

Человек, который шесть раз менял очки. Описание клинического случая пациента с болезнью Крейтцфельдта–Якоба (вариант Хайденхайна)

А. Тирувур, Ф. Хазина, Р. Рамеш, С. Шанмугам, Д. Адвахани

Институт науки высшего образования Шри Рамачандры, Порур, Ченнаи, Индия

Аннотация

Болезнь Крейтцфельдта–Якоба (БКЯ) представляет собой редкое и быстро прогрессирующее заболевание. Пациент 54 лет, профессор, впервые обратился за медицинской помощью по поводу постепенно прогрессирующего ухудшения зрения. Данные визуализации позволили предположить наличие постинфекционного энцефалита, однако симптомы усиливались, появились нарушения координации, атаксия и снижение когнитивных функций. При повторной МРТ были выявлены признаки БКЯ, что также подтверждали данные клинического и электрофизиологического обследований. Несмотря на то что определение уровня белков 14-3-3 в спинномозговой жидкости не позволило прийти к однозначным выводам, возникло серьёзное подозрение на наличие у пациента БКЯ, вариант Хайденхайна. Быстро прогрессирующие изолированные зрительные симптомы, атаксия и деменция подкрепляют это предположение. В установлении такого диагноза важнейшую роль играют результаты клинического обследования, нейровизуализации и электроэнцефалографии.

Ключевые слова: болезнь Крейтцфельдта–Якоба; вариант Хайденхайна

Этическое утверждение. Исследование проводилось при наличии информированного согласия законных представителей пациента.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешних источников финансирования при проведении исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Адрес для корреспонденции: 600061, India, Chennai, Voltas colony main road Nanganallur, 1. Sri Ramachandra Institute of Higher Education and Research. E-mail: rithvy@gmail.com. Ramesh R.

Для цитирования: Тирувур А., Хазина Ф., Рамеш Р., Шанмугам С., Адвахани Д. Человек, который шесть раз менял очки. Описание клинического случая пациента с болезнью Крейтцфельдта–Якоба (вариант Хайденхайна). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2024;18(2):95–99.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.977>

Поступила 11.04.2023 / Принята в печать 28.12.2023 / Опубликовано 25.06.2024

A Man Who Changed Six Spectacles: a Case of Heidenhain Variant of the Creutzfeldt–Jakob Disease

Ishwarya Thiruvuru, Philo Hazeena, Rithvik Ramesh, Sundar Shanmugam, Deepa Avadhani

Sri Ramachandra Institute of Higher Education and Research, Porur, Chennai, India

Abstract

Creutzfeldt–Jakob Disease (CJD) is a rare and rapidly progressive condition. A 54-year-old professor initially presented with insidious, progressive visual symptoms. Imaging suggested post-infectious encephalitis, but symptoms progressed to ataxia, coordination difficulties, and cognitive decline. Repeat MRI revealed findings consistent with CJD, supported by clinical and electrophysiological evidence. Though 14-3-3 protein in CSF was inconclusive, Heidenhain variant CJD was strongly suspected. Isolated visual symptoms progressing rapidly alongside ataxia and dementia prompt suspicion of this variant. Clinical examination, neuroimaging, and EEG play crucial roles in the diagnosis.

Keywords: Creutzfeldt–Jakob disease; Heidenhain variant

Ethics approval. The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of the patient.

Source of funding. This study was not supported by any external sources of funding.

Conflict of interest. The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For correspondence: 1 Voltas colony main road Nanganallur, Chennai, India, 600061. Sri Ramachandra Institute of Higher Education and Research. E-mail: rithvy@gmail.com. Dr Rithvik Ramesh.

For citation: Thiruvuru I., Hazeena P., Ramesh R., Shanmugam S., Avadhani D. A man who changed six spectacles: a case of Heidenhain variant of the Creutzfeldt–Jakob disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2024;18(2):95–99.

