

Choroba Creutzfeldta-Jakoba o początkowym przebiegu naśladującym otępienie z ciałami Lewy’ego – opis przypadku

Creutzfeldt-Jakob disease mimicking Lewy body dementia – a case report

Marta Nesteruk¹, Tomasz Nesteruk², Marzena Ułamek-Kozioł^{3,4},
Anna Holak-Puczyńska², Małgorzata Dorobek¹

¹ Klinika Neurologii,
Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa

² Zakład Radiologii,
Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji, Warszawa

³ I Klinika Neurologii, Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa

⁴ Pracownia Patologii Niedokrwiennej i Zwrodnieniowej Mózgu,
Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego,
Polska Akademia Nauk, Warszawa

Summary

Lewy body dementia and Creutzfeldt-Jakob disease are recognized on the basis of certain diagnostic criteria. However, common symptoms such as: dementia, extrapyramidal syndrome, psychotic disorders may cause difficulty to make the correct diagnosis especially in the early stage of the disease. Each of these diseases may have atypical onset. The further course and the appearance of other symptoms indicate a proper diagnosis. Electroencephalogram and examination of 14-3-3 proteins in cerebrospinal fluid are helpful in the differential diagnosis.

We present a case of a 66-year-old patient initially suspected of Lewy body dementia. On admission, psychomotor retardation, dysarthria, upper extremities dysmetria, extrapyramidal tension in the upper limbs, lower extremities ataxia, slow gait and unstable Romberg test were present. Mini-Mental State Examination (MMSE) score was 24/30. On neuropsychological assessment early stage of dementia was diagnosed. Anxiety-depressive symptoms were observed with periodic visual-auditory components. After less than 3 weeks there was a deterioration of neurological state. Dysarthria and lower limbs ataxia were increased, ataxia of the trunk appeared and psychomotor retardation got worse. There was significant progression of cognitive impairment, therefore complete neuropsychological examination was impossible to perform.

MMSE score was 12/30 (12 points less than three months earlier). The course of the disease and additional tests results confirmed the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.

Słowa kluczowe: choroba Creutzfeldta-Jakoba, otępienie z ciałami Lewy'ego, postępujący zespół otępienny

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, Lewy body dementia, progressive dementia

Wstęp

Sporadyczna postać choroby Creutzfeldta-Jakoba (sCJD) dotyka przeważnie pacjentów między 60. a 70. rokiem życia, nieznacznie częściej kobiety [1]. Choroba zwykle trwa około 6–12 miesięcy, zaczynając się od niespecyficznych objawów takich jak depresja, zaburzenia snu, utrata wagi [1, 2]. U większości pacjentów w trakcie choroby występuje zespół otępienny, a u wielu pojawiają się zaburzenia psychiatryczne, do jednych z najczęstszych należą omamy wzrokowe. Wraz z rozwojem choroby dołączają się objawy piramidowe, pozapiramidowe, mioklonie, objawy mózdkowe.

Kryteria diagnostyczne rozpoznania prawdopodobnej sCJD obejmują:

- (1) postępujący zespół otępienny;
- (2) wystąpienie co najmniej 2 z 4 objawów:
 - mioklonie,
 - zaburzenia wzrokowe lub objawy mózdkowe,
 - objawy piramidowe lub pozapiramidowe,
 - mutyzm akinezyjny;
- (3) obecność charakterystycznych zmian w elektroencefalogramie (EEG) lub białka 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym;
- (4) czas trwania choroby poniżej 2 lat.

Jeśli nie ma zmian w EEG ani dodatniego wyniku białka 14-3-3, a pozostałe kryteria są spełnione, rozpoznawana jest wtedy możliwa postać sCJD. Białko 14-3-3 jest dodatnie dla 95% pacjentów z sCJD [1]. W EEG typowym grafoelementem są periodycznie występujące zespoły fal ostrych i wolnych (u 60–70% chorych), zwykle rejestrowane po mniej więcej 12 tygodniach trwania choroby [1, 2].

