



Okulistyczna manifestacja choroby Creutzfeldta-Jakoba w wariacie Heidenhaina – opis przypadku

Anna Linke¹, Sławomir Cisiecki^{1,2}, Karolina Bonińska^{1,2}, Maciej Bednarski^{1,2}

¹Oddział Okulistyczny, Miejskie Centrum Medyczne im. dr. Karola Jonschera w Łodzi

²Centrum Medyczne „Julianów” w Łodzi

STRESZCZENIE

W pracy przedstawiono przypadek 59-letniej pacjentki ze sporadyczną postacią choroby Creutzfeldta-Jakoba (*sporadic Creutzfeldt-Jakob disease* – sCJD) w wariacie Heidenhaina. Dominującym objawem ze strony narządu wzroku było początkowo znaczne oboczne obniżenie ostrości wzroku, a ostatecznie ślepotą. Ze względu na bardzo niski współczynnik chorobowości, niespecyficzne objawy i gwałtowny przebieg postawienie szybkiej i trafnej dia-

gnozy może stanowić wyzwanie. Zaburzenia widzenia występują u ok. 10% pacjentów z sCJD w momencie rozpoznania oraz u 50% w trakcie trwania choroby. Dotychczas nie jest znana skuteczna metoda leczenia. Zgon pacjentki nastąpił po 9 tygodniach od pojawienia się pierwszych objawów.

SŁOWA KLUCZOWE: choroba Creutzfeldta-Jakoba, choroba Heidenhaina, priony.

WSTĘP

Choroba Creutzfeldta-Jakoba (*Creutzfeldt-Jakob disease* – CJD) to nieuleczalna choroba neurodegeneracyjna zaliczana do chorób prionowych, zwanych także pasażowalnymi encefalopatiami gąbczastymi. Częstość jej występowania szacuje się na 1–1,6 : 1 000 000. Jej istotą jest odkładanie się w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) oraz tkankach obwodowych białek o nieprawidłowej konformacji, zwanych prionowymi (*prion protein* – PrP). Białka te powstają wskutek konwersji prawidłowej formy komórkowej PrP^C do chorobotwórczej formy PrP^{Sc}, różniące się strukturą drugorzędową [1, 2].

Wyodrębnia się cztery postaci choroby, które różnią się czynnikiem etiologicznym. Są nimi:

- postać sporadyczna (*sporadic Creutzfeldt-Jakob disease* – sCJD) – stanowi ok. 85% przypadków, ma nieznaną etiologię i bardzo gwałtowny przebieg, rozwija się w wyniku spontanicznej zmiany konformacji białka prionowego;
- postać rodzinna (*familial Creutzfeldt-Jakob disease* – fCJD) – stanowi ok. 15% przypadków, jest dziedziczna, z obecnością mutacji genu *PRNP* kodującego białko prionu PrP;
- postać jatrogena (*iatrogenic Creutzfeldt Jakob disease* – iCJD) – stanowi mniej niż 1% przypadków, jest spowodowana zakażeniem podczas zabiegów chirurgicznych;
- wariant choroby Creutzfeldta-Jakoba (*variant Creutzfeldt Jakob disease* – vCJD) – występuje u mniej niż 1% pacjentów,

dotyka najczęściej ludzi młodych, poniżej 30. roku życia. Czas trwania choroby jest zwykle dłuższy niż w pozostałych przypadkach. Jest związana ze spożyciem produktów żywnościowych pochodzących od bydła dotkniętego encefalopatią gąbczastą (*bovine spongiform encephalopathy* – BSE) [3, 4].

Okres inkubacji CJD wynosi od kilkunastu miesięcy do kilkunastu lat [5]. Obecnie obowiązujące kryteria kliniczne sCJD wyodrębniają diagnozę możliwą, prawdopodobną i pewną [6]. Ostateczne rozpoznanie można ustalić jedynie pośmiertnie w badaniu neuropatologicznym lub w wyniku przeprowadzonej biopsji. W rozpoznaniu przyżyciowym pomocne są badania obrazowe: elektroencefalografia (EEG) oraz rezonans magnetyczny (*magnetic resonance* – MR) głowy, a także badania laboratoryjne pod kątem obecności białka 14-3-3 oraz białka tau w płynie mózgowo-rdzeniowym [7]. Najbardziej swoistym (98%) sposobem wykrycia patologicznego białka prionowego jest badanie RT-QuIC (*real-time quaking-induced conversion*) [8].