DOI: <https://doi.org/10.17816/ACEN.977>

Received 11.04.2023 / Accepted 28.12.2023 / Published 25.06.2024

Введение

Болезнь Крейтцфельдта–Якоба (БКЯ) представляет собой приводящее к гибели нейродегенеративное заболевание, которое, как правило, характеризуется стремительно развивающейся деменцией, сопровождающейся другими неврологическими и офтальмологическими симптомами [1]. Вариант Хейденхайна – это особая клиническая картина спорадической БКЯ, для которой характерны изолированные зрительные нарушения на начальной стадии заболевания, что соответствует раннему поражению прионами коры затылочной доли головного мозга. Изолированные зрительные симптомы могут развиваться в течение несколько недель, затрудняя своевременную постановку диагноза [1]. Мы приводим описание клинического случая пациента 54 лет с прогрессирующим ухудшением зрения, за которым последовало развитие неврологических симптомов. После обследования пациенту был поставлен диагноз: БКЯ, вариант Хейденхайна.

Описание клинического случая

Пациент, 54 года, род занятий – профессор. За 4 мес до поступления в клинику заметил постепенно нарастающее нарушение зрения. Пациент впервые обратил на это внимание во время составления и исправления контрольных работ. Оно представляло собой нечёткость зрения по всему полю зрения без его ограничения, слепых пятен, вспышек, головной боли или боли в глазах, нарушений распознавания форм и предметов. Отсутствовали диплопия, зрительные галлюцинации, искажения изображения, нарушения восприятия глубины или восприятия движения/устойчивости изображений. Пациент обратился за консультацией к офтальмологу, который выписал ему очки. Однако зрительные симптомы сохранялись и продолжали постепенно прогрессировать в течение следующих 2 мес, вследствие чего пациенту пришлось менять очки по крайней мере 6 раз. За 1 мес до поступления в клинику, после того как пациент перенес лихорадку денге, выраженность симптомов усилилась. За 1 нед до поступления пациент стал медленнее передвигаться, появилась неустойчивость при опоре на правую руку. У пациента не было лихорадки, судорог, рвоты, ригидности мышц затылка, сенсорных или вегетативных симптомов.

Данные осмотра при поступлении: пациент – внимательный, хорошо одетый и ухоженный, умеренно тревожный мужчина; оценка когнитивного статуса по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA) – 29 баллов. Максимальная острота зрения с коррекцией составила 20/60 для обоих глаз с непостоянной гемианопсией справа. Движения глазных яблок, состояние зрачка и глазного дна не изменены. Во время обследования также установлены макропсия. При оценке двигательной системы выявлены асимметричные (справа > слева) симптомы поражения мозжечка и брадикинезия лёгкой степени. Тандемная ходьба затруднена, мышечная сила в норме. Результаты других неврологических тестов и физического обследования – без отклонений.

Результаты стандартных лабораторных тестов, включая общий анализ крови, оценку функции почек, печени, щитовидной железы, гликемию и электролиты, в норме. При магнитно-резонансной томографии (МРТ; рис. 1, А–С) головного мозга в режиме T2–FLAIR выявлены гиперинтенсивные гиральные очаги с соответствующим ограничением диффузии в режиме диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) в коре теменно-затылочной области левого полушария вдоль серпа. Признаков патологического накопления контраста не было. Изменений на МР-ангиографии нет. Гиральный паттерн поражения в сочетании с постепенным нарастанием симптомов позволил предположить наличие энцефалита. Анализ спинномозговой жидкости (СМЖ): клетки отсутствуют, уровень белка в норме. Тесты на наличие инфекций и иммунный ответ как в СМЖ, так и в сыворотке крови не выявили патологии. Учитывая недавно перенесённую пациентом лихорадку денге, рассматривалась вероятность постинфекционного энцефалита, и пациент получил пульс-терапию высокими дозами кортикостероидов.

