří přibližně 10 % případů CJD, nejčastěji souvisí s iCJD, ale může vyvolat podezření na nejednotnější postižení mozečku nebo mozkového kmen: vaskulární, nádorová, paraneoplastická nebo zánětlivá. Diferenciálně diagnostické rozpaky může činit iniciační postižení zraku s poruchou zrakově-prostorové orientace, hemianopsií, skotomami a zrakovými halucinacemi postupně progredujícími do korové slepoty; tento průběh je charakteristický pro tzv. Heidenhainovu variantu CJD. Časná manifestace může zahrnovat rovněž nejednotnější psychiatrické projevy, jako jsou změny nálady, osobnostní změny nebo paranoidní chování a vést k podezření na rozvíjející se psychiatrické onemocnění. Vzácně byly popsány případy, kdy úvodní projevy CJD napodobovaly cévní mozkovou příhodu nebo kortikobazální syndrom (Mead et al., 2017).

Klinická diagnostika onemocnění vychází z klinických diagnostických kritérií (National CJD Research & Surveillance Unit, 2017), na základě kterých je možné stanovit klinickou diagnózu sCJD s přesností na úrovni „možné“ nebo „pravděpodobné“. Klinická diagnostická kritéria zahrnují kromě nezbytných klinických příznaků i nálezy některých paraklinických vyšetření. K těmto se řadí nález periodických trifázických vln v elektroencefalografickém (EEG) záznamu, přítomnost proteinu 14-3-3 v mozkomíšním moku (CSF), nález při vyšetření mozku pomocí magnetické rezonance: hyperintenzity v ncl. caudatus nebo putamen, případně v kortikálních oblastech na DWI a FLAIR

Tab. 1. Nejčastější příčiny fenokopí Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci

Imunitně navozené procesy	Autoimunitní encefalitidy (NMDAR encefalitida a VGKC-LGI1 encefalitida) Primární angiitida CNS Neurosarkoidóza Paraneoplastické mozečkové degenerace Hashimotova encefalitida Granulomatóza s polyangiitidou
Mozkové neoplazie	Primární lymfom CNS Infiltrace leptomening lymfomem Maligní gliomy Leptomeningeální karcinomatóza Metastatický rozsev adenokarcinomu
Infekční onemocnění CNS	Mykotické infekce Parazitární infekce
Toxicko-metabolické syndromy	Jaterní encefalopatie Wernickeho encefalopatie
Neurodegenerativní onemocnění CNS	Alzheimerova nemoc Vaskulární demence Demence s Lewyho tělísky Mesiální temporální skleróza Smíšené patologie neurodegenerativní, věkově vázané a vaskulární

Zkratky: NMDAR encefalitida = autoimunitní encefalitida asociovaná s protilátkami proti NMDA (N-methyl-D-aspartát) receptoru; VGKC-LGI1 encefalitida = limbická encefalitida asociovaná s LGI1 (leucine-rich glioma inactivated 1) protilátkami proti proteinům komplexu napětově řízeného kaliového kanálu (voltage-gated potassium channel; VGKC)

sekvencích. Relativní novinkou je pozitivní nález při vyšetření CSF či dalších tkání metodou RT-QuIC (Real-time quaking-induced conversion), pokud je toto vyšetření k dispozici (National CJD Research & Surveillance Unit, 2017).

