

Prionová choroba u 66-ročnej pacientky

MUDr. Veronika Režnáková

Psychiatrická klinika LF UK a UN Bratislava

Prionové choroby, známe aj ako transmisívne spongiformné encefalopatie, tvoria skupinu zriedkavých neurodegeneratívnych prenosných chorôb, bez výnimky fatálnych, ktoré sú charakterizované neurologickými a psychiatrickými príznakmi. Článok stručne zhŕňa problematiku prionových chorôb a uvádza kazuistiku Creutzfeldt-Jakobovej choroby u 66-ročnej pacientky.

Kľúčové slová: prionové choroby, príznaky, diagnostika, liečba, Creutzfeldt-Jakobova choroba

Prion disease in a 66-years-old female patient

Prion diseases, also known as transmissible spongiform encephalopathies, are a group of rare neurodegenerative transmissible diseases, always with fatal outcome, characterized by neurological and psychiatric symptoms. The article summarizes briefly the topic of human prion diseases, presents a case report of a Creutzfeldt-Jakob disease in a 66 years old female patient.

Key words: prion disease, symptoms, diagnostics, treatment, Creutzfeldt-Jakob disease

Psychiatr. prax; 2017; 18(4): 164–167

Úvod

Prionové choroby, známe aj ako transmisívne spongiformné encefalopatie (TSE), tvoria skupinu smrteľných neurodegeneratívnych konformačných chorôb, geneticky kódovaných, ale súčasne aj prenosných. Ohrozujú okrem postihnúť pacienta aj ďalších jedincov, a to dvoma cestami: endogénnou (riziko vertikálneho prenosu genetickej predispozície) a exogénnou (horizontálne riziko prenosu nákazy) (1). Od iných infekcií sa odlišujú neobvykle dlhou asymptomatickou fázou a netypickými biologickými vlastnosťami pôvodcu, najmä mimoriadnou odolnosťou voči vonkajšiemu prostrediu (zmrazenie, vysušenie, var, pasterizácia, UV a ionizujúce žiarenie), dezinfekčným prostriedkom i chemickej a fyzikálnej sterilizácii (2, 3).

Pôvodcom je malý proteín, ktorý nositeľ Nobelovej ceny Stanley B. Prusiner nazval prion (proteinaceous infectious particle). Je to patologicke zmenená pôvodne normálna prionová bielkovina, prítomná v každom organizme (1, 2, 4).

Fyziologický, celulórný prionový proteín (PrP^c) je kódovaný v prionovom géne (PRNP) na krátkom ramienku 20. chromozómu. Je exprimovaný na bunkách viacerých tkanív, čo naznačuje, že môže mať rôzne funkcie v závislosti od jeho pozície (1, 4, 5). Podieľa sa na viacerých významných funkciách neurónu, ako je napr. synaptický prenos vzruchu, antioxidantná a antiapoptotická procesy a kontrola diurnálnych cyklov.

Rozdiel medzi normálnou a patologickou bielkovinou je iba v jej štruktúre – konformácii (2). Prion má rovnaké chemické zloženie ako fyziologická bielkovina, ale iné priestorové usporiadanie a vlastnosti, zmenou terciárnej štruktúry sa mení ich rozpustnosť a citlivosť na proteínázy

(1, 6). K premene fyziologického, celulórného prionového proteínu (PrP^c) na patologickú izoformu, označovanú ako PrP^{Sc} (pričom sc je symbolom pre chorobu oviec scrapie – klusavku) alebo aj PrP^{Res} (symbol res vyjadruje rezistenciu voči proteínázam) dochádza buď v dôsledku mutácie prionového génu (PRNP), po exogénnej nákaze patologickou izoformou alebo zatiaľ neobjasneným mechanizmom (7). Vzniknutý PrP^{Sc} je ďalej schopný vynútiť si premenu PrP^c na svoj obraz, autoreplikovať sa a navodiť tak replikačnú „reťazovú reakciu“ (8, 9). Táto konformačná premena je esenciálny faktor v patogenéze prionových chorôb, keď nedostatočná funkcia fyziologického, ako aj toxický účinok patologického prionového proteínu prispievajú k vzniku neurodegeneratívnych zmien v CNS (5, 4).