Pierwszymi objawami choroby mogą być zmęczenie, zawroty głowy, zaburzenia psychiczne, zaburzenia pamięci oraz zaburzenia widzenia. Z czasem mogą się pojawić także zaburzenia chodu, afazja, ataksja, mutyzm akinetyczny, dystonia, cechy uszkodzenia układu piramidowego i pozapiramidowego.

Jedną z manifestacji klinicznych sCJD jest tzw. zespół Heidenhaina, który charakteryzuje się izolowanymi objawami

AUTOR DO KORESPONDENCJI

dr n. med. Karolina Bonińska, Centrum Medyczne „Julianów”, ul. Żeglarska 4, 91-321 Łódź, e-mail: karolina.boninska@gmail.com

wzrokowymi i występuje w 4–20% przypadków sCJD. Szczyt zapadalności przypada na 50.–88. rok życia [9]. Wśród objawów należy wymienić pogorszenie ostrości wzroku, halucynacje wzrokowe, zaburzenia percepcji głębi, persewerację wzrokową, widzenie tunelowe, dwojenie czy też ślepotę korową. Zespół Heidenhaina wiąże się z krótszym o ok. 2 miesiące średnim czasem przeżycia. Zgon następuje zwykle do roku od wystąpienia pierwszych objawów CJD. Dotychczas nie jest znana skuteczna metoda leczenia [9–11].

OPIS PRZYPADKU

W pracy zaprezentowano przypadek 59-letniej pacjentki hospitalizowanej na oddziale neurologicznym we wrześniu ubiegłego roku.

Badanie ogólne. Przy przyjęciu pacjentka zgłaszała pogorszenie ostrości wzroku, zaburzenia mowy (mowa niewyraźna, splątana), zawroty głowy oraz zaburzenia równowagi. Objawy te nasilały się od 3 tygodni. Pacjentka była w stanie dość dobrym, w pełnym kontakcie logiczno-słownym, zorientowana co do miejsca, czasu i własnej osoby. W wykonanym badaniu tomografii komputerowej głowy bez wzmocnienia kontrastowego nie wykazano odchyżeń od stanu prawidłowego.

Badanie neurologiczne. W trakcie hospitalizacji stwierdzono zaburzenia pamięci świeżej, spowolnienie psychoruchowe, dyzartrię, ataksję kończyn górnych i dolnych, obustronny dodatni odruch dłoniowo-bródkowy, a także chwiejną próbę Romberga.

Badanie okulistyczne. Przeprowadzono konsultację okulistyczną. W wywiadzie zabieg opasania gałki ocznej prawej z powodu odwarstwienia siatkówki (2015 r.), operacja usunięcia zaćmy oka prawego (2017 r.), zabieg YAG-kapsulotomii (dwa lata później). Pacjentka przechodziła regularne kontrole okulistyczne z uwagi na wysoką krótkowzroczność (–10 Dsph) oraz stwierdzoną dystrofię Fuchsa. Na ostatniej, w sierpniu zeszłego roku, odnotowano następującą ostrość wzroku: V OP = 5/25 cc –10 Dsph oraz V OL = 5/32 cc –10 Dsph. Ze względu na postępującą dystrofię Fuchsa zle-

cono wówczas stosowanie kropli z roztworem glicerolu 60% oraz zaproponowano kwalifikację do przeszczepu rogówki, do którego ostatecznie nie doszło.

W dniu konsultacji ostrość wzroku w obu oczach to ruch ręki przed okiem. Ciśnienie wewnątrzgałkowe obojga oczu, mierzone za pomocą tonometrii aplanacyjnej Goldmanna, wynosiło 17 mm Hg. Przeprowadzono pełne badanie okulistyczne z biomikroskopią pośrednią po uprzednim rozszerzeniu źrenic roztworem tropikamidu 1%. W oku prawym z odchyżeń od stanu prawidłowego odnotowano rogówkę o zmniejszonej przezierności, obrzękniętą w jej paracentralnie skroniowej części (ryc. 1A), zanik naczyńkowo-siatkówkowy wokół tarczy nerwu wzrokowego, obwodowo wał wgłobienia odpowiadający opasaniu. W badaniu oka lewego stwierdzono rogówkę lekko obrzękniętą w centrum, o nieznacznie obniżonej przezierności (ryc. 1B). Ponadto odnotowano soczewkę ze zmętnieniami w warstwach korowo-jądrowych oraz w warstwie podtorebkowej tylnej i zanik naczyńkowo-siatkówkowy wokół tarczy nerwu wzrokowego.