Состояние пациента продолжало ухудшаться, появились новые зрительные симптомы: макропсия и агнозия, а также усиление выраженности нарушений координации. У пациента стали отмечаться нарушения памяти, вплоть до невозможности вспомнить имя жены или сведения о своём образовании. При неврологическом обследовании когнитивный статус по MoCA составил 8/30, отмечалось существенное усиление выраженности брадикинезии и мозжечковых симптомов. Интервал между двумя тестами

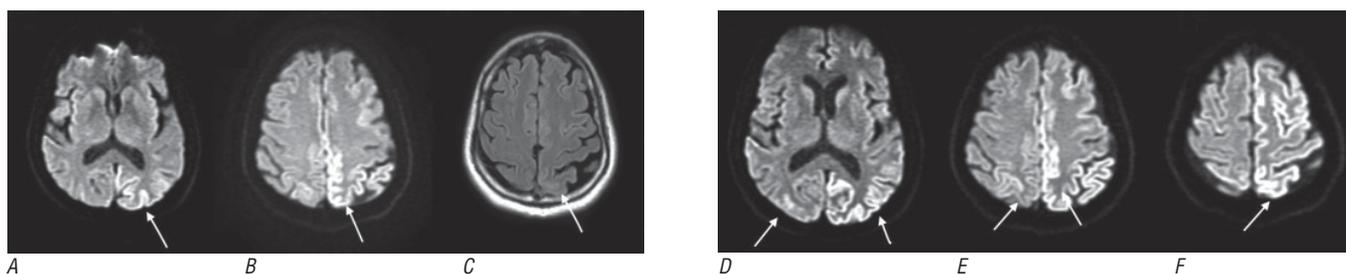


Рис. 1. На ДВИ головного мозга в аксиальной проекции (A, B), полученных при первичном поступлении пациента, выявлено ограничение диффузии по гиральному типу преимущественно в левой теменной-затылочной области (стрелки).

C – очаги гиперинтенсивного сигнала в режиме T2–FLAIR в соответствующих областях; D–F – серия ДВИ головного мозга в аксиальной проекции, полученных при повторной МРТ при следующем поступлении пациента. Наблюдается усиление ограничения диффузии по гиральному типу с вовлечением контралатерального полушария и верхних отделов лобно-теменной области, периоландическая кора не поражена.

Fig. 1. Brain MRI (axial section, diffusion-weighted images; A, B) performed during the initial admission shows left occipito-parietal and parafalcine gyri form diffusion restriction (arrows).

C – T2 FLAIR hyperintensity in the corresponding areas; D–F – subsequent brain MRI (diffusion-weighted sequences, axial section) done during the next admission show an increase of the gyriform diffusion restriction to involve the contralateral hemisphere and high frontoparietal region, sparing the perirolandic cortex.

МоСА составил менее 3 нед. При повторной МРТ головного мозга выявлено увеличение выраженности ограничения диффузии в гиральных очагах в режиме ДВИ, соответствующих очагам гиперинтенсивного сигнала в режиме T2-FLAIR в височной доле обоих полушарий и в теменно-затылочной области левого полушария, за исключением периоландических областей; признаков патологического накопления контраста не было (рис. 1, D–F).

Быстро прогрессирующее снижение когнитивных функций, нарушения зрения и функции мозжечка в дебюте заболевания, а также данные визуализации дали основания предположить наличие у пациента БКЯ, вариант Хейденхайна. На ЭЭГ выявлены повторяющиеся с короткими интервалами периодические разряды трифазной морфологии и замедление фоновой активности (рис. 2).

