

Aspekty kliniczne chorób prionowych

Clinical aspects of prion diseases

National CJD Research & Surveillance Unit, University of Edinburgh, Western General Hospital, Edinburgh, Wielka Brytania

Adres do korespondencji: National Creutzfeldt-Jakob Disease Research & Surveillance Unit, Bryan Matthews Building,

Western General Hospital, Edinburgh EH4 2XU, UK

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Choroby prionowe człowieka dzielą się na trzy duże grupy: idiopatyczne, genetycznie uwarunkowane i nabyte. Wszystkie grupy charakteryzują się obecnością postępującej encefalopatii (zwykle z zaznaczonym otępieniem), zawsze śmiertelnej (nie ma obecnie udowodnionego efektywnego leczenia). Definitywne rozpoznanie opiera się na badaniu neuropatologicznym tkanek mózgu, które zwykle przeprowadza się w wyniku autopsji, niemniej istnieją rzadkie wskazania do wykonania biopsji mózgu. Istnieją znaczące różnice w obrazie klinicznym, zarówno pomiędzy tymi grupami, jak i w ich obrębie, jednak wszystkie są postępującymi, śmiertelnymi chorobami mózgu, przebiegającymi z otępieniem, ataksją mózdkową i ruchami mimowolnymi jako szczególnie zaznaczonymi cechami. Definitywne rozpoznanie wymaga badania neuropatologicznego tkanek mózgu. Istnieją jednak ustalone kryteria kliniczne oraz badania wspierające, obejmujące EEG, MRI i analizę płynu mózgowo-rdzeniowego, które pomagają w wykluczeniu lub potwierdzeniu przypuszczenia choroby prionowej. Dla wariantu CJD dodatkowym testem diagnostycznym jest biopsja migdałków, a w przypadku chorób genetycznych istnieje możliwość testowania krwi, celem wykrycia mutacji genu *PRNP*. Najczęstszą chorobą prionową jest sporadyczna postać choroby Creutzfeldta-Jakoba (sCJD) o nieznannej etiologii.

Słowa kluczowe: choroby prionowe, klinika chorób prionowych, choroba Creutzfeldta-Jakoba, wariant CJD, jatrogena choroba Creutzfeldta-Jakoba

Summary

Human prion disease is divided into three broad classes: idiopathic, genetic and acquired, reflecting different causation with resulting variations in clinical and neuropathological features. There are significant differences in clinical presentation both between and within these three groups, but all are progressive, fatal brain diseases with dementia, cerebellar ataxia and involuntary movements being particularly prominent features. Absolutely definite diagnosis requires neuropathological analysis of brain tissue (via cerebral biopsy in life or at autopsy) but there are established clinical diagnostic criteria and a variety of supportive investigations including abnormalities in the EEG, cerebral MRI, *PRNP* genetic analysis and CSF protein analysis. The precise results of these supportive investigations and their diagnostic utility vary somewhat depending on the type of prion disease. For example, EEG periodic discharges are a characteristic finding in sporadic but not variant CJD, for variant CJD, tonsil biopsy is an additional test and, in genetic prion disease, blood testing is possible for pathogenic *PRNP* mutations.

Key words: prion diseases, clinical aspects of prion diseases, Creutzfeldt-Jakob disease, variant Creutzfeldt-Jakob disease, iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease

WSTĘP

Choroby prionowe człowieka dzielą się na trzy duże grupy, które zostały wyróżnione ze względu na przyczynę: idiopatyczne, genetyczne i nabyte (tabela 1). To – raczej heterogenne – pogrupowanie jest ujednolicone ze względu na wspólne cechy neuropatologiczne, podstawy molekularne i potencjalną pasażowość. Wszystkie grupy charakteryzują się obecnością postępującej encefalopatii (zwykle z zaznaczonym otępieniem), zawsze śmiertelnej (nie ma obecnie udowodnionego efektywnego leczenia). Definitywne rozpoznanie opiera się na badaniu neuropatologicznym tkanek mózgu, które zwykle odbywa się w wyniku autopsji, niemniej istnieją rzadkie wskazania do wykonania biopsji mózgu. Z tego względu opracowano wystandaryzowane kliniczne kryteria diagnostyczne, które mają zastosowanie w międzynarodowym nadzorze i badaniach naukowych, są także zaadaptowane przez WHO⁽¹⁾. W zależności od danego przypadku w diagnostyce stosuje się takie testy, jak: MRI mózgu, EEG, badanie białek płynu mózgowo-rdzeniowego (PMR), biopsja migdałka (w wariantach CJD) i testowanie genetyczne *PRNP*. W chorobach tych nie stwierdza się obecności nieprawidłowych nieneurologicznych ani hematologicznych objawów, a testy biochemiczne krwi są zwykle prawidłowe. Typowy PMR jest bezkomórkowy, ma prawidłowy poziom cukru, niekiedy obserwuje się nadmiar leukocytów oraz podwyższony całkowity poziom białka PMR. W chorobach prionowych możliwa jest pleocytoza rzędu 5–20, która jednak może wskazywać także na inne rozpoznania. W pracy przeglądowej na temat testów z PMR Green i wsp.⁽²⁾ stwierdzili, że pleocytoza leukocytarna powyżej 20 i/lub całkowity poziom białka powyżej 1 g/l przesądza o innym rozpoznaniu. W tej samej pracy autorzy opisują kilka przypadków charakteryzujących się obecnością oligoklonalnej IgG w PMR, ale nie jest to częste