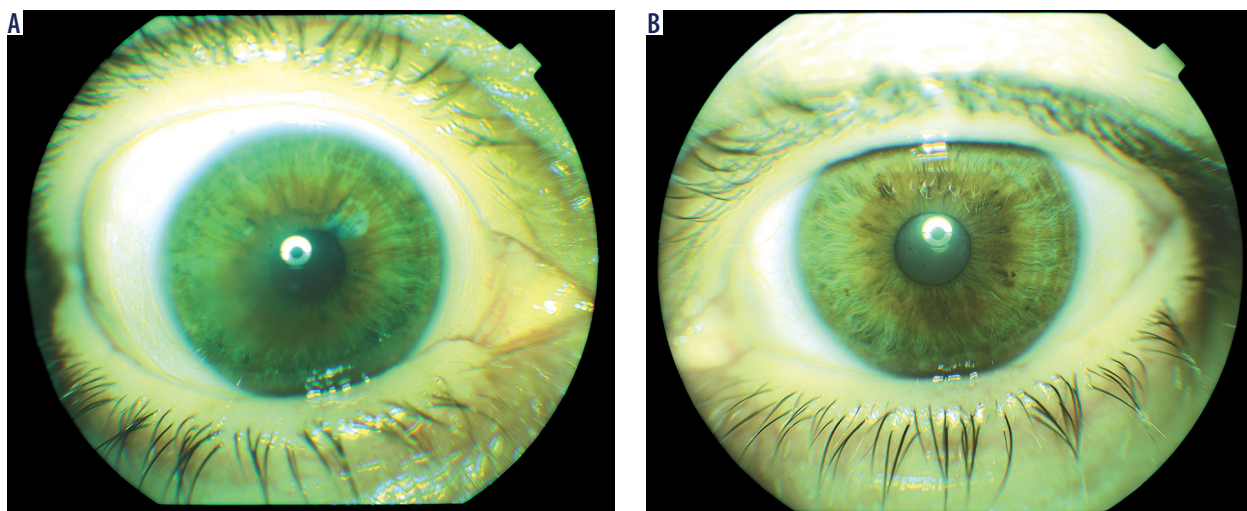
Swept-Source-OCT. W obrazie badania Swept-Source-OCT oka lewego stwierdzono prawidłowy kontur dołka oraz zmniejszenie grubości siatkówki ze ścięciem w warstwie nabłonka barwnikowego (ryc. 2).

Ze względu na brak fiksacji wykonanie badania Swept-Source-OCT oka prawego było niemożliwe.