Počas rozvoja choroby vznikajú v centrálnom nervovom systéme typické histopatolo-

gické zmeny bez prítomnosti zápalovej reakcie, pozorujú sa spongiformné štruktúry, výrazný úbytok nervových buniek, zreteľná proliferácia astrocytov a v niektorých prípadoch aj tvorba amyloidných ložísk v sivej hmote mozgu (9).

Prionové choroby (tabuľka 1) sa klasifikujú ako sekundárne demencie infekčnej etiológie (10, 11).

Hlavnými **klinickými príznakmi** sú rýchlo progredujúca demencia, myoklonus, v prodromálnom štádiu sa často objavujú poruchy spánku, nepokoj, podráždenosť, úzkosť, halucinácie, zmätenosť, depresia, apatia. K včasným príznakom patrí ataxia, kognitívne zmeny (napr. afázia, apraxia, zabúdanie, alkalkúlia), poruchy zraku, postupne sa objavujú pyramídové a extrapyramídové príznaky, niekedy centrálna slepota, stupňuje sa rigidita. Pacient sa postupne stáva neschopným pohybu, je stále viac závislý

Tabuľka 1. Klasifikácia ľudských prionových chorôb (upravené podľa 9, 1, 5, 16)

Choroba	Forma
Creutzfeldt-Jakobova choroba (CJD)	<p>Klasická</p> <ul style="list-style-type: none"> – sporadická (cca 85 % prípadov) – idiopatická, najčastejšia – genetická (10 – 15 %) – špecifická mutácia na prionovom géne PRNP (najviac rozšírená mutácia E200K, polymorfizmus na kodóne 129 – homozygotita Met/Met) – iatrogénna (1 – 3 %) – prenos pri lekárskech invazívnych výkonoch alebo niektorých liečebných úkonoch (chirurgické výkony – transplantácia dura mater, rohovky, kontaminované nástroje, EEG ihly, stereotaxia; hormonálna terapia – rastový hormón, gonadotropín pripravovaný extrakciou z kontaminovaných hypofýz)
Nový variant Creutzfeldt-Jakobovej choroby (nvCJD)	<ul style="list-style-type: none"> – prvá prionová zoonóza, následok prelomenej druhovej bariéry, prenos na človeka z kráv s bovinou spongiformnou encefalopatiou (BSE)
Gerstmannova-Sträusslerova-Scheinkera choroba	<ul style="list-style-type: none"> – familiárna – včasná a nápadná cerebelárna ataxia, dlhšie trvanie ochorenia, dyzartria, zmeny osobnosti, kognitívny úpadok, cerebelárna atrofia
Fatálna familiárna insomnia	<ul style="list-style-type: none"> – familiárna – insomnia, autonómna dysfunkcia, motorický deficit
Kuru	<ul style="list-style-type: none"> – následok rituálneho kanibalizmu chorých jedincov s epidemickým výskytom u kmeňa Fore – Papua-Nová Guinea (kuru v jazyku Fore = trasenie)

od okolia. Terminálny stav smeruje k akinetickému mutizmu. Smrť obvykle nastáva do 5 mesiacov od prvých príznakov, bezprostrednou príčinou býva zvyčajne pridružená infekcia (2, 12, 13, 14, 15).

Celosvetová incidencia ľudských prionových chorôb je 1 – 2 prípady na 1 milión obyvateľov za rok, priemerný vek začiatku ochorenia je 64 rokov (12). Vzhľadom na skutočnosť, že psychopatologické príznaky môžu byť jediným prejavom v úvode ochorenia a vzhľadom na jeho infekčnosť, považujeme za významné upozorniť na príklade opisu klinického prípadu na klinické prejavy a diagnostické postupy.

Vlastný prípad

66-ročná pacientka vyhľadala psychiatrickú ambulanciu asi mesiac pred prvou psychiatrickou hospitalizáciou. Subjektívne udávala, že „sa zosypala“, bolo jej oznámené, že má na sietnici membránu, ktorá ju ťahá dolu, má strach, že oslepne, cíti nechut' zo všetkého. Prvými ťažkosťami pacientky boli poruchy videnia a následne prejavy anxiózne-depresívneho syndrómu.