Fenokopie CJD

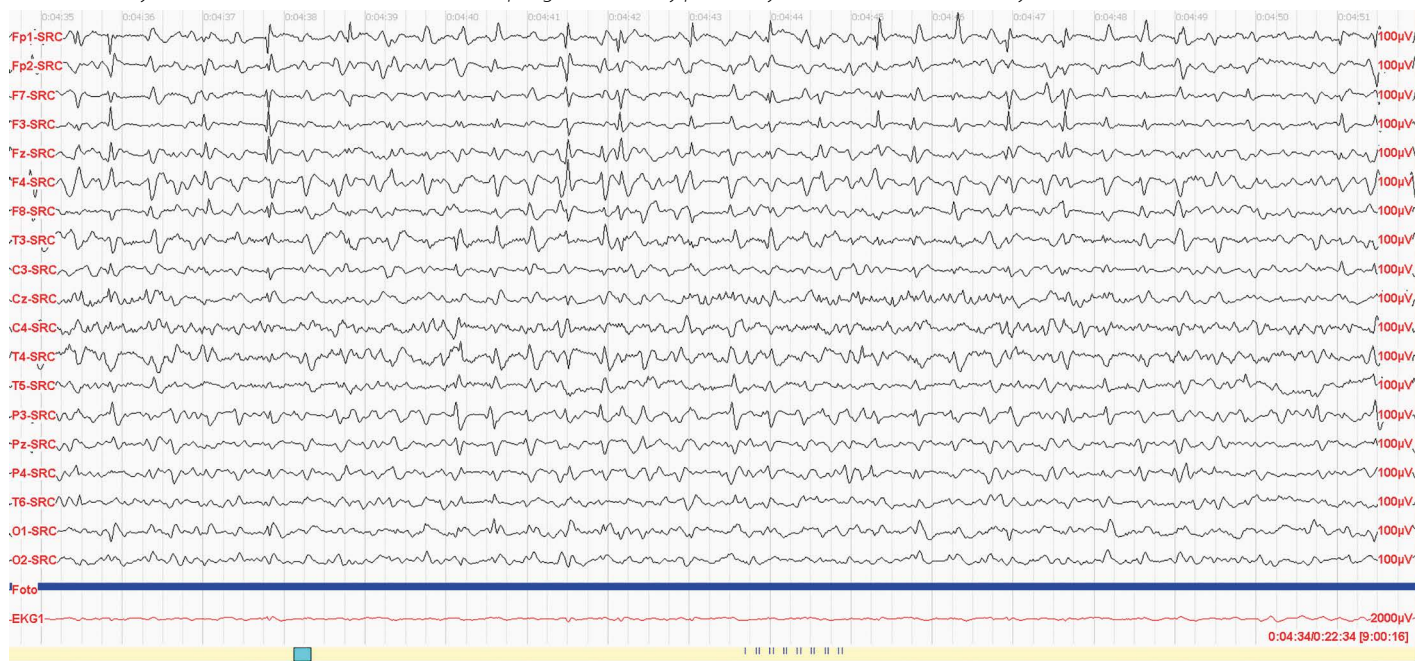
Díky výsledkům retrospektivních klinicko-patologických analýz přibývá důkazů o narůstajícím množství případů, jež jsou diagnostikovány jako CJD, ale ve skutečnosti se o toto onemocnění nejedná. Důvodů může být několik, z těch hlavních jsou udávány především rostoucí povědomí o spongiformních encefalopatiích a nadměrné spoléhání se na pozitivitu vyšetření hladiny proteinu 14-3-3 v mozkomíšním moku. Nejčastějším důvodem je ale patrně množství „neprionových“ poruch způsobujících rychle progredující kognitivní deficit, který v případě přítomnosti abnormalit některého z paraklinických vyšetření (zejména charakteristického EEG nálezu, positivity proteinu 14-3-3, nebo nálezu na MR mozku) může vést k diagnostickým rozpakům. Takový pacient „de facto“ splňuje klinická diagnostická kritéria „možné“ CJD (Chitravas et al., 2011).

Diferenciální diagnostika těchto stavů je široká a zahrnuje i řadu potenciálně léčitel-

ných onemocnění. Mezi hlavními „mimics“ CJD jsou uváděny imunitně navozené procesy (Mahad et al., 2005; Gerschwind et al., 2008; Chitravas et al., 2011; Yoo et al., 2014; Maat et al., 2015; Mead et al., 2017; Liu et al., 2020). Další poměrně širokou skupinu CJD „mimics“ tvoří mozkové neoplazie (Sanz et al., 2014; Rudge et al., 2018; Amano et al., 2021; Lazar et al., 2022; Rusina et al., 2021). Klinický obraz CJD byl popsán i v souvislosti s některými infekčními onemocněními CNS a častou příčinou mohou být i toxicko-metabolické poruchy (Stone et al., 2008; Chitravas et al., 2011; Kimura et al., 2021; Lazar et al., 2022). Přehled nejčastějších klinických stavů jako příčin fenokopí CJD je uveden v tabulce č. 1.