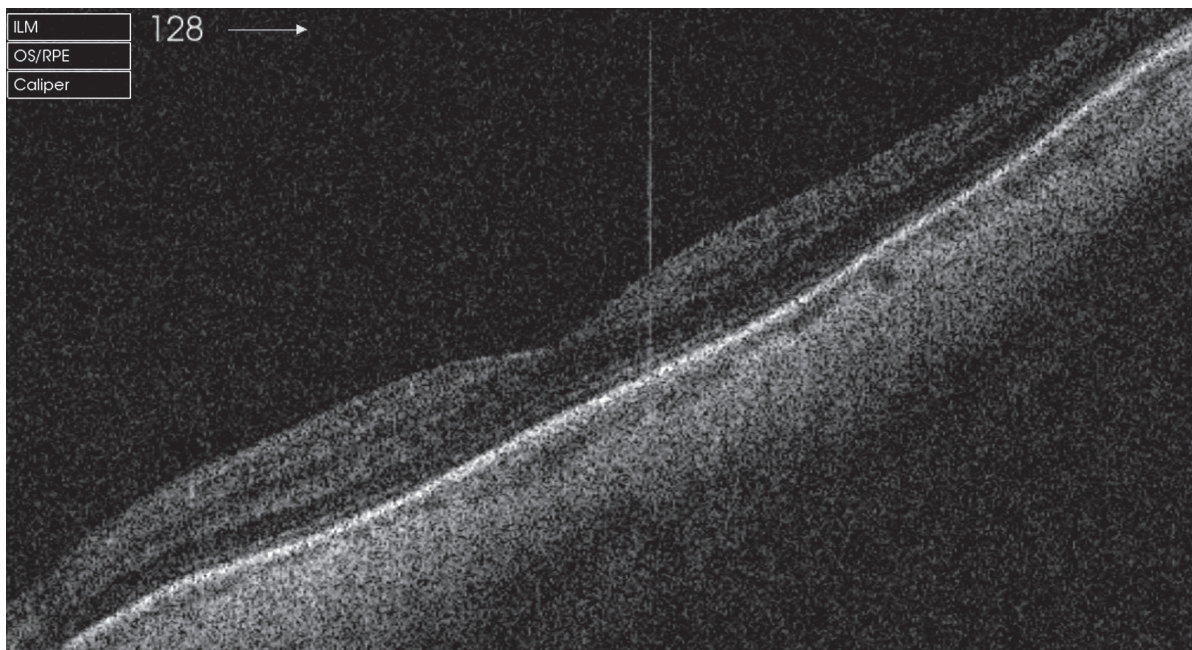
USG. Wykonano badanie USG i uzyskano wynik w granicach normy (ryc. 3).

Na podstawie przeprowadzonego badania stwierdzono brak związku pogorszenia widzenia ze stanem okulistycznym. Wysunięto podejrzenie zaburzeń widzenia pochodzenia ośrodkowego.

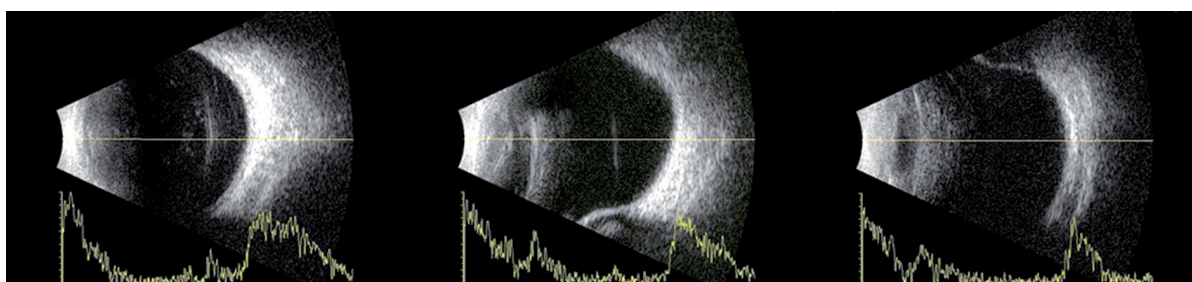
Badania obrazowe neurologiczne. Podczas hospitalizacji na oddziale neurologii wykonano dalsze badania obrazowe. W badaniu EEG zaobserwowano dominujące fale ostre trójfazowe o częstotliwości 3 Hz i wyższą amplitudę w podprzewodzeniach czołowych do 150 mV z opróżnieniem przednio-tylnym w granicach 100 ms (ryc. 4).



Rycina 1. Odcinek przedni oka prawego (A) i lewego (B) pacjentki z widoczną dystrofią Fuchsa