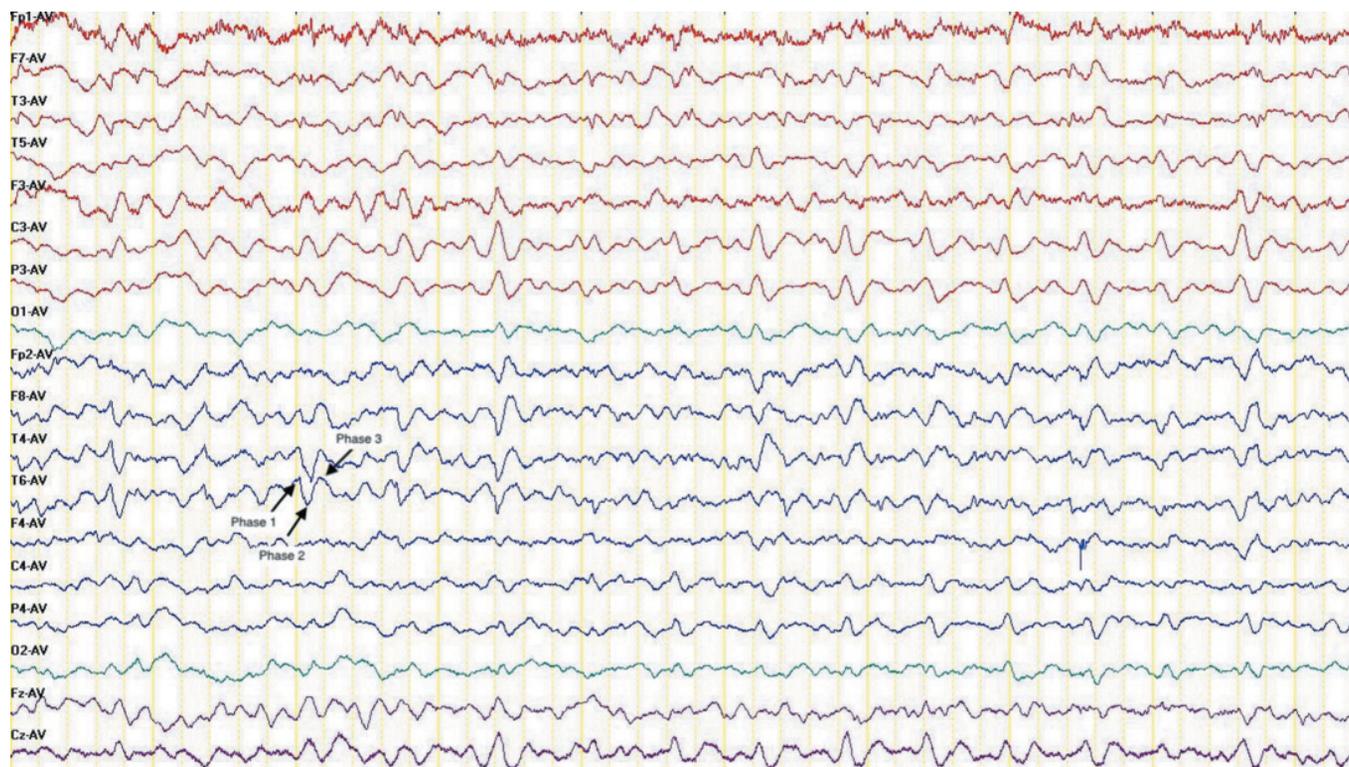


Рис. 2. ЭЭГ пациента, усреднённый монтаж. Видны интермиттирующие пробеги коротких периодических разрядов трифазной морфологии (стрелки).

Fig. 2. Electroencephalogram recording of the patient in the average montage shows intermittent runs of short interval periodic triphasic discharges (arrows).

Для подтверждения диагноза БКЯ используются тест RT-QuIC и определение уровня белка 14-3-3 в СМЖ. Результаты последнего анализа находились в верхней части диапазона нормальных значений; мы объясняем это тем, что анализ проводили на ранних стадиях заболевания. Кроме того, белок 14-3-3 является относительно неспецифичным маркером, и повышение его уровня может указывать на широкий спектр неврологических заболеваний. Тест RT-QuIC не проводился в связи с организационными сложностями. Близких пациента проинформировали о прогнозе заболевания, и пациент начал получать поддерживающую терапию. Через 1 мес после выписки информацию о состоянии пациента получили по телефону: к тому времени он был полностью прикован к постели и утратил способность говорить.