Otępienie z ciałami Lewy'ego (DLB) dotyka najczęściej pacjentów w wieku 50–80 lat [3, 4]. Choroba trwa zwykle 3–7 lat [2]. Kryteria rozpoznania prawdopodobnego DLB obejmują zespół otępienny oraz wystąpienie co najmniej 2 z 3 objawów osiowych, takich jak:

- powtarzające się omamy wzrokowe,
- zmienność nasilenia zaburzeń funkcji poznawczych,
- zespół parkinsonowski [5].

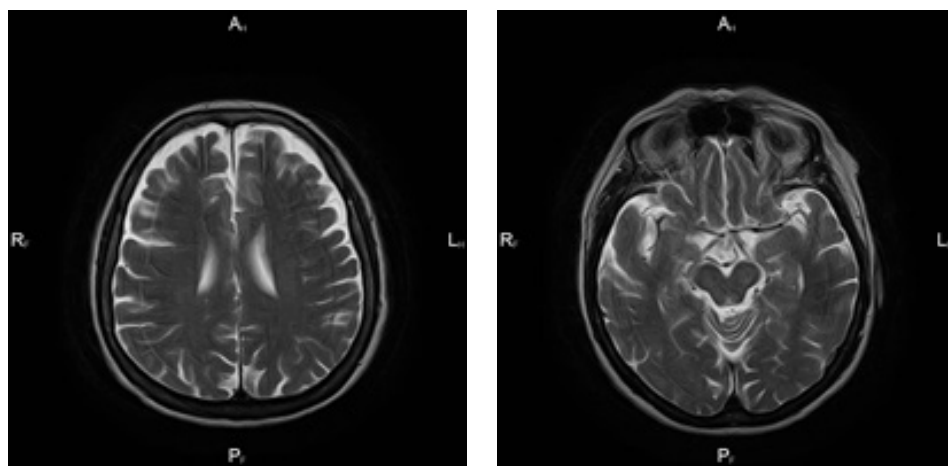
W razie wystąpienia zespołu otępiennego oraz jednego z trzech osiowych objawów rozpoznawane jest możliwe DLB.

Opis przypadku

66-letnia kobieta, obciążona nadciśnieniem tętniczym oraz utrwalonym migotaniem przedsionków, została przyjęta do Kliniki Neurologii z powodu nasilających się od kilku miesięcy zawrotów głowy i zaburzeń równowagi. Pacjentka doznała kilkakrotnie upadków, pojawiły się zaburzenia pamięci, mowa stała się niewyraźna. Ponadto kilka tygodni wcześniej chora zaobserwowała u siebie omamy wzrokowe i słuchowe, z prawidłowym sądem realizującym. Pacjentka miesiąc wcześniej była hospitalizowana na oddziale wewnętrznym szpitala rejonowego z powodu przemijającego drętwienia kończyn lewych z towarzyszącymi zawrotami głowy i zaburzeniami równowagi – rozpoznano przemijające zaburzenia krążenia mózgowego.

Przy przyjęciu w badaniu neurologicznym stwierdzono spowolnienie psychoruchowe, dyzartrię, niewielką dysmetrię kończyn górnych, wzmożone pozapiramidowo napięcie w kończynach górnych, ataksję kończyn dolnych, powolny chód oraz chwiejną próbę Romberga.

W rezonansie magnetycznym (MR) mózgowia stwierdzono atrofię korową w zakresie płatów czołowych i skroniowych, bez cech świeżego niedokrwienia, bez zmian ogniskowych (rys. 1).



Rysunek 1. Obrazy T2-zależne; atrofia korowa płatów skroniowych i czołowych

Diagnostykę uzupełniono o badanie płynu mózgowo-rdzeniowego, uzyskując płyn przejrzysty, wodojasny, cytoza 3 kom./ μ l, białko 47,2 mg/dl, glukoza 66 mg/dl, przeciwciała przeciw *Borrelia burgdorferi* ujemne. Materiał posłano również na badanie obecności białka 14-3-3 oraz dodatkowo na badanie β -amyloidu i białek tau.