zjawisko. Wyniki obrazowania mózgowia, zwłaszcza CT, mogą być prawidłowe – kontrast pomiędzy ciężkim klinicznym przypadkiem chorego a prawidłowym wynikiem obrazowania mózgu może sugerować rozważenie rozpoznania choroby prionowej. W niniejszym artykule testy kliniczne będą przeanalizowane z punktu widzenia nieprawidłowości, które mogą sugerować lub wspierać rozpoznanie choroby prionowej. Testy te mają także znaczenie w wykluczeniu lub potwierdzeniu innych chorób.

IDIOPATYCZNE CHOROBY PRIONOWE

Najczęstszą chorobą prionową jest sporadyczna postać choroby Creutzfeldta-Jakoba (sCJD) o nieznannej etiologii. sCJD występuje na całym świecie u nosicieli wszystkich polimorfizmów kodonu 129 *PRNP* (genu kodującego białko prionu), aczkolwiek częściej u osobników 129^{MM}, rzadziej u 129^{MV} niż przy przypadkowym rozkładzie. W większości przypadków obserwuje się względnie stereotypowy przebieg kliniczny, jednak istnieje znaczący poziom heterogenności klinicznej (i patologicznej) o nieznanym znaczeniu. Nowy fenotyp choroby prionowej opisano w 2008 roku u 11 chorych w USA – nazwano go prionopatią wrażliwą na proteazę (*protease-sensitive prionopathy*, PSPr)⁽³⁾. PSPr wiąże się z akumulacją nieprawidłowej izoformy białka prionu, aczkolwiek jest ono znacząco bardziej odporne na trawienie proteinazami, niż to obserwowano u osób z typową sCJD. Dla takich przypadków nie znaleziono czynników ryzyka ani patogenetycznych mutacji w *PRNP*, wszystkie były nosicielami 129^{Val Val}. Kolejna publikacja z tego samego ośrodka dostarczyła opisu następnych przypadków, ale tym razem o różnych genotypach kodonu 129 i o różnym stopniu wrażliwości na trawienie proteinazami, stąd nazwa *proteinopatia o różnym stopniu wrażliwości na proteazy* (*variable protease-sensitive proteinopathy*, VPSPr)⁽⁴⁾. Podobne przypadki opisano w Wielkiej Brytanii,

Przyczyna	Specyficzne formy	Komentarz
Idiopatyczna	Sporadyczna CJD	Rozpoznawana na całym świecie
	PSPr	Dokładny status PSPr nie jest znany
Genetycznie uwarunkowana	gCJD	Opisano wiele patogennych mutacji <i>PRNP</i>
	GSS	Dziedziczenie autosomalnie dominujące
	FFI	Opisano 3 zasadnicze formy
Nabyta	Kuru	Ograniczona do Papui-Nowej Gwinei
	Jatrogenna CJD	Klasycznie spowodowana podawaniem hormonu wzrostu uzyskiwanego z przysadek po autopsji, przeszczepie opony twardej i rogówki, a także użyciem elektrod do głębokiego EEG i zabiegami neurochirurgicznymi
	Wariant CJD	Pierwotna infekcja spowodowana spożyciem mięsa zakażonego BSE Wtórna infekcja po przetoczeniach krwi i produktów krwiozastępczych Większość przypadków opisano w Wielkiej Brytanii i Francji

Holandii i Hiszpanii⁽⁵⁻⁸⁾. Istnieją dane, że VSPPr jest chorobą pasażową. W ostatniej pracy Nonno i wsp. donieśli o pasażu VSPPr na nornice (*bank voles*)⁽⁹⁾. Status zoologiczny opisanych przypadków jest niejasny, jednak słuszne wydaje się traktowanie ich jako formę sporadycznych chorób prionowych, kliniczno-patologicznie odmienną od sCJD. Oczywiście sama sCJD wykazuje pewną heterogenność kliniczno-patologiczną, ale z charakterystyki molekularnej opisanych przypadków VSPPr wynika, że należałoby ją traktować jako odrębną jednostkę.