Více než 50 % případů „mimics“ CJD tvoří neurodegenerativní onemocnění. V klinické praxi se často setkáváme se zhoršením klinického stavu doprovázeného rychlou progresí kognitivního deficitu v důsledku interkurrentní infekce. Některé z dalších příznaků, které jsou součástí klinického obrazu CJD, mohou být navozeny změnou medikace; tak mohou např. tricyklická antidepresiva způsobit rozvoj myoklonu nebo antiepileptika rozvoj ataxie. Pokud nejsou k dispozici anamnestické údaje o přítomnosti dřívějších klinických projevů daného onemocnění, může být výsledný klinický obraz zdrojem myl-

Obr. 1. EEG vyšetření s hrubě abnormním záznamem pro generalizovaný periodický vzorec charakteru trifázických vln



Obr. 2. EEG vyšetření opakované po 2 dnech s hrubě abnormním záznamem pro generalizovaný periodický vzorec charakteru trifázických vln

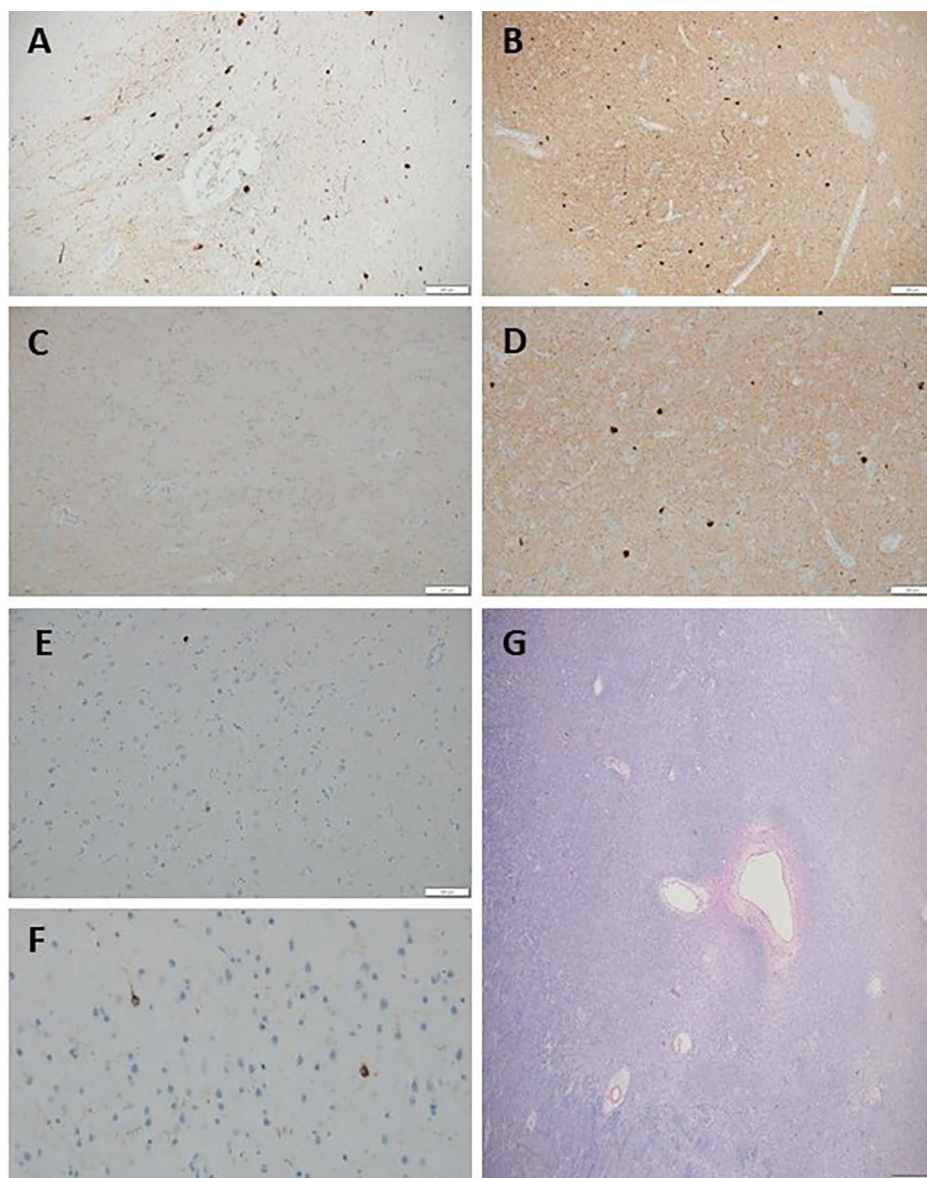


né diagnostické úvahy o možné CJD (Mead et Rudge, 2017). Neuropatologicky verifikované diagnózy případů klinicky diagnostikovaných jako „možná“ CJD odpovídaly nejčastěji Alzheimerově nemoci, následované vaskulární demencí, méně častěji pak meziální temporální skleróze nebo difúzní nemoci s Lewyho tělisky (Tschampa et al., 2001; Rudge et al., 2018). Důležitým faktorem, který může hrát roli v rozvoji klinické manifestace těchto chorob imitujících CJD, je přítomnost smíšené patologie, v anglické literatuře označované termínem „mixed pathologies“. Jedná se o současnou přítom-

nost více neurodegenerativních proteinopatií a/nebo dalšího typu patologie, ať už věkově vázané, nebo vaskulární, v mozkové tkáni jednoho pacienta (Forrest et Kovacs, 2023). Tento fenomén se stal aktuálním v poslední dekádě v souvislosti s rozvojem imunohistochemických neuropatologických technik a jejich zavedením do rutinní histopatologické diagnostiky. Imunohistochemická diagnostika v rámci neuropatologického vyšetření mozkové tkáně je v současnosti prováděna se zaměřením na detekci přítomnosti všech potenciálních patologických proteinů asociovaných s neurodegenerací. S přibýva-