Z anamnézy

Pacientka bola liečená pre artériovú hypertenziu, ischemickú chorobu srdca a osteoporózu. Ako 49-ročná podstúpila kvadrantektómiu pravého prsníka pre karcinóm, ako 52-ročná lavostrannú nefrektómiu pre Grawitzov tumor, v minulosti sa podrobila aj hysterektómii s obojstrannou adnexektómiou a cholecystektómii. Liečila sa na chronické vertigo. V liečbe mala anti-hypertenzívu, nootropiká a vitamínové doplnky. Bola alergická na jód. Pacientka bola nefajčiarka, alkohol nepila, s návykovými látkami do kontaktu neprišla. Vyštudovala strednú zdravotnícku školu s maturitou, v odbore i pracovala, v čase hospitalizácie bola už 5 rokov na starobnom dôchodku. Bola vydatá, manželstvo však bolo disharmonické. Manžel bol závislý od alkoholu, pracoval ako vodič kamiónov, domov sa vracal pod vplyvom alkoholu, bol verbálne agresívny. Mal onkologické ochorenie, asi 4 mesiace pred pacientkinou hospitalizáciou podstúpil operáciu srdca, po ktorej sa o neho pacientka starala, vodila ho na vyšetrenia, pripravovala mu lieky i stravu, prestal piť alkohol aj fajčiť, mala však v pláne odstáhnovať sa od neho k svojej sestre. Mali spolu dvoch synov. V rodinnej anamnéze je údaj o depresívnej poruche, na ktorú je liečená sestra pacientky, iná neuropsychiatrická záťaž v rodine nezistená. Povahovo pacientku jej syn opísal ako zodpovednú, veľmi starostlivú, všetko dokázala vybaviť.

Tabuľka 2. Diagnostické kritériá najčastejšej, sporadickej formy Creutzfeldt-Jakobovej choroby (upravené podľa 5)

Diagnóza	Kritériá
Možná	I. Progresívna demencia + II. Atypické EEG alebo neznáme + III. Trvanie < 2 roky + IV. Aspoň 2 z nasledujúcich príznakov: ■ myoklonus ■ vizuálne alebo cerebelárne príznaky ■ pyramidálne/extrapramidálne príznaky ■ akinetický mutizmus
Pravdepodobná (pri absencii alternatívnej diagnózy rutinného vyšetrenia)	I. Progresívna demencia + II. Aspoň 2 z nasledujúcich príznakov: ■ myoklonus ■ vizuálne alebo cerebelárne príznaky ■ pyramidálne/extrapramidálne príznaky ■ akinetický mutizmus + III. Typické EEG kedykoľvek počas ochorenia +/-alebo IV. Pozitivita proteínu 14-3-3 v likvore a čas do úmrtia < 2 roky
Definitívna (post mortem)	I. Neuropatologické potvrdenie +/-alebo II. Potvrdenie Pr ^{Pres} (imunochemicky/western blot) +/-alebo III. Prítomnosť agregovaných prionov vo forme fibril (SAF – scapie-associated fibrils) v mozgu

Terajšie ochorenie a priebeh

Prvou ťažkosťou, na ktorú sa pacientka začala sťažovať, bolo postupne sa zhoršujúce hmlisté videnie. Oftalmologickými vyšetreniami bola zistená bilaterálna cataracta senilis, bilaterálna hypermetropia levis a prítomnosť bilaterálnej epiretinálnej membrány, s vylúčením chyby v optickom aparáte. Neurologický nález, ultrasonografia mozgovej cirkulácie, ako aj CT mozgu boli v norme a vylúčili tumor, či metastázy.