sCJD

Cechy kliniczne

Jest to choroba przede wszystkim wieku średniego i późnego, aczkolwiek występuje również u dość młodych osób. Szybko postępuje – w wielu badaniach mediana jej trwania wynosi 4 miesiące. Terapia podtrzymująca i opieka pielęgnacyjna mogą przedłużyć życie, jednak tylko w niewielkim odsetku przypadków obserwuje się relatywnie długie przeżycie. Europejskie wspólne badanie zidentyfikowało cztery niezależne czynniki wpływające na długość przeżycia: płeć, wiek zachorowania, status kodonu 129 *PRNP* i typ białka PrP^{Sc}⁽¹⁰⁾. Mniej więcej u 75% chorych obserwuje się w miarę jednolity przebieg kliniczny, z szybkim postępem choroby i uogólnionymi objawami mózgowymi – dominujące są: otępienie, ataksja mózdkowa, zaburzenia wzroku i mioklonie. Jednak znane są inne zespoły kliniczne, z którymi sCJD może wykazywać znaczącą heterogenność kliniczno-patologiczną (ze zmiennymi objawami klinicznymi, które są odzwierciedlane odmiennymi charakterystykami neuropatologicznymi). Należą tu przede wszystkim zespół z izolowanymi objawami neurologicznymi i przypadki z całkiem atypowym fenotypem klinicznym. Przypadki z izolowanym deficytem neurologicznym mogą sprawiać szczególne trudności diagnostyczne. Dwa dobrze zdefiniowane zespoły to przypadki czystej ataksji mózdkowej [niekiedy zwane zespołem (Betty) Brownell-Oppenheimera, odmiana sCJD] i postępująca czysta utrata wzroku (zwana zespołem Heidenhaina, odmiana sCJD). Ataksja mózdkowa przez kilka miesięcy może być izolowanym deficytem, zanim pojawią się inne objawy. Należy pamiętać, że istnieje wiele przyczyn postępującej ataksji, znacznie częstszych niż sCJD⁽¹¹⁾. W przypadkach manifestujących się początkiem ataksji mózdkowej choroba wykazuje na ogół wolniejszy przebieg niż typowa sCJD i zwykle przeżycie jest tutaj dłuższe. Z kolei czyste zaburzenia wzroku mogą początkowo sugerować wizytę u okulisty, jednak ich cechy wskazują na zajęcie kory mózgu. Zaburzenia te zazwyczaj bardzo szybko prowadzą do ślepoty korowej, po czym dołączają się inne objawy kliniczne sCJD⁽¹²⁾. Zmienność całościowego obrazu klinicznego jest nieczęsta, ale obserwuje się zespół stopniowo nasilającego się otępienia lub zespół z dominującymi zaburzeniami snu i zaburzeniami autonomicznymi (niekiedy zwany śmiertelną sporadyczną bezsennością – *fatal sporadic*

insomnia, ze względu na podobieństwo do śmiertelnej rodzinnej bezsenności). Znaczenie zmienności klinicznej nie jest jasne, ale profile kliniczne, wraz ze zmianami neuropatologicznymi, w szerokim zakresie korelują ze statusem kodonu 129 *PRNP* i wielkością peptydu PrP^{Sc}. Powyższe obserwacje doprowadziły do opracowania klasyfikacji sCJD opartej na kombinacji statusu kodonu 129/typu PrP^{Sc}, tak więc występuje typ MM1 sCJD lub MV2 sCJD itd.⁽¹³⁾ Wspomniany fenotyp śmiertelnej sporadycznej bezsenności został zaklasyfikowany jako „MM2 – wzgórzowy”⁽¹³⁾. System ten jest generalnie użyteczny, opiera się na powiązaniu kliniczno-patologiczno-molekularnym, jednak jego precyzyjne znaczenie lub istotność nie są jasne. Interesujący jest związek pomiędzy czynnikami molekularnymi a wynikami badania MRI⁽¹⁴⁾. Badania rozkładu genotypów kodonu 129 *PRNP* w normalnej populacji wykazały zmienność ze wschodu na zachód⁽¹⁵⁾. Stało się jasne, że oba typy białka (1. i 2.) obserwuje się w pewnym odsetku mózgów z sCJD, co doprowadziło do prób udoskonalenia klasyfikacji, wciąż jednak pozostają oczywiste wątpliwości⁽¹⁶⁻¹⁹⁾.

Rozpoznanie

Definitywne rozpoznanie sCJD wymaga neuropatologicznego badania tkanek mózgu, zwykle uzyskanych podczas autopsji. Biopsja mózgu może być zalecana w określonych okolicznościach, na przykład przy konieczności wykluczenia alternatywnej, poddającej się leczeniu choroby. Choć nie ma zwalidowanego prostego klinicznego testu, istnieją badania, które mogą wspomóc postawienie diagnozy. Procedura diagnostyczna obejmuje trzy kroki: podejrzenie CJD na podstawie profilu klinicznego sugerującego rozpoznanie, wykluczenie innego rozpoznania i znalezienie określonych zaburzeń w badaniu EEG, MRI mózgu oraz badaniu białek PMR.

Zapis EEG staje się nieprawidłowy wraz z postępem choroby. W znaczącym odsetku przypadków ostatecznie pojawiają się charakterystyczne uogólnione wyładowania. Odsetek przypadków, w których obserwuje się takie wyładowania, jest w pewnej mierze zależny od przyjętej polityki testowania EEG – powtarzalne zapisy zwiększają procent pozytywnych wyników, ponieważ charakterystyczny wzorec zapisu może pojawić się później wraz z postępem choroby, o ile nie był obecny początkowo. Szczególnie użyteczne może być powtarzanie badania EEG co tydzień. W jednej z analiz czułość badania EEG jako testu dla sCJD wyniosła 44%, ze swoistością 92%⁽²⁰⁾. W znaczącym odsetku przypadków badanie MRI wykazuje charakterystyczną zmianę sygnału w skorupie (*putamen*) i jądrze ogoniastym i/lub w obszarach kory mózgu⁽²¹⁾. W jednej z prac przeglądowych podano, iż czułość i swoistość MRI, jako testu wykrywającego sCJD, wynoszą 83%⁽²⁰⁾. Jak odnotowano, zaburzenia w badaniu MRI mogą zmieniać się wraz z genotypem *PRNP*-129⁽¹⁴⁾. Zmiany w jądrach kresomózgowia mają większą swoistość dla sCJD niż zmiany w korze mózgu. Obecnie przyjęte międzynarodowe kryteria rozpoznawania sCJD obejmują jedynie te pierwsze⁽²²⁾.