jícím množstvím neuropatologických nálezů a retrospektivních klinicko-patologických korelací jednotlivých případů je zřejmé, že výskyt smíšených patologií je mnohem častější, než se dříve předpokládalo; navíc narůstá s věkem. Smíšené patologie modifikují klinické obrazy onemocnění a v řadě případů jsou příčinou chybných klinických diagnóz. Obecně platí, že smíšené patologie snižují práh pro rozvoj kognitivního deficitu, zvyšují riziko demence a jsou spojeny s rychlou progresí onemocnění (Forrest et Kovacs, 2023). Jako jeden z příkladů uvádíme kauzistiku pacientky s neurodegenerativním

Obr. 3. Neuropatologický náález smíšené patologie: Lewyho tělíska a Lewyho neurity v imunohistochemické reakci s protilátkou proti α -synukleinu v substantia nigra (A), amygdale (B), bílé hmotě (C) a parietálním laloku (D). Depozita tau proteinu v imunohistochemickém vyšetření monoklonální protilátkou proti tau proteinu (klon AT8) v amygdale (E) a v limbickém systému (F), výrazné vaskulární změny v bílé hmotě (G).



onemocněním, u které po několikaletém standardním průběhu onemocnění došlo k nečekanému zvratu, rozvoji nových příznaků a rychlé progresi stavu, které vedly k podezření na „možnou“ CJD.

Kazuistika

Jednalo se o 75letou ženu, v jejíž osobní anamnéze byla přítomna pouze hyperlipidemie, rodinná anamnéza byla ve vztahu k neurologickým onemocněním nevýznamná.

Průběh onemocnění

Pacientka byla od 67 let sledována a léčena pro Parkinsonovu nemoc, její stav byl dlouhodobě dobře kompenzován na kom-

binované léčbě L-DOPA a dopaminovým agonistou. Po 5 letech průběhu onemocnění došlo k rozvoji „on-off“ fluktuací hybnosti. Tyto byly zpočátku řešeny úpravou perorální medikace, po dalších 11 měsících bylo pro jejich neuspokojivou kompenzaci indikováno zahájení léčby kontinuálními podkožními infuzemi apomorfínu; dávka byla postupně titrována do výše 45 mg/12 hodin. Tato terapie měla velmi dobrý efekt na motorické potíže, pacientka byla po celou dobu od začátku onemocnění bez významnějšího kognitivního deficitu a dojížděla na pravidelné kontroly každé 3 měsíce. Po dalších přibližně dvou letech průběhu onemocnění se začaly objevovat