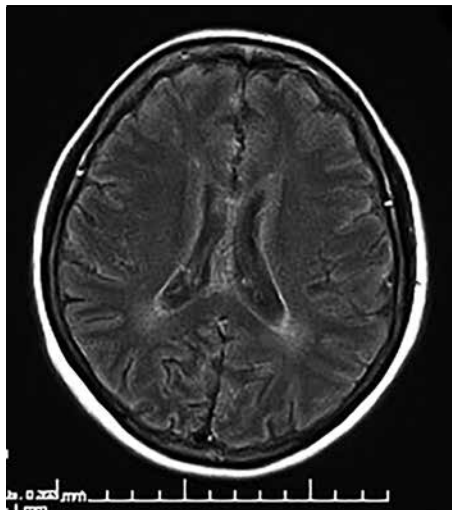
Približne po mesiaci bola pacientka prvýkrát psychiatricky vyšetrená, udávala, že sa zosypala, bolo jej oznámené, že má na sietnici membránu, ktorá ju ťahá dolu, má strach, že oslepne, zle spí, nechutí jej jesť, je slabá, cíti nechut' zo všetkého. Sestra pacientky doplnila, že odmieta chodiť von, prejde len po byte. V klinickom obraze dominoval anxiózne-depresívny syndróm s miernym bradypsichizmom, epizodickými paniformnými atakmi. Odporúčenú antidepresívnu a anxiolytickú medikáciu (mirtazapín 15 mg, bromazepam 1,5 mg) pacientka odmietala užívať, udávala, že si chcela všetko pamätať.

O ďalší mesiac dochádza k náhlemu zhoršeniu stavu. Pacientka udávala, že nevidí, bojí sa ľudí, neznáša niektoré pachy, sestra pacientky dodala, že nechcela jesť a piť, mala nepokojný spánok, bola podráždená, mala prehnané reakcie, kričala, plakala, odmietala chodiť, videla kamene a schody na zemi, v kúpeľni videla nahých Rusov, ktorí jej chceli ublížiť. V klinickom obraze bol v popredí paranoidne-halucinatórny syndróm, progredovali poruchy pamäti a exekutívnych funkcií, dezorientácia, dyzartria, sakadovaná reč. Následne bola hospitalizovaná na internom oddelení pre dehydratáciu, dezorientáciu, agitovanosť. Fyzikálne vyšetrenie bo-

lo v norme, vrátane chôdze. Laboratórne boli prítomné známky dehydratácie a uroinfektu, ostatné nálezy vrátane ultrasonografie abdomenu, röntgenu hrudníka, vitálnych funkcií boli bez patológie. Magnetická rezonancia mozgu odhalila leukoaraiózu supratentoriálne a ľahkú kortikálnu atrofiu prevažne mozočka (obrázok 1 a 2).

Po troch týždňoch hospitalizácie na internom oddelení bola pacientka opäť psychiatricky vyšetrená, nakoľko odmietala stravu a tekutiny, ležala v posteli so zavretými očami, bola aktívne negativistická, neodpovedala na žiadnu otázku, nebolo možné nadviazať s ňou kontakt, horné končatiny padali kontrolované, aktívne zatínala pery a očné viečka, na bolestivý podnet symetricky reagovala grimasou. EEG nepreukázalo žiadnu patológiu, klinickým neurologickým vyšetrením ani ostatnými somatickými vyšetreniami sa nepodarilo objasniť pacientkin stav. Bola stanovená diagnóza konverznej poruchy a pacientka bola preložená na psychiatrické oddelenie, kde bol prechodne podávaný haloperidol do 5 mg p. d. v kombinácii s diazepamom do 10 mg p. d. i. m. bez efektu.

Stav pacientky sa rýchlo a dramaticky menil. Rozvinul sa akinetický mutizmus, končatiny jej z nastavenej pozície nekontrolované padali, nereagovala na bolestivé podnety. Rozvinuli sa febrility, C-reaktívny proteín stúpol nad 120 mg/l. Pacientka nemala príznaky meningeálnej iritácie, auskultácia pľúc bola čistá, kultivácia moču sterilná. Všetky ostatné laboratórne vyšetrenia boli tiež v norme. Vykonali sme lumbálnu punkciu, bežné likvorologické výsledky boli v medziach normy a nepoukazovali na neuroinfekciu. Následne sa u pacientky rozvinul myoklonus.

