

## Wnikliwa obserwacja pacjenta i badanie elektroencefalograficzne mogą odegrać istotną rolę w rozpoznawaniu chorób rzadkich.

### Prezentacja przypadku choroby Creutzfeldta–Jakoba

Close patient observation and electroencephalography play an important role in the diagnosis of rare diseases. Presentation of a case of Creutzfeldt–Jakob disease

<sup>1</sup> Katedra Ratownictwa Medycznego, Państwowa Uczelnia Stanisława Staszica w Piłi, Piła, Polska

<sup>2</sup> Oddział Neurologiczny z Pododdziałem Leczenia Udarów Mózgu, Szpital Specjalistyczny im. Stanisława Staszica w Piłi, Piła, Polska

Adres do korespondencji: Małgorzata Wiszniewska, Oddział Neurologiczny z Pododdziałem Leczenia Udarów Mózgu, Szpital Specjalistyczny im. Stanisława Staszica w Piłi, ul. Rydygiera 1, 64-920 Piła, e-mail: mpwisz@gmail.com

#### Streszczenie

Choroba Creutzfeldta–Jakoba jest postępującą encefalopatią gąbczastą wywoływaną przez zakaźne białko zwane prionem. Charakteryzuje się gwałtownie postępującym otępieniem, któremu towarzyszą objawy mózdkowe, wzrokowe, pozapiramidowe, piramidowe oraz mioklonie, a w późnym stadium – mutyzmem akinetycznym. Osiemdziesiąt pięć procent wszystkich przypadków stanowi postać sporadyczna. Leczenie jest wyłącznie objawowe. Ważną rolę w ustaleniu rozpoznania odgrywają obserwacja pacjenta i badanie elektroencefalograficzne, w którym u blisko 80% chorych pojawiają się charakterystyczne cykliczne wyładowania. Przedstawiamy przypadek pacjenta, u którego pierwszymi objawami były zaburzenia psychiczne, a rozpoznanie choroby Creutzfeldta–Jakoba stało się możliwe dzięki wnikliwej obserwacji, stwierdzeniu mioklonii i powtarzaniu badania elektroencefalograficznego, w którym pojawiły się typowe 1–2-sekundowe wyładowania fal ostrych i wolnych. Przedstawiając przypadek ciężkiej postępującej encefalopatii, pragniemy zwrócić uwagę, że wykonywane od wielu lat badanie elektroencefalograficzne nawet w dobie coraz nowocześniejszych metod diagnostycznych może być kluczowe dla diagnozy oraz że pierwszymi objawami choroby Creutzfeldta–Jakoba mogą być zaburzenia zachowania i świadomości.

**Słowa kluczowe:** choroba Creutzfeldta–Jakoba, choroby prionowe, diagnostyka, EEG, mutyzm akinetyczny

#### Abstract

Creutzfeldt–Jakob disease is a rare, progressive spongiform encephalopathy caused by infectious proteins called prions. It is characterised by rapidly progressive dementia accompanied by cerebellar, visual, extrapyramidal, and pyramidal symptoms, as well as myoclonus and mutism in later stage of the disease. The most common type is sporadic Creutzfeldt–Jakob disease, accounting for 85% of all cases. Treatment of the disease is symptomatic. An important role in making the diagnosis is attributed to the observation of the patient and electroencephalography, showing characteristic cyclical discharges. We present the case of a patient whose first symptoms were psychiatric in nature, and who was diagnosed with Creutzfeldt–Jakob disease based on careful observation, presence of myoclonus, and repeated electroencephalography examinations in which typical 1–2 seconds of sharp and slow wave discharges appeared. By presenting this case of severe progressive encephalopathy, we would like to highlight the fact that even in the age of modern diagnostic methods, electroencephalography, which has been in use for many years, may be crucial in the diagnostic process. We would also like to point out that the initial symptoms of Creutzfeldt–Jakob disease may suggest a psychiatric disorder.