příznaky kognitivní dysfunkce, přestávala zvládat běžné denní úkony, potřebovala pomoc při hygieně, při jídle apod. Tyto příznaky poměrně rychle progredovaly, v průběhu dalších 2 měsíců došlo k rozvoji halucinací, stav si vyžádal hospitalizaci. Neuropsychologickým vyšetřením byla detekována středně těžká demence, MMSE 17/30bb. Bylo indikováno ukončení léčby apomorfínovými infuzemi a zahájení léčby kontinuálním intrajejunálním podáváním L-DOPA. Tato změna terapie se pro opakované komplikace při zavedení PEG nezdařila, pacientka byla ponechána na perorální léčbě a propuštěna do domácí péče. Za necelé čtyři týdny byla pro další progresi potíží znovu hospitalizována. Při přijetí byla přítomna somnolence, celková rigidita, dysfagie a byly pozorovány myoklonické záškuby ve svalech horních a dolních končetin. Pro elevaci zánětlivých markerů byla zahájena léčba antibiotiky. Zánětlivé markery postupně klesly k normálním hodnotám, nicméně stav dále rychle progredoval až do obrazu akinetického mutismu. Bylo provedeno opakované EEG vyšetření s hrubě abnormním záznamem pro generalizovaný periodický vzorec charakteru trifázických vln (Obr. 1 a 2). MR mozku a vyšetření CSF nebyly pro celkový stav pacientky provedeny. Po 10 dnech hospitalizace došlo po celkově 7 měsících od prvních údajů o příznacích svědčících pro kognitivní deficit k úmrtí pacientky. Vzhledem k podezření na CJD bylo indikováno histopatologické vyšetření mozkové tkáně v Národní referenční laboratoři lidských transmisivních spongiformních encefalopatií a CJD při Ústavu patologie a molekulární medicíny 3. LF UK a FTN v Praze.

Neuropatologické vyšetření

Komplexním neuropatologickým vyšetřením mozkové tkáně bylo vyloučeno prionové onemocnění. Náález odpovídal kombinovanému postižení mozku spočívajícímu v současné přítomnosti plně vyvinuté neurodegenerativní proteinopatie ze skupiny synukleinopatií (Obr. 3 A–D), věkově vázaných onemocnění ze skupiny FTLD (frontotemporální lobární degenerace) s tau-pozitivními inkluzemi (FTLD-tau)

(Obr. 3E, F) a pokročilých vaskulárních změn (Obr. 3G). Bližší charakteristiky patologických změn jsou uvedeny v tabulce č. 2.

Závěr

Klinická manifestace CJD může být značně heterogenní. V diferenciální diagnostice je vždy nutné mít na paměti existenci fenokopii tohoto onemocnění, protože se v řadě případů může jednat o potenciálně léčitelné stavy. Tyto mohou zahrnovat autoimunitní, infekční, nádorová a toxicko-metabolická postižení CNS. V případě rychle progredujícího kognitivního deficitu je nutné myslet i na skupinu neurodegenerativních one-

Tab. 2. Patologické změny identifikované histopatologickým vyšetřením mozkové tkáně

1.	Plně vyvinutá nemoc s Lewyho tělísky v neokortikálním stupni vývoje (Braak 6, McKeith III) s méně obvyklým postižením bílé hmoty (Obr. 3 A–D)
2.	Změny odpovídající vývoji onemocnění ze skupiny FTLD-tau s maximem v mezencefalu a limbickém kortexu, spočívající v kombinaci věkově vázaných tauopatií ARTAG, AGD a PART (Obr. 3E, F)
3.	Pokročilé vaskulární změny asociované se základními neurodegenerativními onemocněními kombinované s angiosklerotickou encefalopatií (Obr. 3G)

Zkratky: FTLD-tau = frontotemporální lobární degenerace s tau-pozitivními inkluzemi; ARTAG = věkově vázaná astroglialní tauopatie; AGD = demence s argyrolinými zrny; PART = primární věkově vázaná tauopatie

mocnění se „smíšenou patologií“ („mixed pathology“), které jsou obecně příčinou rychlejší progresse onemocnění a atypických klinických obrazů, včetně klinické manifestace napodobující CJD (Forrest et Kovacs, 2023). Zlepšení diferenciální diagnostiky těchto nemocí do budoucna umožní pouze poznatky

získané detailními neuropatologickými vyšetřeními mozkové tkáně s následnými restrospektivními klinicko-patologickými korelacemi spolu s intenzivním výzkumem zaměřeným na identifikaci biomarkerů umožňujících validní detekci relevantních typů patologických procesů v centrální nervové soustavě.