Analiza PMR może wykazać podwyższony poziom szeregu białek, ale jedynie w przypadku 14-3-3 i białka S100b udowodniono użyteczność tego testu w praktyce. Jeżeli chodzi o sCJD, czułość i swoistość dodatniego wyniku dla białka 14-3-3 wynoszą odpowiednio 86% i 68%⁽²⁰⁾. W pracy podsumowującej 10-letnie doświadczenie z testowaniem białek PMR dla nadzoru w Wielkiej Brytanii czułość i swoistość dla pozytywnego wyniku 14-3-3 dla sCJD wynosiły odpowiednio 86% i 74%. Czułość i swoistość kombinacji dodatniego testu dla 14-3-3 i podwyższonego poziomu białka S100b wynoszą odpowiednio 95% i 94%⁽²³⁾. Przedstawione wyniki wszystkich trzech testów nie są absolutnie swoiste dla sCJD i powinny być rozpatrywane w ramach indywidualnego stanu klinicznego. Cytowane współczynniki swoistości odzwierciedlają szczególnie zdefiniowany kontekst i nie muszą być obowiązujące, jeśli testy przeprowadza się w innym kontekście lub w oparciu o inne zasady badania. Ostatnio opublikowany test (*real-time quaking-induced conversion*, RT-QuIC) PMR wykorzystuje metodologię powiązaną z molekularną podstawą chorób prionowych – zaburzeniami w samym białku prionu. Nawet jeśli PrP^{Sc} jest obecne w PMR w sCJD, to jego ilość jest trudna do wykrycia za pomocą współczesnych metod detekcji. Podstawą RT-QuIC jest technika amplifikacji zmierzająca do takiego zwiększenia ilości PrP^{Sc}, że stanie się ono łatwo wykrywalne⁽²⁴⁾. Ze względu na obiecujące wyniki w diagnostyce sCJD test ten jest obecnie poddawany walidacji w Wielkiej Brytanii⁽²⁵⁾.

PRIONOPATIA WRAŻLIWA NA PROTEAZĘ (PROTEASE-SENSITIVE PRIONOPATHY, PSPr)

Cechy kliniczne

PSPr to postępująca choroba mózgu, występująca w średnim lub starszym wieku, charakteryzująca się wolniejszym przebiegiem i dłuższym czasem trwania niż te obserwowane w typowym sCJD. W badaniu Zou i wsp.⁽⁴⁾ obejmującym 26 przypadków średni wiek zachorowania wynosił 67 lat (zakres: 48–81), a średni czas trwania choroby – 30 miesięcy. W przypadku PSPr autorzy ci zauważyli większy odsetek cech parkinsonowskich i zaburzeń psychiatrycznych oraz rzadsze występowanie mioklonii niż w sCJD. Zaburzenia kognitywne były zwykle powolne w porównaniu z tymi obserwowanymi w sCJD. Opublikowano również pojedynczy opis przypadku 54-letniego chorego z Holandii, u którego choroba trwała 20 miesięcy, a obraz kliniczny obejmował otępienie, spastyczną paraparezę oraz czuciowo-ruchową polineuropatię⁽⁸⁾. Dwa przypadki odnotowano w Wielkiej Brytanii u osób w wieku 56 i 76 lat, z czasem trwania choroby 42 i 12 miesięcy^(5,6). W jednym z nich początkowym zespołem było otępienie z objawami czołowymi⁽⁵⁾. Ze względu na niewielką liczbę opisanych przypadków i zmienność cech nie można wyrokować o dokładnym profilu klinicznym tej choroby.

Rozpoznanie

Rozpoznanie tych przypadków może być problematyczne, ponieważ ich obraz kliniczny jest zmienny, co sugeruje niezidentyfikowaną chorobę neurodegeneracyjną wieku średniego lub późnego, z cechami wskazującymi na inne, częstsze rozpoznania. W pracy Zou i wsp.⁽⁴⁾ dodatni wynik badania 14-3-3 w PMR wystąpił jedynie w 2 przypadkach na 12, periodyczny zapis EEG – w 1 przypadku na 18, a zmiany w MRI zbliżone do tych typowych dla sCJD – w 1 przypadku na 25. Nie odnotowano mutacji w *PRNP*, natomiast obserwowano wszystkie możliwości statusu kodonu 129. Rozpoznanie opiera się zatem na wyniku badania neuropatologicznego oraz charakterystycznych cechach PrP^{Sc}^(3,4). Trudno jednak zakładać, że wszystkie przypadki będą podlegały autopcji, a nawet gdyby tak było, jest mało prawdopodobne, że zostaną przeprowadzone odpowiednie badania neuropatologiczne i molekularne.