**Keywords:** Creutzfeldt–Jakob, prion disorders, diagnosis, EEG, akinetic mutism

## WSTĘP

Choroba Creutzfeldta–Jakoba (*Creutzfeldt–Jakob disease*, CJD) jest postępującą encefalopatią gąbczastą, którą wywołują nieprawidłowo pofalowane białka zwane prionami, będące cząsteczkami zakaźnymi (Ciepierski *et al.*, 2019; Kozubski i Liberski, 2019; Prusiner, 2009; Uttley *et al.*, 2020). Po wtargnięciu do organizmu gospodarza priony mogą być stwierdzane we wszystkich narządach, ale największe stężenie osiągają w mózgu i w tylnej części gałki ocznej (w siatkówce i nerwie wzrokowym). Choroba powoduje gwałtownie postępujące otępienie, któremu towarzyszą objawy mózdkowe, wzrokowe, pozapiramidowe i piramidowe oraz mioklonie (Aguzzi i Polymenidou, 2004; Linden *et al.*, 2008).

Białko prionowe (*prion protein*, PrP) występuje u większości ssaków, głównie w neuronach, ale również w limfocytach (Aguzzi i Polymenidou, 2004; Prusiner, 2009; Wulf *et al.*, 2017). U ludzi kodowane jest przez gen *PRNP*, zlokalizowany na krótkim ramieniu 20. chromosomu. Gen *PRNP* koduje nie tylko formę komórkową białka (białko prawidłowe), lecz także odmianę patologiczną, zawierającą więcej  $\beta$ -harmonijek (około 40% wobec 3% w postaci prawidłowej). Forma patologiczna – PrP<sup>Sc</sup> (*scrapie prion protein*) umiejscawia się po zewnętrznej stronie błony komórkowej, tworzy agregaty i staje się formą uprzywilejowaną, co sprawia, że forma komórkowa konwertuje w patologiczną. Prowadzi to do obumierania neuronów i rozprzestrzeniania się patologicznego białka PrP<sup>Sc</sup> w mózgu (Aguzzi i Polymenidou, 2004; Linden *et al.*, 2008; Prusiner, 2009; Wulf *et al.*, 2017).

Wyróżnia się trzy główne grupy schorzeń prionowych: sporadyczną, genetycznie uwarunkowaną i nabytą. Postać sporadyczna CJD (*sporadic Creutzfeldt–Jakob disease*, sCJD) jest najczęstsza, stanowi 85% wszystkich przypadków CJD (Abrahantes *et al.*, 2007; Parchi *et al.*, 2012). Średnia wieku pacjentów to 67 lat, a okres przeżycia od momentu rozpoznania to około 4 miesiące. Uważa się, że istnieje genetyczna predyspozycja do zachorowania na sCJD, chociaż przyczyna choroby pozostaje nieznana (Parchi *et al.*, 2012).

Wszystkie osoby, u których rozpoznano sCJD, zmarły (Parchi *et al.*, 2012). Nie opracowano dotąd leczenia przyczynowego (Ciepierski *et al.*, 2019), a leczenie objawowe ma zapewnić choremu jak największy komfort. Bliskim pacjenta należy wytłumaczyć istotę choroby, trzeba też przygotować ich na niepomyślny przebieg (Appleby i Yobs, 2018; Parchi *et al.*, 2012).

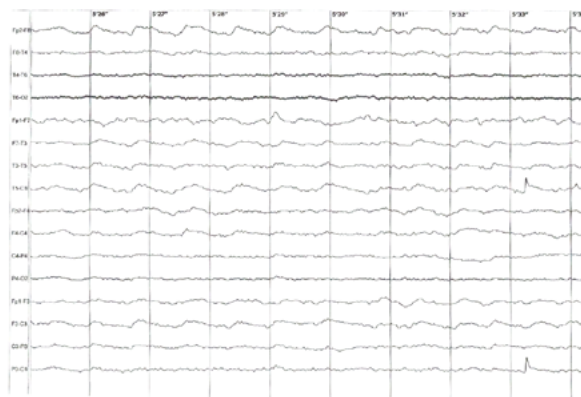
W czasie pandemii COVID-19 trudno uniknąć tendencji do poszukiwania zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w celu wyjaśnienia objawów encefalopatycznych niewiadomego pochodzenia. Jednak wnikliwa obserwacja pacjenta oraz powtarzanie prostego badania, jakim jest badanie elektroencefalograficzne (EEG), może ułatwić diagnozę w przypadku silnego podejrzenia choroby Creutzfeldta–Jakoba (Flamand *et al.*, 2020).