LITERATURA

- Amano R, Tsukada S, Kosuge S, et al. Paraneoplastic Hashimoto's encephalopathy associated with Lymphomatosis cerebri with periodic synchronous discharges resembling Creutzfeldt-Jakob disease. *Front Neurol.* 2021;12:701178. doi: 10.3389/fneur.2021.701178.
- Collinge J. Prion disease of humans and animals: their causes and molecular basis. *Ann Rev Neurosci.* 2001;24:519-550. doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.519.
- Forrest SL, Kovacs GG. Current concepts of mixed pathologies in neurodegenerative diseases. *Can J Neurol Sci.* 2023; 50(3):329-345. doi: 10.1017/cjn.2022.34.
- Geschwind MD, Tan KM, Lennon VA, et al. Voltage-gated potassium channel autoimmunity mimicking Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol.* 2008;65:1341-1346. doi: 10.1001/archneur.65.10.1341.
- Geschwind MD, Shu H, Haman A, et al. Rapidly progressive dementia. *Ann Neurol.* 2008;64:97-108. doi: 10.1016/j.ncl.2007.04.001.
- Chitravas N, Jung RS, Kofskey DM, et al. Treatable neurological disorders misdiagnosed as Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol.* 2011;70(3):437-444. doi:10.1002/ana.22454.
- Imperiale D, Taraglio S, Atzori C, et al. Multifocal necrotizing leukoencephalopathy mimicking sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur Neurol.* 2008;59(6):327-329. doi: 10.1159/000121425.
- Kimura M, Kimura H, Ishikawa H, et al. Hepatic encephalopathy mimicking Creutzfeldt-Jakob disease on laboratory, physiological and imaging evaluations. *Am J Case Rep.* 2021; 22:932958. doi: 10.12659/AJCR.932958.
- Lazar EB, Porter AL, Prusinski CC, et al. Improving early recognition of Creutzfeldt-Jakob disease mimics. *Neurol Clin Pract.* 2022;12(6): 406-413. doi: 10.1212/CPJ.0000000000000097.
- Liu J, Chen L, Yang J, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis mimicking sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Front Neurol.* 2020;11:593680. doi: 10.3389/fneur.2020.593680.
- Maat P, Beukelaar JW, Jansen C, et al. Pathologically confirmed autoimmune encephalitis in suspected Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015; 2(6):e178. doi: 10.1212/NXI.0000000000000178.
- Mahad DJ, Staugaitis S, Ruggieri P, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis and primary CNS demyelination. *J Neurol Sci.* 2005;228:3-5. doi: 10.1016/j.jns.2004.08.
- Mead S, Rudge P. CJD mimics and chameleons. *Pract Neurol.* 2017;17:113-121. doi: 10.1136/practneurol-2016-001571.
- National CJD Research & Surveillance Unit. Diagnostic Criteria for Creutzfeldt-Jakob Disease. Published January 2017. Accessed December 28, 2021. Available from: <https://www.cjd.ed.ac.uk/sites/default/files/criteria.pdf>.
- Rudge P, Hyare H, Green A, et al. Imaging and CSF analyses effectively distinguish CJD from its mimics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018;89(5):461-466. doi:10.1136/jnnp-2017-3168538.
- Rusina R, Krajcovicova L, Srpova B, et al. Metastatic intracranial spread of adenocarcinoma mimicking Creutzfeldt-Jakob disease in two cases. *Rev Neurol.* 2021;177(8):1006-1008. doi: 10.1016/j.neurol.2020.12.009.
- Sanz ER, Cabeza MA, Portugal FS, et al. Lymphomatosis cerebri mimicking iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *BMJ Case Rep.* 2014. doi: 10.1136/bcr-2013-201246.
- Stone R, Archer JS, Kiernan M. Wernicke's encephalopathy mimicking variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurosci.* 2008;15(11):1308. doi: 10.1016/j.jocn.2007.05.022.
- Tschampa HJ, Neumann M, Zerr I, et al. Patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies mistaken for Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71:33-39. doi: 10.1136/jnnp.71.1.33.
- Yoo JY, Hirsch LJ. Limbic encephalitis associated with anti-voltage gated potassium channel complex antibodies mimicking Creutzfeldt-Jakob disease. *JAMA Neurol.* 2014;71(1): 79-82. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.5179.