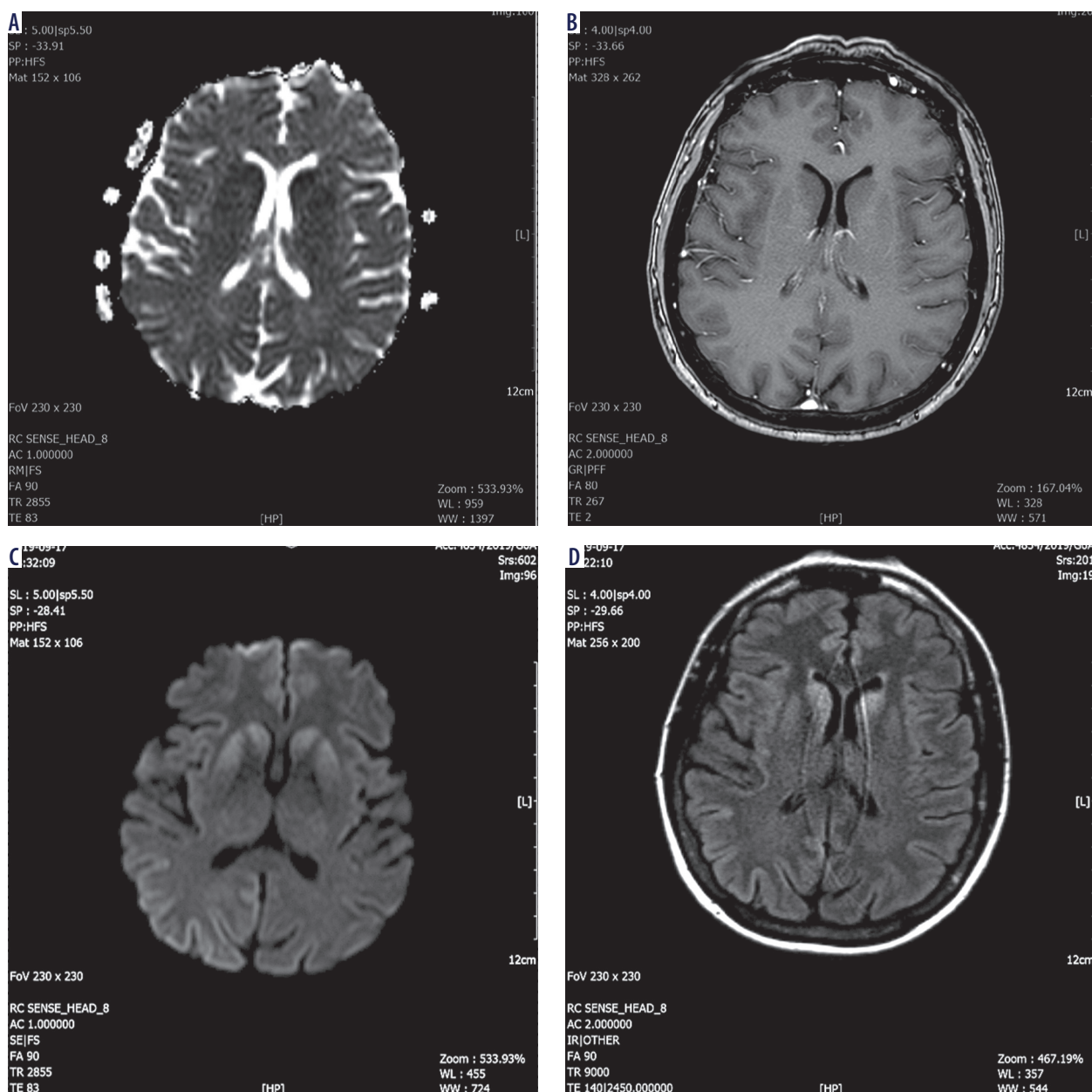
Rycina 2. Badanie Swept-Source-OCT plamki oka lewego – zmniejszenie grubości siatkówki ze ścięciem w warstwie nabłonka barwnikowego



Rycina 3. Wynik badania USG w projekcji B. Widoczny wał wgłębienia po opasaniu gałki ocznej, poza tym brak odchyżeń od stanu prawidłowego



Rycina 4. Dominujące fale ostre trójfazowe charakterystyczne dla encefalopatii toksyczno-metabolicznej uwidocznione w zapisie EEG



Rycina 5. Obraz badania MR głowy pacjentki ze sporadyczną postacią choroby Creutzfeldta-Jakoba w mapie ADC (A), projekcji T1 (B), obrazowaniu DWI (C), sekwencji FLAIR (D). Symetryczne podwyższenie sygnału w jądrach podkorowych

W badaniu MR głowy stwierdzono cechy uszkodzenia jąder podstawnych. W zakresie obu jąder ogoniastych i w mniejszym stopniu soczewkowatych widoczny był symetrycznie wysoki sygnał w obrazach T1- i T2-zależnych oraz w sekwencji FLAIR, a także DWI bez wzmocnienia kontrastowego (ryc. 5A–D).