Обсуждение

БКЯ – редкое нейродегенеративное заболевание, вызываемое белковыми инфекционными частицами – прионами, которое приводит к развитию спонгиозной энцефалопатии. Заболеваемость составляет 1 случай на 1 млн населения в год [1]. Вариант Хейденхайна БКЯ представляет собой форму спорадической БКЯ. Для начальной стадии этого заболевания характерны зрительные симптомы. Из-за низкой распространённости заболевания и отсутствия контролируемых клинических исследований большинство работ, посвящённых варианту Хейденхайна БКЯ, представлены эпидемиологическими исследованиями, обзорами и описаниями клинических случаев [2]. Офтальмологические проявления данного заболевания могут возникать за несколько недель или месяцев до дебюта других симптомов. В ретроспективной серии клинических случаев подробно описано, что наиболее частыми начальными симптомами были нечёткость зрения и диплопия. Офтальмологические проявления варианта Хейденхайна БКЯ включают [2, 3]:

1. Объективные симптомы со стороны глаз:
 - снижение остроты зрения;
 - снижение реакции зрачков на свет;
 - отсутствие оптокинетического рефлекса;
 - отсутствие реакции моргания в ответ на визуальную угрозу;
 - спазм фиксации;
 - бледный диск зрительного нерва;
 - нормальные результаты офтальмоскопии и биомикроскопии;
 - нарушение цветового зрения;
 - ограничение поля зрения;
 - нистагм;
 - надъядерный паралич;
 - окулярный диппинг;
 - нарушения саккад;
 - нарушение конвергенции;
 - нарушения движений век;
 - гомонимную гемианопсию с поражением области жёлтого пятна или без него.

2. Субъективные симптомы со стороны глаз:
 - снижение остроты зрения;
 - корковая слепота;
 - нечёткость зрения;
 - палинопсия;
 - осциллопсия;
 - диплопия;
 - зрительные галлюцинации;
 - искажение изображений;
 - нарушение восприятия глубины;
 - симултагнозия;
 - анозогнозия;
 - оптико-пространственная агнозия;
 - полная потеря зрения;
 - туннельное зрение.

Диагностировать БКЯ на ранних стадиях довольно сложно, поскольку клиническая картина может не полностью соответствовать клиническим критериям, которые включают деменцию, нарушения функции мозжечка и паркинсонизм. При этом зрительные симптомы указывают на поражение затылочной доли, отвечающей за зрительно-пространственное восприятие. Таким образом, этот диагноз обычно устанавливается на основании дополнительных исследований – ЭЭГ и МРТ головного мозга. В серии клинических случаев варианта Хейденхайна БКЯ наиболее чувствительным методом диагностики оказалась ЭЭГ, позволяющая выявить периодические разряды трифазной морфологии – как генерализованных, так и с заднепроекционным преобладанием [4].

К другим методам диагностики относятся определение в СМЖ уровня белка 14-3-3 и тест RT-QuIC. Человеческие белки семейства 14-3-3 представляют собой нормальные белки нейронов и других клеток головного мозга. Они участвуют в модуляции сигнальных путей и высвобождаются в СМЖ при неспецифическом, быстром и обширном разрушении тканей головного мозга. Считается, что гамма-изоформа белка 14-3-3 в качестве диагностического маркера БКЯ обладает чувствительностью в диапазоне 85–95% и специфичностью 40–100%. Кроме того, тест на белок 14-3-3 не является чувствительным при других видах прионных болезней [5]. Вероятно, умеренная чувствительность при слабой специфичности объясняется повышением уровня этого маркера при различных неврологических заболеваниях [5]. В настоящее время эффективные методы лечения прионных болезней отсутствуют.

Заключение

Описанный клинический случай демонстрирует, насколько важно учитывать возможность наличия редкого заболевания – варианта Хейденхайна БКЯ – у пациентов с быстро прогрессирующими нарушениями зрения. Своевременное распознавание этой болезни позволяет избежать дополнительного обследования пациента и избыточной нагрузки на его близких, а также вовремя приступить к оказанию больному паллиативной помощи.