GENETYCZNIE UWARUNKOWANE CHOROBY PRIONOWE

CECHY KLINICZNE

Genetycznie uwarunkowane choroby prionowe (*genetic prion diseases*, gPD) są spowodowane dziedziczącymi się autosomalnie dominująco mutacjami w *PRNP*. Opisane w literaturze mutacje dzielą się na dwie zasadnicze grupy: mutacje punktowe i mutacje dodatkowych wstawek (*insertional mutations*). Te ostatnie znajdują się w regionie powtarzalnych sekwencji^(26,27). Choroby te generalnie charakteryzują się wcześniejszym początkiem i dłuższym przebiegiem niż sCJD, ale mogą pojawić się relatywnie późno w ciągu życia i mieć szybki przebieg⁽²⁷⁾. Cechy kliniczne w tej grupie są znacząco zmienne, ponieważ zależą częściowo (ale nie całkowicie) od obecności poszczególnych mutacji oraz statusu kodonu 129 *PRNP*⁽²⁶⁾. gPD dzielą się, w zależności od kliniczno-patologicznego fenotypu, na genetyczną postać CJD (gCJD), chorobę Gerstmanna-Sträusslera-Scheinkera (GSS) i śmiertelną rodzinną bezsenność (FFI). Pierwotny opis GSS to fenotyp postępującej ataksji mózdkowej (z dodatkowymi cechami), typowo sprzężony z mutacją kodonu 102 *PRNP*, niemniej opisano także odmienne obrazy kliniczne sprzężone z innymi mutacjami. Termin GSS jest obecnie powiązany z charakterystycznym obrazem neuropatologicznym obejmującym blaszki wielordzeniowe⁽²⁸⁾. FFI sprzężona z mutacją D178N charakteryzuje się specyficznym fenotypem klinicznym obejmującym zaburzenia snu i cechy dyzautonomii z charakterystycznym obrazem neuropatologicznym⁽²⁹⁾. Fenotyp gPD trudno odróżnić od sCJD oraz, niekiedy, od innych chorób prionowych. Obecnie badacze dyskutują, czy nie odłożyć na bok nazw eponimicznych (GSS) i terminologii opartej na fenotypie (FFI) – może warto określać chorobę z tej grupy jako gPD, a następnie

sprecyzować sprzężoną mutację. Choć choroby te dziedziczą się jako autosomalnie dominujące, wywiad rodzinny jest nieobecny w około 47% przypadków, co także wiąże się z określoną mutacją⁽²⁷⁾.

ROZPOZNANIE

Badanie genetyczne w kierunku mutacji w genie *PRNP* wykonuje się z krwi. Definitywne rozpoznanie może być ustalone na podstawie badania neuropatologicznego i wykazania obecności znanej mutacji. Początkowe rozpoznanie opiera się zwykle na podejrzeniu klinicznym oraz – w wielu przypadkach – na wywiadzie rodzinnym w kierunku nierozpoznanej choroby neurodegeneracyjnej lub choroby prionowej. Badania EEG, MRI i białek PMR mogą wykazać zaburzenia podobne do tych obserwowanych w sCJD, szczególnie w przypadkach będących nosicielami mutacji E200K, najczęstszej mutacji w gPD, ale zwykle rzadziej niż w sCJD^(26,27). Brak wywiadu rodzinnego w około 47% przypadków oznacza, że badanie genetyczne jest absolutnie niezbędne do wykluczenia gPD. W przypadkach innych postępujących chorób mózgu, gdy inna diagnoza nie jest oczywista, należy rozważyć badanie *PRNP*.

NABYTE CHOROBY PRIONOWE

Obraz kliniczny nabytych chorób prionowych zależy od ich przyczyny. Zdarza się jednak, że choroby nie da się odróżnić od chorób sporadycznych lub genetycznych, tak więc ostateczna klasyfikacja diagnostyczna może zależeć od informacji z przeszłości na temat zidentyfikowanego źródła zarażenia. W przypadku pacjenta z podejrzeniem choroby prionowej podczas oceny klinicznej należy poszukiwać znanych przyczyn jatrogennej formy CJD. Trzeba jednak pamiętać, że choć jest wiele potencjalnie istotnych i częstych zdarzeń, takich jak okulistyczny zabieg chirurgiczny czy transfuzja krwi, przy nieobecności dodatkowych znaczących faktów, takich jak wykrycie dawcy z CJD, mogą być one po prostu przypadkowe.

KURU

Choroba kuru, ze względu na szczególną dystrybucję geograficzną i rzadkość występowania, nie będzie tutaj dokładnie opisywana. Generalnie choroba ta manifestuje się jako postępująca ataksja mózdkowa, zaburzenia kognitywne w jej przebiegu występują późno.

WARIANT CJD

Cechy kliniczne

Większość przypadków wariantu CJD (vCJD) odnotowano w Wielkiej Brytanii, pewną liczbę – we Francji, a kilka – w innych krajach (tabela 1). Taka dystrybucja geograficzna jest istotna dla rozpoznania nowego przypadku vCJD. Atypowe przypadki sCJD mogą przypominać

vCJD, a w kraju, w którym nigdy nie zdiagnozowano vCJD, rozpoznanie sCJD jest bardziej prawdopodobne. Naturalnie nie znaczy to, że diagnozy vCJD nie należy rozważać. W niektórych krajach przypadki rozpoznane-go vCJD uznawane są za chorobę, którą zakażono się w czasie pobytu w Wielkiej Brytanii.