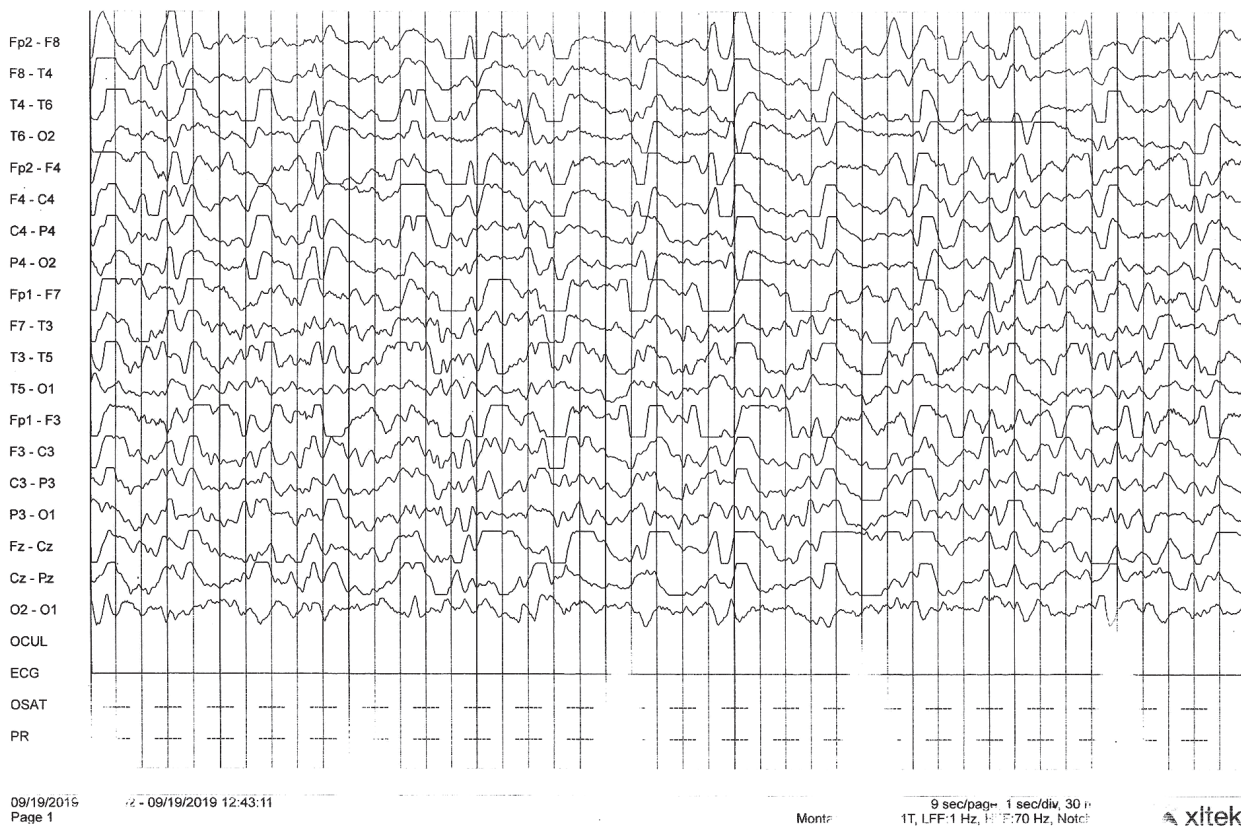
Pięć dni później powtórzono badanie EEG, rejestrując co 1–1,5 s okresowe wyładowania kompleksów fal ostrych (*periodic sharp wave complexes* – PSWC) w odprowadzeniach po prawej stronie. Aktywność podstawowa składała się z fal o częstotliwości 6 Hz (ryc. 6).

Na podstawie wszystkich powyższych wyników wysunięto podejrzenie CJD.

Badania laboratoryjne. Wykonano punkcję lędźwiową w celu pobrania płynu mózgowo-rdzeniowego. Wykazano

obecność białka 14-3-3. Całość obrazu klinicznego oraz wyniki badań dodatkowych zgodnie z kryteriami diagnostycznymi wskazały na prawdopodobne rozpoznanie CJD.