Список источников / References

1. Kropp S., Schulz-Schaeffer W.J., Finkenstaedt M. et al. The Heidenhain variant of Creutzfeldt–Jakob disease. *Arch. Neurol.* 1999;56(1):55–61. DOI: 10.1001/archneur.56.1.55.
2. Cooper S.A., Murray K.L., Heath C.A. et al. Isolated visual symptoms at onset in sporadic Creutzfeldt–Jakob disease: the clinical phenotype of the “Heidenhain variant”. *Br. J. Ophthalmol.* 2005;89(10):1341–1342. DOI: 10.1136/bjo.2005.074856
3. Cornelius J.R., Boes C.J., Ghearing G. et al. Visual symptoms in the Heidenhain variant of Creutzfeldt–Jakob disease. *J. Neuroimaging.* 2009;19(3):283–287. DOI: 10.1111/j.1552-6569.2008.00294.x

4. Keyrouz S.G., Labib B.T., Sethi R. MRI and EEG findings in Heidenhain variant of Creutzfeldt–Jakob disease. *Neurology.* 2006;67(2):333. DOI: 10.1212/01.wnl.0000208487.18608.41
5. Geschwind M.D., Martindale J., Miller D. et al. Challenging the clinical utility of the 14-3-3 protein for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Arch. Neurol.* 2003;60(6):813–816. DOI: 10.1001/archneur.60.6.813

Информация об авторах

Айшварья Тирувур – врач, старший ординатор отделения неврологии Института науки высшего образования Шри Рамачандры, Порур, Ченнаи, Индия, <https://orcid.org/0009-0003-7261-5151>

Фило Хазина – врач-невролог, доцент отделения неврологии Института науки высшего образования Шри Рамачандры, Ченнаи, Индия, <https://orcid.org/0000-0001-6221-431X>

Ритвик Рамеш – врач-невролог, доцент отделения неврологии Института науки высшего образования Шри Рамачандры, Ченнаи, Индия, <https://orcid.org/0000-0002-4142-637X>

Сундар Шанмугам – врач-невролог, профессор, заведующий отделением неврологии Института науки высшего образования Шри Рамачандры, Ченнаи, Индия, <https://orcid.org/0000-0002-6580-9017>

Дипа Адвахани – врач-невролог, доцент отделения неврологии Института науки высшего образования Шри Рамачандры, Ченнаи, Индия, <https://orcid.org/0009-0004-0991-9563>

Вклад авторов: *Тирувур А.* – курация данных, формальный анализ, подготовка первоначального варианта рукописи, визуализация; *Хазина Ф.* – концептуализация, методология, валидация, анализ и редактирование рукописи; *Рамеш Р.* – концептуализация, методология, валидация, визуализация, анализ и редактирование рукописи; *Шанмугам С.* – валидация, анализ и редактирование рукописи; *Адвахани Д.* – валидация, анализ и редактирование рукописи.

Information about the authors

Ishwarya Thiruvuru – MD, senior resident, Department of neurology, Sri Ramachandra Institute of Higher Education and Research, Porur, Chennai, India, <https://orcid.org/0009-0003-7261-5151>

Philo Hazeena – MD (DM Neuro), associate professor, Department of neurology, Sri Ramachandra Institute of Higher Education and Research, Chennai, Tamilnadu, India, <https://orcid.org/0000-0001-6221-431X>

Rithvik Ramesh – MD (DM Neuro), assistant professor, Department of neurology, Sri Ramachandra Institute of Higher Education and Research, Porur, Chennai, India, <https://orcid.org/0000-0002-4142-637X>

Sundar Shanmugam – MD (DM Neuro), Professor, Head, Department of neurology, Sri Ramachandra Institute of Higher Education and Research, Porur, Chennai, India, <https://orcid.org/0000-0002-6580-9017>

Deepa Avadhani – MD (DM Neuro), Assistant professor, Department of neurology, Sri Ramachandra Institute of Higher Education and Research, Porur, Chennai, India, <https://orcid.org/0009-0004-0991-9563>

Author contributions: *Ishwarya T.* – data curation, formal analysis, original draft preparation, visualization; *Philo H.* – conceptualization, methodology, validation, review and editing of the manuscript; *Rithvik R.* – conceptualization, methodology, validation, visualization, review and editing of the manuscript; *Sundar Sh.* – validation, review and editing of the manuscript; *Deepa A.* – validation, review and editing of the manuscript.