

Úvod

Nejběžnější z lidských prionových chorob – Creutzfeldtova-Jakobova choroba (CJD), se může vyskytovat ve formě „čisté“ neurodegenerace obsahující v mozkové tkáni pouze depozita patologicky konformovaného prionového proteinu, nicméně v překvapivě vysokém procentu ji neuropatologicky diagnostikujeme v kombinaci s různými doprovodnými neurodegenerativními onemocněními. V předchozí rozsáhlé studii korelující klinické, neuropatologické, molekulárně-genetické, imunologické a MRI výsledky všech neuropatologicky potvrzených případů CJD v České republice za posledních 10 let jsme prokázali, že samotných CJD bez komorbidní entity bylo v souboru čítajícím 215 pacientů jen 11 %. Dále se v české kohortě vyskytovaly případy s komorbidní tauopatií různého typu a pokročilostí v 63 %, u 20 % případů byla nalezena Alzheimerova choroba (AD) v různém stupni vývoje, 3,3 % případů jevílo frontotemporální lobární degeneraci a 2,3 % některou ze synukleinopatií (Jankovská et al., 2021).

Komorbidity mohou výrazně znesnadňovat správnou klinickou diagnózu CJD, na druhou stranu z detailně analyzovaných vyšetření provedených ante mortem je možné jednotlivá přidružená neurodegenerativní onemocnění odhalit. Z hodnocení komorbidních podskupin například vyplývá, že případy CJD s komorbidními tauopatiemi jsou častěji spojeny s putaminálními hyperintenzitami na MRI, nebo že ve skupině CJD/AD je významně vyšší věk nástupu onemocnění, přítomna je výrazná atrofie hipokampu na MRI a nízké hladiny β -amyloidu v mozkomíšním moku (Jankovská et al., 2021).

Kazuistika

Klinický obraz

Pacientka byla ve svých 75 letech přijata na Neurologické oddělení MMN, a. s., pro týden trvající zhoršení hybnosti pravostranných končetin a lehkou dysbazií. Šlo o její druhou hospitalizaci, předchozí byla roku 2011 pro pravostrannou faciobrachiální parézu na podkladě cerebrální ischemie, výsledné reziduum bylo funkčně nevýznamné.

Aktuální ložiskový neurodeficit byl rovněž lehký – pokles pravého ústního koutku a lehké

oslabení pravostranných končetin s dystaxií a pozitivitou pyramidových iritačních jevů na pravé dolní končetině. Dysbазie byla těžší, než by odpovídalo prosté paréze, charakter nebyl specifický, nejvíce připomínal chronickou cerebrovaskulární encefalopatii. Verbální projev byl při příjmu fluentní, přiléhavý a pacientka byla zcela orientovaná. Nepovšimli jsme si žádného výrazněji zřejmého kognitivního deficitu, ten ale nebyl verifikován kognitivními testy. Pravostranná hemiparéza postupně progredovala do těžkého stupně spolu s nezvykle časnou a těžkou spasticitou, kterou pacientka vnímala jako velmi bolestivou při jakémkoliv manipulaci.

Sedmý den hospitalizace se u pacientky v nočních hodinách rozvinul hyperkinetický amentní stav vyžadující fyzické omezení kurty i nasazení neuroleptik (kvetiapin a tiaprid). Ani po zvládnutí situace však pacientka už nikdy nebyla plně orientovaná, v úvodu pouze dezorientovaná časem, v průběhu dalších dvou týdnů, již byla dezorientovaná všemi kvalitami kromě osoby.

Na konci druhého týdne hospitalizace se objevují obtíže při verbálním projevu, který je pro anomii nonfluentní, pacientka navíc neudrží pozornost a téma v průběhu rozhovoru opakovaně opouští, zabíhá do líčení, které nemá smysluplný rámec ani pointu, stále však je schopna vyhovět pokynům a odpovědět na krátké dotazy, je ploše euforická. Nově si všímáme mnestického deficitu na úrovni všípivosti, dodatečného doplnění cíleného vyšetření s možností kvantifikace však toho času již nebyla schopna.