W EEG zarejestrowano na tle zachowanej czynności podstawowej w obu okolicach skroniowych zmiany pod postacią grup i serii fal wolnych z niewielką przewagą po stronie lewej. W skali przesiewowej Mini Mental State Examination (MMSE) chora

uzyskała 24 punkty, w badaniu neuropsychologicznym stwierdzono początkowe stadium otępienia (głównie deficyty wykonawcze z towarzyszącymi deficytami uwagi i pamięci krótkoterminowej) oraz objawy lękowo-depresyjne z okresowymi elementami wytwórczymi wzrokowo-słuchowymi. Pacjentka była konsultowana psychiatrycznie, zmodyfikowano leczenie przeciwdepresyjne (mianseryna i tianeptyna).

W trakcie hospitalizacji pacjentka była rehabilitowana, z okresową poprawą, choć objawy miały charakter fluktuujący, z okresowym nasileniem zaburzeń równowagi. W stanie ogólnym dobrym, z podejrzeniem otępienia z ciałami Lewy'ego (włączono leczenie rywastygminą) pacjentka została przeniesiona na oddział rehabilitacji neurologicznej w celu dalszego usprawniania ruchowego. Po niespełna 3 tygodniach rehabilitacji pacjentka trafiła ponownie do Kliniki Neurologii z powodu pogorszenia stanu neurologicznego – zaobserwowano większe spowolnienie psychoruchowe, nasilenie dyzartrii, wystąpienie ataksji tułowia oraz nasilenie ataksji kończyn dolnych. Nastąpiła znaczna progresja zaburzeń poznawczych (nie było możliwości przeprowadzenia pełnego badania neuropsychologicznego), odnotowano spadek w MMSE z 24 do 12 punktów. W MR głowy bez cech świeżego niedokrwienia. Otrzymano dodatni wynik białka 14-3-3 (badanie zlecone w trakcie poprzedniej hospitalizacji). Ponadto uzyskano patologicznie podwyższone stężenia białek tau z płynu mózgowo-rdzeniowego: całkowite białko tau powyżej 2261,9 pg/ml (*cut off* dla naszego laboratorium powyżej 277) oraz ufosforylowane białko tau 82,8 pg/ml (*cut off* dla naszego laboratorium powyżej 55), przy prawidłowym, wysokim stężeniu β -amyloidu. Wykonano kontrolne EEG, w którym zarejestrowano zmiany w obu okolicach skroniowych z wyraźną przewagą po stronie lewej pod postacią licznych grup i serii fal wolnych – w półkuli lewej towarzyszyły im niekiedy niskonapięciowe fale ostre. Pacjentka spełniała kryteria prawdopodobnej choroby Creutzfeldta-Jakoba (szybko postępujący zespół otępienny, obecne objawy mózdkowe, obecne objawy pozapiramidowe, czas trwania choroby poniżej 2 lat, obecność białka 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym). Wywiad rodzinny w kierunku CJD był negatywny. Odstąpiono od leczenia rywastygminą, pacjentkę wypisano w stanie stabilnym pod opiekę rodziny.

Po mniej więcej 2 miesiącach chora została przyjęta do Kliniki Gastrologii z powodu dysfagii; początkowo w stanie średnio ciężkim, leżąca, przytomna, ale bez kontaktu słowno-logicznego. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono podwyższone parametry stanu zapalnego, zaburzenia elektrolitowe, podwyższone wartości aminotransferaz oraz podwyższone parametry wydolności nerek – hipoproteinemię z hypoalbuminemią. Chora otrzymywała nawodnienie dożylnie i suplementację elektrolitów. Pacjentka zmarła po kilku dniach hospitalizacji.

Dyskusja

W początkowym okresie choroby różnicowanie CJD z DLB może sprawiać znaczne trudności w związku z kilkoma wspólnymi objawami: zespołem otępiennym, zespołem pozapiramidowym, zaburzeniami psychotycznymi (najczęściej omamami wzrokowymi). Wszystkie te objawy były obecne u opisywanej pacjentki, jednakże w trakcie pierwszej hospitalizacji nie można było mówić o szybko postępującym otępieniu,

ponieważ wówczas stwierdzono początkowe stadium procesu otępiennego. Ale już wtedy brano pod uwagę możliwość sCJD, dlatego wysłano płyn mózgowo-rdzeniowy na badanie pod kątem obecności białka 14-3-3. Po niespełna 3 tygodniach można było już mówić o szybko postępującym otępieniu, kiedy wynik w MMSE zmniejszył się z 24 do 12 punktów, a dodatkowe potwierdzenie stanowił dodatni wynik białka 14-3-3.