Obrázok 1. MR mozgu – leukoaraióza**Obrázok 2.** MR mozgu – ľahká kortikálna atrofia prevažne mozočka

Zopakovali sme EEG, v ktorom boli na teréne nepravideľnej základnej aktivity frekvencie 3–4 Hz s amplitúdou do 40 μ V zistené opakované generalizované rytmické výboje trojfázových komplexov amplitúdy do 100 μ V, graf bol výrazne abnormálny, podľa záverov vzbudzoval podozrenie na ťažké difúzne cerebrálne poškodenie (obrázok 3). Diagnostikou ľudských prionových ochorení sa v Slovenskej republike zaoberá Národné referenčné centrum (NRC) pre prionové choroby a pomalé vírusové neuroinfekcie, kam sme poslali materiál na vyšetrenie. V cerebrospinálnom likvore sa zistila pozitívna proteínu 14-3-3, mutácia prionového génu E200K na kodóne 200 bola neprítomná, polymorfizmus prionového génu na kodóne 129 bol metionín/metionín. NRC stanovilo diagnózu Creutzfeldt-Jakobovej choroby, sporadickej formy, a pacientka bola preložená na Klinikum infektológie, kde stav progredoval v dôsledku závažných septických komplikácií, respiračnej a kardiálnej insuficiencie k letálnemu koncu do 4 mesiacov od prvých klinických príznakov ochorenia.

Obrázok 3. EEG – periodické trifázické vlny

Diskusia

Rýchle sa vyvíjajúca kortikálna demencia, myoklonus a periodické trifázické vlny na EEG sú považované za typickú triádu sporadickej formy CJD. V bežnej klinickej praxi však nachádzame túto triádu len asi v polovici prípadov. Predovšetkým v počiatočnej fáze sa môže choroba prejavovať rozmanitými klinickými príznakmi a variabilným priebehom (17).

U našej pacientky bol priebeh veľmi podobný, takže istý čas vôbec nevzniklo podozrenie na rozvíjajúci sa dementný syndróm, pretože pozornosť púťali najmä oftalmologické príznaky a afektívna symptomatika. Po objavení sa progredujúcej kognitívnej poruchy bolo v rámci diferenciálnej diagnostiky najdôležitejšie vylúčiť možnosť sekundárnej demencie. V prípade našej pacientky realizované vyšetrenia vylúčili možnosť viacerých typov sekundárnych demencií (uvažovali sme napríklad o metastatickom postihnutí CNS pre anamnézu onkologického ochorenia). Niektoré typické prejavy (myoklonus) nás viedli k podozreniu na prionovú chorobu.

Na základe priebehu a klinických príznakov u našej pacientky by sme mohli uvažovať aj o vzácnom Heidenhainovom variante sCJD. Pri tomto variante dominujú vizuálne symptómy, ktoré sú v začiatkoch izolované. Kognitívny úpadok a ostatné neuropsychiatrické príznaky sa objavujú s dvojnásobnou viactýždňovým oneskorením (18). Vyznačuje sa poruchou zrakovo-priestorových funkcií vrátane vizuálnych halucinácií a kôrovej slepoty. Chorí vidia farebné alebo biele body, škvrny, čiary, záblesky, či geometrické obrazce, majú narušené vnímanie

farieb alebo štruktúr, zrakovú anosognóziu. Kôrovú slepotu, ako extrémnu manifestáciu vizuálnych príznakov, už nie je možné neskôr v priebehu ochorenia overiť pre čoraz viac sa prejavujúce neurologické príznaky a demenciu (17, 19, 20).

V súčasnosti nie je dostupná kauzálna liečba prionových chorôb. V minulosti bolo skúšaných viacero preparátov, ktoré prolongovali priebeh ochorenia, no inak bez väčšieho úspechu – amantadín, interferón, antivirotiká, amfotericín B, antimalariká, fenotiazíny, allotransplantáty zajačích kmeňových buniek. Teoreticky nádejným v liečbe v budúcnosti môže byť PrP13 peptid, zacielený na PRNP gén (5, 8).

K najúčinnjším zbraňam proti šíreniu CJD patrí prevencia iatrogénnej formy a nvCJD. Aj keď sa pribrzdil nárast nových prípadov, poznanie príznakov, diferenciálnej diagnózy a možnosti laboratórnej diagnostiky CJD patrí k aktuálnym úlohám neurológie a psychiatrie (2).