## OPIS PRZYPADKU

Mężczyzna lat 63, dotychczas aktywny zawodowo, w kwietniu 2020 roku został przyjęty na oddział neurologii z powodu zaburzeń zachowania i orientacji trwających od około tygodnia. Miał obniżony nastrój, był dysforyczny i apatyczny, przestał wykonywać swoją pracę. Żona początkowo wiązała powyższe zaburzenia z niedawną śmiercią ojca pacjenta i zaprzestaniem palenia papierosów. Z wywiadu wiadomo, że chory przed wielu laty przeżył epizod depresyjny, leczył się z powodu nadciśnienia tętniczego i przez ponad 30 lat palił 15 papierosów dziennie. Przy przyjęciu stwierdzono niepełną orientację co do czasu, utrudnione rozumienie i dziwaczne zachowanie (np. nieadekwatny śmiech). Ponadto obserwowano wypowiedzi bez związku logicznego, persewercję słowne, nieumiejętność udzielenia odpowiedzi na proste pytania.

Pacjent nie prezentował niedowładów ani nieprawidłowości w badaniu nerwów czaszkowych. Nie gorączkował, nie stracił smaku ani węchu. Wyniki testu antygenowego i testu PCR w kierunku infekcji SARS-CoV-2 były ujemne. Badania tomografii komputerowej (TK) i rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging*, MRI) nie uwidoczniły patologii, również wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowego był prawidłowy. Na podstawie echokardiografii serca, monitorowania EKG metodą Holtera i konsultacji kardiologicznej wykluczono choroby sercowo-naczyniowe. W badaniu EEG stwierdzono zmiany w odprowadzeniach czołowo-skroniowo-ciemiennowych – obu stronnie, z przewagą strony lewej – pod postacią średnionapięciowych fal wolnych (ryc. 1). Po czterech dniach obserwacji pacjent został wypisany ze szpitala i skierowany na konsultację psychiatryczną.

Konsultujący psychiatrę wykluczył chorobę psychiczną i zaproponował ponowną obserwację na neurologii. Pacjent został przyjęty w maju 2020 roku, po dwóch tygodniach od wypisu. Przy przyjęciu był spowolniony, senny, okresowo nieadekwatnie pobudzony. Stwierdzono niedowład połowiczny prawostronny, niedowidzenie połowicze prawostronne i afazję mieszaną o znacznym nasileniu. Chory był już wówczas



Ryc. 1. Obraz EEG w początkowej fazie choroby

osobą leżącą. Kontrolne testy w kierunku COVID-19 dały wyniki ujemne. W MRI w obrazach DWI i mapach ADC uwidocznił się nieprawidłowy sygnał pajączynówki na pograniczu obu płatów skroniowych i ciemieniowych oraz w płacie czołowym lewym (ryc. 2). W płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) stwierdzono podwyższony poziom białka (0,89 g/l). U pacjenta okresowo występowały stany podgorączkowe, dlatego empirycznie wdrożono antybiotyki (ceftriakson) dożylnie i lek przeciwwirusowy – acyklowir dożylnie. Podejrzewając tło autoimmunologiczne choroby, zdecydowano się na podanie Solu-Medrolu i dwukrotnie wykonano plazmaferezę leczniczą. Liczne badania nie pozwoliły zidentyfikować przyczyny objawów (nie stwierdzono choroby nowotworowej ani migotania przedsionków, badanie echokardiograficzne serca było prawidłowe). Mimo leczenia i rehabilitacji stan pacjenta nadal się pogarszał. Pojawiły się pojedyncze mioklonie. W EEG wykonanym po około miesiącu od pierwszych objawów widoczne były uogólnione, występujące symetrycznie i synchronicznie co 1–2 sekundy fale ostre i wolne; czynność podstawowa zwolniona, nieodróżniona przestrzennie (ryc. 3).

Na podstawie obrazu klinicznego i zapisu EEG wysunięto podejrzenie CJD. Przesłano próbkę PMR chorego do Zakładu Patologii Molekularnej i Neuropatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w celu wykonania badania na obecność białka 14-3-3. U pacjenta rozwinął się niedowład czterokończynowy, wystąpiły sztywność pozapiramidowa i afazja całkowita, mioklonie się uogólniły. Chory wymagał karmienia przez zgłębnik i przeszedł w stan mutyzmu akinetycznego. W PMR stwierdzono obecność białka 14-3-3 i po wykluczeniu innych chorób mogących podwyższać jego stężenie rozpoznano prawdopodobną sporadyczną postać CJD. Z krwi wykonano badania genetyczne oceniające gen *PRNP*, które wykluczyły