Po 2-tygodniowej hospitalizacji pacjentkę wypisano w stanie ogólnym średnim z zaleceniami dalszej opieki w poradni neurologicznej oraz skierowano ją na oddział medycyny paliatywnej. Trzy dni później pacjentka ponownie została przyjęta na oddział neurologiczny z powodu pogorszenia kontaktu słowno-logicznego, zaburzeń połykania oraz niezdolności ruchowej. W badaniu stwierdzono: otępienie, niedowidzenie, mutyzm akinytyczny, dysfagię, ataksję czterokończynową, obustronny odruch dłoniowo-bródkowy, a także ślepotę. Pacjentce założono sondę, którą dzień później sama usunęła. W czasie hospitalizacji kontakt logiczno-słowny z chorą stopniowo się pogarszał aż do utraty kontaktu logicznego, wy-



Rycina 6. Kontrolne badanie EEG. Utrzymujące się okresowe wyładowania fal ostrych (PSWCs)

dawania pojedynczych słów, dźwięków, pojawienia się cech zespołu pozapiramidowego. Po kolejnych 10 dniach pacjentkę w stanie ogólnym średnim wypisano ze szpitala i przeniesiono na oddział medycyny paliatywnej. Po dwóch tygodniach kobieta zmarła.

DYSKUSJA

W pracy przedstawiono przypadek pacjentki z postacią sporadyczną choroby Creutzfeldta-Jakoba ze ślepotą korową. Jednostka ta została pierwszy raz opisana w 1929 r. przez niemieckiego neurologa Adolfa Heidenhaina. Ze względu na bardzo niski współczynnik chorobowości, niespecyficzne objawy i gwałtowny przebieg postawienie szybkiej i trafnej diagnozy może stanowić problem dla okulisty. Mimo że mogą występować różne nieswoiste objawy okulistyczne, najczęściej mamy do czynienia ze znacznym, nagłym pogorszeniem widzenia. W związku z brakiem towarzyszących uchwytynych odstępstw od normy w badaniu okulistycznym, a także szybką progresją choroby okulista powinien wysunąć podejrzenie ośrodkowego pochodzenia objawów zgłaszanych przez pacjenta. Wówczas konieczna jest współpraca z neurologiem, a niekiedy również z psychiatrą.

W diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę choroby neurodegeneracyjne, takie jak choroba Alzheimera, choroba Picka, zwyrodnienie korowo-podstawne, postępujące porażenie nadjądrowe, otępienie z ciałami Lewy'ego, a także przyczyny naczyniowe, jatrogenne, autoimmunologiczne, nowotworowe, metaboliczne oraz infekcyjne. Dla wszystkich

tych jednostek charakterystyczne są zaburzenia poznawcze. Niezbędne jest wykonanie badań dodatkowych.

Rozpoznanie przyżyciowe choroby Creutzfeldta-Jakoba wg kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) ustala się na podstawie postępujących objawów otępiennych wraz z nietypowymi objawami wzrokowymi, uzupełnionymi o neuroobrazowanie [12]. Wynik badania MR głowy może być początkowo prawidłowy, jednak w czasach u 80% chorych ujawniają się charakterystyczne objawy hiperintensywne w sekwencji DWI i FLAIR. Okresowe wyładowania kompleksów fal ostrych (PSWCs) w EEG lub potwierdzenie obecności białka 14-3-3 oraz białka tau w płynie mózgowo-rdzeniowym mogą sugerować rozpoznanie, ale nie są patognomoniczne dla sCJD. Zapis EEG z PSWCs może być również zarejestrowany w chorobie Alzheimera i otępieniu z ciałami Lewy'ego. Ponadto PSWCs mogą się pojawić w każdym okresie choroby i niekoniecznie są obecne od początku wystąpienia objawów. Pewna diagnoza jest możliwa jedynie w badaniu sekcyjnym.

W opisywanym przypadku pacjentka spełniła kryteria diagnostyczne prawdopodobnej sCJD (objawy neurologiczne, obecność białka 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym, obecne od początku trójfazowe kompleksy fal ostrych w EEG oraz czas trwania objawów krótszy niż 2 lata). Na podstawie badań laboratoryjnych wykluczono czynnik infekcyjny, ponadto wyniki markerów nowotworowych były ujemne.

Etiologia postaci sporadycznej CJD pozostaje nieznaną. Pomimo postępującej dystrofii Fuchsa pacjentka nie docze-

kała zabiegu przeszczepu rogówki, co wyklucza przyczynę jatrogeną. Należy jednak pamiętać o możliwości transmisji prionów w wyniku przeszczepu zakażonej tkanki, jak również poprzez same narzędzia chirurgiczne.