Mioklonie, jak również mutyzm akinetyczny mogą pojawiać się w przypadku obu jednostek chorobowych [2]. Dopiero dalszy przebieg choroby oraz wyniki badań dodatkowych wskazują na większe prawdopodobieństwo CJD bądź DLB [6, 7]. Ważną rolę odgrywają tu nie tylko wyniki badań EEG oraz płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku obecności białka 14-3-3, ale też obrazy MR mózgowia [2, 8, 9]. Niektórzy autorzy zalecają wręcz włączenie charakterystycznych zmian w MR do kryteriów diagnostycznych rozpoznania sCJD – wykrycie hiperintensywnych zmian w jądrach podstawy (zarówno w jądrze ogoniastym, jak i w skorupie) bądź przynajmniej w dwóch obszarach korowych [9]. Jednakże w przypadku opisywanej pacjentki „kryteria radiologiczne” nie zostały spełnione.

Niekiedy badanie histopatologiczne pokazuje inny wynik mimo spełnienia kryteriów dla prawdopodobnej choroby CJD, stąd ważne jest branie pod uwagę etiologii alzheimerowskiej oraz możliwości DLB, zwłaszcza gdy wynik białka 14-3-3 jest ujemny bądź gdy płyn mózgowo-rdzeniowy nie był badany [10]. Poza białkiem 14-3-3 także znacznie podwyższone stężenie całkowitego białka tau może być dodatkowym argumentem potwierdzającym obecność CJD, tak jak w opisywanym przypadku [11, 12].

Trzeba ponadto pamiętać, że typowe dla CJD zmiany w EEG zdarzają się również w DLB, ale bez spełnienia pozostałych kryteriów nie mogą być one podstawą rozpoznania CJD [13]. W związku ze wspólnymi objawami klinicznymi zdarzają się i przypadki odwrotne, kiedy to rozpoznane CJD okazuje się DLB [4, 6, 8, 14], a niekiedy chorobą Alzheimerera (AD) [15]. Zdarza się i tak, że obok zmian histopatologicznych typowych dla CJD występują ciała Lewy’ego (oraz dodatkowo ziarna argyrofilne i zmiany typowe dla AD) [16].

Uważa się, że około 30% przypadków CJD ma przebieg atypowy [1]. Niekiedy choroba manifestuje się izolowanymi objawami psychiatrycznymi, np. lękiem [17], co wiąże się z wprowadzeniem leczenia anksjolitycznego, które w takim przypadku również okazuje się nieskuteczne.