Záver

Prionové choroby patria medzi vzácne sekundárne demencie, netreba však na ne zabúdať najmä pri rýchlo progredujúcej demencii s neurologickými príznakmi. V práci sme na kazuistike 66-ročnej pacientky ilustrovali 4-mesačný klinický priebeh Creutzfeldt-Jakobovej choroby. Rozpoznanie prionovej choroby má zásadný význam pre pacienta ako aj jeho príbuzných. Môžeme sa tak vyhnúť zbytočným, často invazívnym vyšetrovacím metódami, zabezpečiť včas potrebnú symptomatickú, ošetrovateľskú starostlivosť, vyhovujúcu kvalitu života, dôstojné umieranie a podporu rodiny pacienta.

Literatúra

1. Mitrová E. Genetická forma humánných prionových chorôb. *Neurol. prax.* 2006;7(2):80–84.
2. Mitrová E. Creutzfeldtova-Jakobova choroba: riziká, výskyt a možnosti diagnostiky najvýznamnejšej prenosnej demencie. *Neurol. prax.* 2004;1:26–29.
3. Franková V, Krausová M. Lidské prionové nemoci. *Psychiatr. prax.* 2008;9(3):121–124.
4. Mitrová E. Prionové choroby a ich aktuálny epidemiologický význam. *Neurol. prax.* 2007;3:134–135.
5. WHO. *WHO Manual for Surveillance of Human Transmissible Spongiform Encephalopathies Including Variant Creutzfeldt-Jakob Disease.* Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003
6. Krombholz R. Prionové demence. *Psychiatr. prax.* 2015;16(1):31–34.
7. Mitrová E, Wsólková L, Janáková A. Riziko horizontálneho šírenia Creutzfeldtvej-Jakobovej choroby z pohľadu novších poznatkov. *Neurol. prax.* 2007;3:144–146.
8. Drobny M, Luliak M, Drobna E. Prenosné demencie – prionové choroby. *Via pract.* 2008;5(10):403–406.
9. Mayer V. Prionové choroby človeka (so zreteľom na Creutzfeldt-Jakobovu chorobu). *Via pract.* 2007;4(12):579–582.
10. Kráľová M, Cséfalvay Z, Marková J. *Kognitívno-komunikačné poruchy pri demencii.* Bratislava, Slovakia: Vydavateľstvo UK; 2016.
11. Kráľová M. *Demencie.* Bratislava, Slovakia: Univerzita Komenského Bratislava, Lekárska fakulta; 2017.
12. Dirzius E, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease with Unusual Initial Presentation as Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: a Case Report. *BMC Neurology.* 2016;16:234.
13. Nakatani E, et al. Specific Clinical Signs and Symptoms Are Predictive of Clinical Course in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Eur J Neurol.* 2016;23:1455–1462.
14. Krasnianski A, Bohling GT, Harden M, Zerr I. Psychiatric Symptoms in Patients With Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease in Germany. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(9):1209–1215.
15. Geschwind MD. Prion Diseases. *Continuum (Minneapolis).* 2015;21(6 Neuroinfectious Disease):1612–1638.
16. Mareš J, Urbáne K, Herzig R. Nová varianta Creutzfeldt-Jakobovy nemoci. *Neurol. prax.* 2003;1:30–34.
17. Hönigová L, Neumann J. Heidenhainova varianta sporadické Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci. *Neurol. prax.* 2016;17(3):197–202.
18. Berent D, Bączek I, Zboralski K, Wierzbiński P, Galecki P. The Heidenhan Variant of Creutzfeldt-Jakob Disease – Two Patients Initially Misdiagnosed with Dissociative Disorder. *Med Sci Tech.* 2013;54:112–119.
19. Matěj R, Rusina R, Koukolík F. 5 let činnosti Národní referenční laboratoře lidských prionových onemocnění při Oddělení patologie a molekulární medicíny FTNSP: naše zkušenosti a přehled literatury. *Česk Slov Neurol N.* 2007;70/103(6):637–642.
20. Kropp S, et al. The Heidenhan Variant of Creutzfeldt-Jakob Disease. *Arch Neurol.* 1999;56:55–61.



MUDr. Veronika Režnáková
Psychiatrická klinika LF UK a UNB
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
veronika.reznakova@gmail.com