Orrù i wsp. opisali 11 pacjentów po przeszczepie rogówki od dawców chorych na sCJD [13]. W badaniach immunohistochemicznych *post mortem* biorców wykryto kumulację prionów w naczyniówce, twardówce, rogówce, nerwie wzrokowym, ciele szklistym, soczewce, mięśniach zewnątrzgałkowych oraz siatkówce – w warstwie spłotowatej wewnętrznej i zewnętrznej. Co zaskakujące, najwyższy poziom prionów odnotowano nie w przeszczepionej rogówce, ale w nerwie wzrokowym i siatkówce u wszystkich badanych pacjentów. Jest to szczególnie istotne ze względu na możliwość pośmiertnego przebadania tkanek pod kątem zakażenia w celu kwalifikacji dawcy do późniejszego przeszczepu.

Od momentu pierwszej hospitalizacji opisywana pacjentka żyła zaledwie 6 tygodni. Potwierdza to niezwykle agresywny

przebieg postaci Heidenhaina. Zgodnie z danymi literaturowymi czas przeżycia nie zależy od wieku, w którym stwierdzono chorobę [14, 15]. Wynosi on średnio 5,7 miesiąca w chorobie Heidenhaina oraz 7,5 miesiąca w postaci sporadycznej.

Dotychczas nie ma skutecznej metody leczenia, jak również wielu badań klinicznych na ten temat.

WNIOSKI

U pacjentów z zaburzeniami ze strony narządu wzroku o nieznanej przyczynie przy wykluczeniu podłoża okulistycznego w diagnostyce różnicowej należy wziąć pod uwagę sporadyczną chorobę Creutzfeldta-Jakoba. W postawieniu diagnozy poza obrazem klinicznym główną rolę odgrywają badania MR, EEG oraz obecność białka 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym.

OŚWIADCZENIE

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

1. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216: 136-144.
2. Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B i wsp. Creutzfeldt-Jakob disease in Germany: a prospective 12-year surveillance. *Brain* 2007; 130: 1350-1359.
3. Ladogana A, Puopolo M, Croes EA i wsp. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia and Canada. *Neurology* 2005; 64: 1586-1591.
4. Takada LT, Geschwind MD. Prion diseases. *Semin Neurol* 2013; 33: 348-356.
5. Brown P, Brandel JP, Preece M, Sato T. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: the waning of an era. *Neurology* 2006; 67: 389-393.
6. National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Diagnostic Criteria. National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance 2010. <http://www.cjd.ed.ac.uk>
7. Ciepierski WM, Adamczyk-Sowa M, Męcik Kronenberg T, Wierzbicki K. Diagnostics of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease – literature review. *Wiad Lek* 2019; 72: 1995-2004.
8. Atarashi R, Satoh K, Sano K i wsp. Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. *Nat Med* 2011; 17: 175-178.
9. Cooper SA, Murray KL, Heath CA i wsp. Isolated visual symptoms at onset in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: the clinical phenotype of the "Heidenhain variant". *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 1341-1342.
10. Baiardi S, Capellari S, Ladogana A i wsp. Revisiting the Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease: evidence for prion type variability influencing clinical course and laboratory findings. *J Alzheimers Dis* 2015; 50: 465-476.
11. Kropp S, Schulz-Schaeffer WJ, Finkenstaedt M i wsp. The Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 55-61.
12. Report of a WHO consultation on global surveillance, diagnosis and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies. Geneva, Switzerland, 9-11 February 1998. WHO/EMC/ZDI/98.9. *WHO Weekly Epidemiological Record* 1998; 73: 361-372.
13. Orru CD, Soldau K, Cordano C i wsp. Prion seeds distribute throughout the eyes of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients. *mBio* 2018; 9.
14. Tanev KS, Yilma M. An unusually presenting case of sCJD – the VV1 subtype1. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111: 282-291.
15. Lin CJ, Chen L, Chen P, Chen SJ. A case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with unusually long survival: correlation with clinical features, electroencephalogram, and brain magnetic resonance imaging. *Int J Gerontol* 2012; 6: 292-294.