Początek vCJD ujawnia się znacząco wcześniej niż w przypadku sCJD, a czas trwania jest dłuższy (mediana dla vCJD to 14 miesięcy, a dla sCJD – 4 miesiące w Wielkiej Brytanii). Typowy początek choroby obejmuje objawy psychiatryczne z typowymi objawami neurologicznymi dołączającymi się później i wyraźnymi objawami neurologicznymi pojawiającymi się dopiero po kilku miesiącach. Niektóre wczesne objawy, później identyfikowane jako problemy neurologiczne, są nieswoiste (takie jak bóle, zawroty głowy, słaba koncentracja lub zamglone widzenie) i mogą być łatwo związane z zaburzeniami psychiatrycznymi lub interpretowane jako objawy uboczne leczenia (na przykład lekami przeciwdepresyjnymi). Analiza pierwszych 100 przypadków w Wielkiej Brytanii wykazała, że wczesne różnicowanie pomiędzy pierwotną chorobą psychiatryczną (taką jak depresja) a prezentacją vCJD jest bardzo problematyczne. Wczesne zdiagnozowanie vCJD może być utrudnione chociażby ze względu na dużo częstsze występowanie chorób psychiatrycznych⁽³⁰⁾. Upływ czasu może zatem stać się integralnym czynnikiem procesu diagnostycznego, jak to ma miejsce w wielu chorobach neurologicznych. Definitywne zaburzenia poznawcze rozwijają się we wszystkich przypadkach, a ataksja mózdkowa – prawie we wszystkich⁽³¹⁾. Przetrwale objawy bólowe lub nieprzyjemne objawy czuciowe pojawiają się w dwóch trzecich przypadków^(31,32). Płasawicę, dystonię lub mioklonie obserwuje się u większości pacjentów⁽³¹⁾. Choroba postępuje jako narastające zaburzenia neurologiczne i – w przypadkach osób dłużej żyjących – kończy się mutyzmem i pełnym unieruchomieniem.

Wtórny vCJD (z powodu transfuzji krwi lub produktów krwiopochodnych) jest klinicznie nieodróżnialny od pierwotnego (spowodowanego dietą).

Rozpoznanie

Krąg różnicowy postępującej choroby neuropsychiatrycznej u młodej osoby, według analizy początkowych rozpoznań ustalonych przez neurologów w przypadku pierwszych 150 chorych na vCJD w Wielkiej Brytanii, jest potencjalnie bardzo szeroki⁽³³⁾. Badanie w kierunku białka 14-3-3 jest znacząco mniej czułym testem dla vCJD niż dla sCJD. Bardziej pomocne może okazać się badanie w kierunku obecności fosforylowanego białka MAP- τ w PMR⁽³⁴⁾. Zapis EEG może być prawidłowy we wczesnych stadiach choroby i typowo, wraz z postępem choroby, wykazuje obecność jedynie nieswoistych fal wolnych. Periodyczne wyładowania charakterystyczne dla sCJD nie są zwykle obserwowane w przypadku vCJD, aczkolwiek znane są dwa opisy przypadków vCJD,

w których pojawiły się one późno w przebiegu choroby^(35,36). Efektywne jest badanie MRI, w którym charakterystycznym objawem dla vCJD jest hiperintensywny sygnał w okolicy poduszki wzgórza, obserwowany w 90% przypadków; w zależności od zastosowanej sekwencji FLAIR i DWI wykazują największą czułość^(21,37,38). W przypadku vCJD, w odróżnieniu od innych form chorób prionowych, nieprawidłowa izoforma białka prionu (PrP^{Sc}) jest obecna także poza układem nerwowym, w układzie limforetykularnym. Z tego względu biopsja migdałka z następowym badaniem w kierunku opornego na proteinazę PrP jest potencjalnie bardzo użytecznym testem w przypadku vCJD⁽³⁹⁾. Jest to badanie dość inwazyjne, o potencjalnych skutkach ubocznych i powinno być (dyskusyjnie) zarezerwowane dla tych przypadków, w których istnieją uzasadnione wątpliwości co do rozpoznania (na przykład takich, w których obserwuje się atypowy profil lub w których MRI nie wykazuje hiperintensywnego sygnału w poduszce wzgórza). Jeśli bierze się

Kraj	Liczba przypadków	Komentarz
Wielka Brytania	177	174:1° & 3:2° (przetoczenie krwi)
Francja	27	
Irlandia*	4	1 przypadek traktowany jako zakażony w Wielkiej Brytanii
Włochy	2	
USA*	3	Żaden przypadek nie został zakażony w USA
Kanada*	2	1 przypadek traktowany jako zakażony w Wielkiej Brytanii
Arabia Saudyjska	1	
Japonia*	1	Traktowany w Japonii jako prawdopodobnie zakażony w Wielkiej Brytanii
Holandia	3	
Portugalia	2	
Hiszpania	5	
Tajwan*	1	Prawdopodobnie zakażony w Wielkiej Brytanii
Przypadki zarażonych w odniesieniu do kraju, w którym rozpoznano chorobę. Niekoniecznie jest to zatem kraj, w którym chory się zakażył. Kraje oznaczone (*) raportowały przypadki osób zakażonych, które mieszkaly w Wielkiej Brytanii lub Arabii Saudyjskiej, co uznaje się za istotne w sensie przyczynowym ⁽⁴⁵⁾ .		