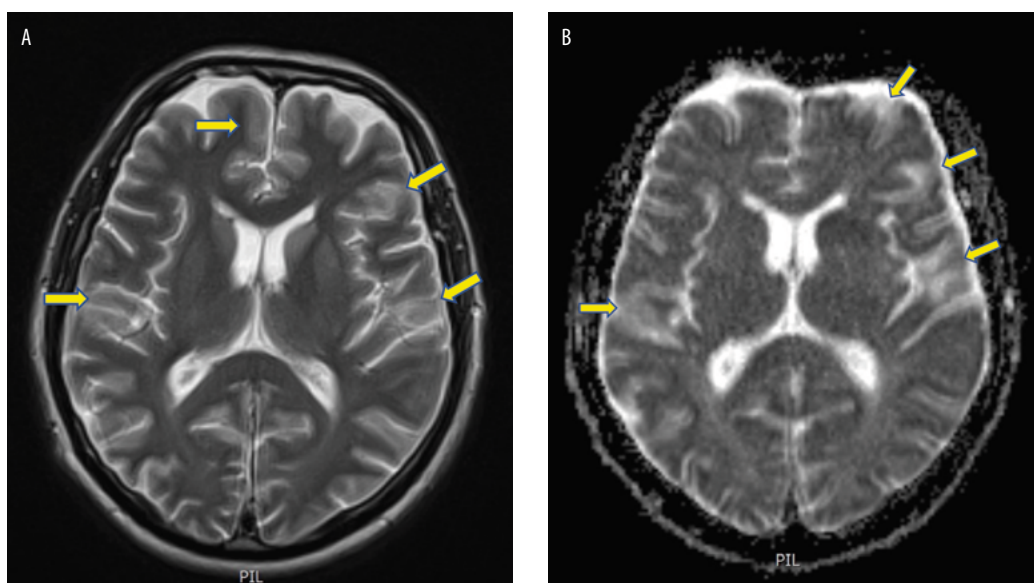


Ryc. 3. Obraz EEG typowy dla sCJD. Uogólnione wyładowania fal ostrych i wolnych co 1–2 sekundy

genetyczne podłoże choroby. Pacjent w stanie mutyzmu akinetycznego został przekazany do oddziału opieki paliatywnej. Zgon nastąpił po 2,5 miesiąca od pojawienia się pierwszych oznak choroby. Nie przeprowadzono badania pośmiertnego.

## OMÓWIENIE

CJD należy do grupy nieuleczalnych chorób neurodegeneracyjnych znanych jako przenoszone encefalopatie gąbczaste lub choroby wywołane przez priony, w których rokowanie jest niekorzystne (Iwasaki, 2017). Najczęściej występuje postać sporadyczna, stanowiąca 85% wszystkich przypadków CJD. Dla rozpoznania CJD, pomimo niewątpliwego postępu w diagnostyce, bardzo istotne są nadal wywiad, wnikliwa obserwacja pacjenta i badanie EEG, które przy braku typowych zmian powinno być powtarzane (Flamand *et al.*, 2020; Kozubski i Liberski, 2019).



Ryc. 2. MRI – obraz DWI (A) i mapa ADC (B); widoczny nieprawidłowy sygnał opony pajączej na granicy płata skroniowego i ciemieniowego obustronnie, w obu płatach czołowych (strzałki)