Wnioski

Różnicowanie CJD z DLB może sprawiać znaczne trudności diagnostyczne zwłaszcza w początkowej fazie choroby, kiedy nie występują jeszcze wszystkie objawy charakterystyczne, a wiele objawów jest wspólnych dla obu jednostek chorobowych. Niezwykle istotna jest czujność diagnostyczna i cykliczna ocena stanu pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Krasnianski A, Meissner B, Heinemann U, Zerr I. *Clinical findings and diagnostic tests in Creutzfeldt-Jakob disease and variant Creutzfeldt-Jakob disease*. *Folia Neuropathol.* 2004; 42(Suppl B): 24–38.
2. Tartaglia MC, Johnson DY, Thai JN, Cattaruzza T, Wong K, Garcia P i wsp. *Clinical overlap between Jakob-Creutzfeldt disease and Lewy body disease*. *Can. J. Neurol. Sci.* 2012; 39(3): 304–310.
3. Ransmayr G. *Dementia with Lewy bodies: Prevalence, clinical spectrum and natural history*. *J. Neural. Transm. Suppl.* 2000; 60: 303–314.
4. Saint-Aubert L, Pariente J, Dumas H, Payoux P, Brandel JP, Puel M i wsp. *Case report of Lewy body disease mimicking Creutzfeldt-Jakob disease in a 44-year-old man*. *BMC Neurol.* 2016; 16: 122. Doi: 10.1186/s12883-016-0643-y.
5. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H i wsp. *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB Consortium*. *Neurology* 2005; 65(12): 1863–1872. Doi: 10.1212/01.wnl.0000187889.17253.b1.
6. Plessis du DG, Lerner AJ. *Phenotypic similarities causing clinical misdiagnosis of pathologically-confirmed sporadic Creutzfeldt-Jakob disease as dementia with Lewy bodies*. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2008; 110(2): 194–197.
7. Marin LF, Felício AC, Bichuetti DB, Santos WA, Borges LR, Buainain RP i wsp. *Clinical findings in Creutzfeldt-Jakob disease mimicking dementia with Lewy bodies*. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2008; 66(3B): 741–743.
8. Tsvigoulis G, Bonakis A, Papathanasiou MA, Chondrogianni M, Papageorgiou SG, Voumvourakis K i wsp. *Magnetic resonance imaging reveals Creutzfeldt-Jakob disease in a patient with apparent dementia with Lewy bodies*. *J. Neurol. Sci.* 2014; 340(1–2): 130–132. Doi: 10.1016/j.jns.2014.03.010.
9. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U i wsp. *Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease*. *Brain.* 2009; 132(Pt 10): 2659–2668. Doi: 10.1093/brain/awp191. Erratum in: *Brain.* 2012; 135(Pt 4): 1335.
10. Krvavica A, Morović M, Mrden A, Mislov D, Duka-Glavor K, Ivanac K i wsp. *Alzheimer and Lewy body pathology or Creutzfeldt-Jakob disease*. *Coll. Antropol.* 2014; 38(2): 701–704.
11. Dupiereux I, Zorzi W, Quadrio I, Perret-Liaudet A, Kovacs GG, Heinen E i wsp. *Creutzfeldt-Jakob, Parkinson, Lewy body dementia and Alzheimer diseases: From diagnosis to therapy*. *Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem.* 2009; 9(1): 2–11.
12. Jacquin A, Deramecourt V, Bakchine S, Maurage CA, Pasquier F. *Unusual features of Creutzfeldt-Jakob disease followed-up in a memory clinic*. *J. Neurol.* 2014; 261(4): 696–701. Doi: 10.1007/s00415-014-7246-6.
13. Doran M, Lerner AJ. *EEG findings in dementia with Lewy bodies causing diagnostic confusion with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease*. *Eur. J. Neurol.* 2004; 11(12): 838–841.
14. Ukai K, Matsuo K, Nakamura R, Sobue G, Kosaka K, Shibayama H i wsp. *A case of dementia with Lewy bodies that temporarily showed symptoms similar to Creutzfeldt-Jakob disease*. *Psychogeriatrics* 2010; 10(4): 201–205.
15. Tschampa HJ, Neumann M, Zerr I, Henkel K, Schröter A, Schulz-Schaeffer WJ i wsp. *Patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies mistaken for Creutzfeldt-Jakob disease*. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2001; 71(1): 33–39.
16. Fernández-Vega I, Ruiz-Ojeda J, Juste RA, Geijo M, Zarranz JJ, Sánchez Menoyo JLi i wsp. *Coexistence of mixed phenotype Creutzfeldt-Jakob disease, Lewy body disease and argyrophilic*

grain disease plus histological features of possible Alzheimer's disease: A multi-protein disorder in an autopsy case. Neuropathology 2015; 35(1): 56–63. Doi: 10.1111/neup.12150.

17. Liu W, Lu Y, Zhong G, Jiang B, Pan Z. *Clinical and MRI evaluation of anxiety as the first symptom of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: A case report.* Exp. Ther. Med. 2016; 11(4): 1513–1515.

Adres: Marta Nesteruk

Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji

Klinika Neurologii

02-507 Warszawa, ul. Wołoska 137

e-mail: msuchcicka@gmail.com

Otrzymano: 2.12.2018

Zrecenzowano: 14.03.2019

Otrzymano po poprawie: 5.05.2019

Przyjęto do druku: 20.07.2019