Počátkem čtvrtého týdne se objevují zrakové halucinace a nepřiměřené úlekové reakce provokované i prostým tichým oslovením, porucha řeči má již prvky expresivní dysfázie s častými parafáziemi a je stále hůře srozumitelná. Tou dobou je nemocná zcela apatická a abulická, spasticita je patrná oboustranně.

Ve čtvrtém týdnu hospitalizace také pozorujeme klonické záškuby pravostranných končetin. Dle rodiny pacientka udávala záškuby podobné myokloniím již na podzim roku 2022, tedy zhruba půl roku před přijetím. Uvedený motorický projev nebyl tehdy objektivizován, přesto se souvislost se zjištěným onemocněním nabízí. Jako protizáchvatová léčba byl zvolen valproát.

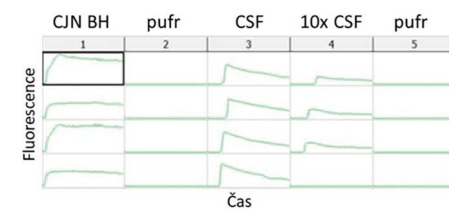
Pět týdnů od přijetí je pacientka somnolentní, odpoví vzácně a nepřiléhavě, nevyhoví žádným pokynům. Propuštěna je do hospicové péče, kde po týdenním pobytu umírá.

Výsledky vyšetřovacích metod

Na EEG byl od počátku hospitalizace obraz pomalé aktivity v rámci nespecifické encefalopatie a současně byly zaznamenány trifázické vlny, přičemž nález v průběhu hospitalizace progredoval. MRI mozku zobrazilo perigrální hyperintenzity bifrontálně, v oblasti gyrus cinguli vlevo a kortikálně na konvexitách bilaterálně (cortical ribbon sign).

Vyšetření mozkomíšního moku prokázalo elevaci destrukčních markerů, zatímco protein 14-3-3 byl negativní. Vysoký tau protein a snížený β -amyloid by mohly svědčit pro Alzheimerovu nemoc. Vzhledem k možnosti vyšetřit mozkomíšní mok ultrasenzitivní metodou RT-QuIC (Real-Time Quaking-Induced Conversion) (Green, 2019; Brůžová et al., 2021) v Prionové laboratoři 1. lékařské fakulty Karlovy Univerzity jsme se rozhodli nezvyklý obraz verifikovat i touto metodou v experimentálním režimu. Výsledek vyšetření prokázal jasnou přítomnost prion konvertující aktivity v mozkomíšním moku pacientky. Test byl pozitivní ve všech 4 jamkách u neředěného moku a ve 3 ze 4 jamek u moku 10 \times zředěného (Obr. 1). Pozitivita metody nás vedla k vyslovení diagnózy pravděpodobně Creutzfeldtova-Jakobovy nemoci.

Obr. 1. Analýza mozkomíšního moku pacientky na přítomnost prionů pomocí metody RT-QuIC



Vzorky se vyšetřují v kvadruplikátu. Sloupec 1 obsahuje pozitivní kontrolu, mozkový homogenát pacienta s MM1 typem CJD naředěný 10⁻⁶. Sloupce 2 a 5 jsou negativní kontrola, fosfátový pufr. Sloupec 3 obsahuje mozkomíšní mok pacientky (CSF). Sloupec 4 obsahuje 10 \times naředěný mok pacientky (10 \times CSF). Priony přítomné ve vzorku vedou k agregaci nativního rekombinantního prionového proteinu, která je monitorována v reálném čase pomocí fluorescenční sondy po dobu 48 hodin. Nárůst fluorescence značí přítomnost prionů. Výsledek vyšetření je považován za pozitivní, pokud alespoň ve 2 ze 4 jamek s nenaředěným likvorem přesáhne fluorescence experimentálně stanovenou prahovou hodnotu.