Prezentowany pacjent spełniał wszystkie kryteria rozpoznania CJD. Jednakże na samym początku choroby zaburzenia zachowania i świadomości dominowały nad objawami neurologicznymi, w związku z czym zaburzenia mowy zostały zinterpretowane jako psychosomatyczne. Po konsultacji psychiatrycznej pacjent został ponownie skierowany na neurologię. Jego stan pogarszał się bardzo szybko, zarówno w zakresie funkcji poznawczych, jak i funkcji ruchowych. W ciągu miesiąca mimo intensywnej rehabilitacji rozwinął się mutyzm akinezyjny. Wcześniej pojawiły się mioklonie, które sugerowały CJD. Pierwsze badanie EEG nie wykazało charakterystycznych zmian w zapisie, ale w badaniu kolejnym (po miesiącu od pierwszych objawów) uwidoczniło typowe uogólnione wyładowania fal ostrych i wolnych co 1–2 sekundy, charakterystyczne dla tej jednostki chorobowej. Ponadto mioklonie szybko się uogólniły, co jest uważane za jeden z patognomicznych objawów CJD. Obraz kliniczny i wynik EEG pozwoliły na wysunięcie podejrzenia choroby prionowej – CJD. Potwierdziła się opinia, zgodnie z którą bardzo ważną rolę odgrywają obserwacja pacjenta i powtarzanie badania EEG w celu uchwycenia typowych zmian zachodzących wraz z postępem choroby. Obecność białka PrP 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym spowodowała zmianę kategorii rozpoznania na prawdopodobne, zwłaszcza że wykluczono inne przyczyny podwyższonego stężenia tego białka w PMR (Hermann *et al.*, 2021). Także brak efektów stosowanego leczenia i szybka degradacja psychosomatyczna pacjenta do stanu mutyzmu akinezyjnego są typowe dla CJD. Warto podkreślić, że nie należy zadowalać się wynikiem jednego badania EEG, które w początkowej fazie choroby może nie uwidoczniać typowych wyładowań. W przedstawianym przypadku czujność klinicysty i dobra współpraca między różnymi specjalistami pozwoliły na ustalenie rozpoznania sCJD oraz przekazanie rodzinie pełnych informacji na temat choroby i przygotowanie bliskich na śmierć pacjenta, co również jest bardzo istotnym aspektem postępowania lekarskiego.

## PODSUMOWANIE

1. W rozpoznawaniu CJD ważną rolę nadal odgrywa badanie EEG. Typowe zmiany mogą się pojawić dopiero po pewnym czasie trwania choroby, dlatego badanie należy powtarzać.
2. Dzięki obserwacji chorego można stwierdzić typowe dla CJD uogólnione mioklonie.
3. Obecność białka 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym u pacjenta z typowym obrazem klinicznym i typowym zapisem EEG pozwala rozpoznać CJD.
4. U chorych z postępującymi objawami encefalopatycznymi także w dobie COVID-19 należy brać pod uwagę CJD jako przyczynę encefalopatii.

## Konflikt interesów

*Autorki nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

## Podziękowania

*Autorki pracy pragną podziękować Dr hab. n. med. Ewie Golańskiej z Zakładu Patologii Molekularnej i Neuropatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za wykonanie badań płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność białka 14-3-3 i badań genetycznych.*

## Piśmiennictwo

- Abrahantes JC, Aerts M, van Everbroeck B et al.: Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on clinical and neuropathological characteristics. *Eur J Epidemiol* 2007; 22: 457–465.
- Aguzzi A, Polymenidou M: Mammalian prion biology: one century of evolving concepts. *Cell* 2004; 116: 313–327.
- Appleby BS, Yobs DR: Symptomatic treatment, care, and support of CJD patients. *Handb Clin Neurol* 2018; 153: 399–408.
- Ciepierski WM, Adamczyk-Sowa M, Męcik Kronenberg T et al.: Diagnostics of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease – literature review. *Wiad Lek* 2019; 72: 1995–2004.
- Flamand M, Perron A, Buron Y et al.: Pay more attention to EEG in COVID-19 pandemic. *Clin Neurophysiol* 2020; 131: 2062–2064.
- Hermann P, Appleby B, Brandel JP et al.: Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet Neurol* 2021; 20: 235–246.
- Iwasaki Y: Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* 2017; 37: 174–188.
- Kozubski W, Liberski PP: Choroba Creutzfeldta-Jakoba i inne choroby wywołane przez priony. In: Kozubski W, Liberski PP, Barcikowska M (eds.): *Neurologia. Podręcznik dla studentów medycyny*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2019: 458–467.
- Linden R, Martins VR, Prado MAM et al.: Physiology of the prion protein. *Physiol Rev* 2008; 88: 673–728.
- Parchi P, De Boni L, Saverioni D et al.: Consensus classification of human prion disease histotypes allows reliable identification of molecular subtypes: an inter-rater study among surveillance centres in Europe and USA. *Acta Neuropathol* 2012; 124: 517–529.
- Prusiner S: Biology of Prion diseases – lessons for other neurodegenerative disorders. *J Neurol Sci* 2009; 285 (Abstracts of 19<sup>th</sup> World Congress of Neurology, 24 October 2009 – 30 October 2009): S1.
- Uttley L, Carroll C, Wong R et al.: Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *Lancet Infect Dis* 2020; 20: e2–e10.
- Wulf MA, Senatore A, Aguzzi A: The biological function of the cellular prion protein: an update. *BMC Biol* 2017; 15: 34.