Tabela 2. Wariant CJD (na dzień 01.08.2013 r.)⁽⁴⁵⁾. Przypadki zakwalifikowane jako definitywne bądź prawdopodobne na podstawie zaakceptowanych przez WHO kryteriów diagnostycznych

pod uwagę rozpoznanie vCJD, trzeba pamiętać o dużej rzadkości tej choroby (nawet w Wielkiej Brytanii, w okresie 2009–2011 rozpoznano jedynie 9 przypadków vCJD) oraz dystrybucji geograficznej (tabela 2). Dodatkową wskazówką jest fakt, że wszystkie rozpoznane klinicznie przypadki vCJD, klasyfikowane na podstawie przyjętych kryteriów jako definitywne lub prawdopodobne, były homozygotami *PRNP129^{Met/Met}* lub *129^{Val/Val}*, opublikowano także prawdopodobny przypadek vCJD u heterozygoty *129^{Met/Val}*⁽⁴⁰⁾.

JATROGENNA POSTAĆ CJD (iCJD)

Cechy kliniczne

Choć wtórna postać CJD jest w zasadzie chorobą jatrogeną, terminu *jatrogenne przypadki CJD* używa się w odniesieniu do przypuszczalnego lub udowodnionego pasażu sporadycznej lub genetycznej postaci CJD. Występowanie iCJD na świecie zostało omówione przez Browna⁽⁴¹⁾. Ogólnie rzecz ujmując, jatrogenne przypadki CJD (iCJD), mające inne przyczyny niż podawanie hormonu wzrostu, mają obraz kliniczny taki jak sCJD, a historia uprzedniego narażenia (na przykład przez przeszczep opony twardej pochodzącej ze zwłok) wskazuje na rozpoznanie.

Charakterystyka przypadków będących skutkiem neurochirurgicznego użycia opony twardej pochodzącej ze zwłok była przeanalizowana w Japonii (skąd pochodziła większość przypadków) i Wielkiej Brytanii^(42,43).

Przypadki iCJD po zastosowaniu hormonu wzrostu pochodzącego ze zwłok mają tendencję do klinicznego manifestowania się jako ataksja mózdkowa relatywnie niewielkiego stopnia lub pojawiającymi się późno zaburzeniami poznawczymi, co przypomina kuru⁽⁴⁴⁾.

Rozpoznanie

Przy rozpoznaniu iCJD należy wziąć pod uwagę chorobę prionową z historią istotnego narażenia na czynnik ryzyka. W przypadku ekspozycji na pochodzące ze zwłok gonadotropiny lub hormonu wzrostu narażenie powinno być znane, a osoby narażone na takie ryzyko – poinformowane o nim przez odpowiednie służby medyczne. Użycie w przeszłości opony twardej może nie być aż tak oczywiste, a wywiad w kierunku potencjalnie istotnego zabiegu neurochirurgicznego może wymagać dalszego badania. Inne przyczyny są bardzo rzadkie. Znaczenie poprzednio wykonywanych zabiegów okulistycznych, częstych w populacji ogólnej, trudno ocenić. Istotnym czynnikiem jest okres pomiędzy potencjalną ekspozycją a początkiem choroby, ze względu na relatywnie długi czas inkubacji w nabytych chorobach prionowych⁽⁴³⁾. Odnotowano już dość specyficzny obraz choroby po podaniu hormonu wzrostu, niemniej istnieje oczywiście wiele różnych przyczyn postępującego zespołu ataksji mózdkowej.

PIŚMIENNICTWO:
BIBLIOGRAPHY:

1. Adres: www.cjd.ed.ac.uk/criteria.htm.
2. Green A., Sanchez-Juan P., Ladogana A. i wsp.: CSF analysis in patients with sporadic CJD and other transmissible spongiform encephalopathies. *Eur. J. Neurol.* 2007; 14: 121–124.
3. Gambetti P., Dong Z., Yuan J. i wsp.: A novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease. *Ann. Neurol.* 2008; 63: 697–708.
4. Zou W.Q., Puoti G., Xiao X. i wsp.: Variably protease-sensitive prionopathy: a new sporadic disease of the prion protein. *Ann. Neurol.* 2010; 68: 162–172.
5. Head M.W., Knight R., Zeidler M. i wsp.: A case of protease-sensitive prionopathy in a patient in the United Kingdom. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2009; 35: 628–632.
6. Head M.W., Lowrie S., Chohan G. i wsp.: Variably protease-sensitive prionopathy in a *PRNP* codon 129 heterozygous UK patient with co-existing tau, α synuclein and A β pathology. *Acta Neuropathol.* 2010; 120: 821–823.
7. Jansen C., Head M.W., van Gool W.A. i wsp.: The first case of protease sensitive prionopathy (PSPr) in the Netherlands: a patient with an unusual GSS-like clinical phenotype. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2010; 81: 1052–1055.
8. Rodríguez-Martínez A.B., Garrido J.M., Zarranz J.J. i wsp.: A novel form of human disease with a protease-sensitive prion protein and heterozygosity methionine/valine at codon 129: case report. *BMC Neurol.* 2010; 10: 99.
9. Nonno R., Di Bari M., Pirisinu L. i wsp.: Variably protease-sensitive prionopathy is transmissible in bank voles. *Prion* 2012; 6: 6–7.
10. Pocchiari M., Puopolo M., Croes E.A. i wsp.: Predictors of survival in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies. *Brain* 2004; 127: 2348–2359.
11. Cooper S.A., Murray K.L., Heath C.A. i wsp.: Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with cerebellar ataxia at onset in the United Kingdom. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2006; 77: 1273–1275.
12. Cooper S.A., Murray K.L., Heath C.A. 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.
13. Parchi P., Giese A., Capellari S. i wsp.: Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann. Neurol.* 1999; 46: 224–233.
14. Meissner B., Kallenberg K., Sanchez-Juan P. i wsp.: MRI lesion profiles in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2009; 72: 1994–2001.
15. Nurmi M.H., Bishop M., Strain L. i wsp.: The normal population distribution of *PRNP* codon 129 polymorphism. *Acta Neurol. Scand.* 2003; 108: 374–378.
16. Puoti G., Giaccone G., Rossi G. i wsp.: Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: co-occurrence of different types of PrP^{Sc} in the same brain. *Neurology* 1999; 53: 2173–2176.
17. Head M.W., Bunn T.J.R., Bishop M.T. i wsp.: Prion protein heterogeneity in sporadic but not variant Creutzfeldt-Jakob disease: UK cases 1991–2002. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 851–859.
18. Cali L., Castellani R., Alshekhlee A. i wsp.: Co-existence of scrapie prion protein types 1 and 2 in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: its effect on the phenotype and prion-type characteristics. *Brain* 2009; 132: 2643–2658.
19. Parchi P., Strammiello R., Notari S. i wsp.: Incidence and spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease variants with mixed phenotype and co-occurrence of PrP^{Sc} types: an updated classification. *Acta Neuropathol.* 2009; 118: 659–671.
20. Zerr I., Pocchiari M., Collins S. i wsp.: Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000; 55: 811–815.
21. Collie D.A., Sellar R.J., Zeidler M. i wsp.: MRI of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging features and recommended MRI protocol. *Clin. Radiol.* 2001; 56: 726–739.
22. Adres: <http://www.cjd.ed.ac.uk/documents/criteria.pdf>.
23. Chohan G., Pennington C., Mackenzie J.M. i wsp.: The role of cerebrospinal fluid 14-3-3 and other proteins in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the UK: a 10-year review. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2010; 81: 1243–1248.
24. Atarashi R., Sano K., Satoh K., Nishida N.: Real-time quaking-induced conversion: a highly sensitive assay for prion detection. *Prion* 2011; 5: 150–153.
25. McGuire L.I., Peden A.H., Orrú C.D. i wsp.: Real time quaking-induced conversion analysis of cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann. Neurol.* 2012; 72: 278–285.
26. Kovacs G.G., Trabattoni G., Hainfellner J.A. i wsp.: Mutations of the prion protein gene: phenotypic spectrum. *J. Neurol.* 2002; 249: 1567–1582.
27. Kovacs G.G., Puopolo M., Ladogana A. i wsp.: Genetic prion disease: the EUROCDJ experience. *Hum. Genet.* 2005; 118: 166–174.
28. Bugiani O., Giaccone G., Piccardo P. i wsp.: Neuropathology of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *Microsc. Res. Tech.* 2000; 50: 10–15.
29. Medori R., Tritschler H.J., LeBlanc A. i wsp.: Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N. Engl. J. Med.* 1992; 326: 444–449.
30. Spencer M.D., Knight R.S.G., Will R.G.: First hundred cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease: retrospective case note review of early psychiatric and neurological features. *BMJ* 2002; 324: 1479–1482.
31. Heath C.A., Cooper S.A., Murray K. i wsp.: Validation of diagnostic criteria for variant CJD. *Ann. Neurol.* 2010; 67: 761–770.
32. Macleod M.A., Stewart G., Zeidler M. i wsp.: Sensory features of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Neurol.* 2002; 249: 706–711.
33. Heath C.A., Cooper S.A., Murray K. i wsp.: Diagnosing variant Creutzfeldt-Jakob disease: a retrospective analysis of the first 150 cases in the UK. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2011; 82: 646–651.
34. Yamada M.: The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram. *Lancet* 2006; 367: 874.
35. Goodall C.A., Head M.W., Everington D. i wsp.: Raised CSF phospho-tau concentrations in variant CJD: diagnostic and pathological implications. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2006; 77: 89–91.
36. Binelli S., Agazzi P., Giaccone G. i wsp.: Periodic electroencephalogram complexes in a patient with variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 423–427.
37. Zeidler M., Collie D.A., Macleod M.A. i wsp.: FLAIR MRI in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2001; 56: 282.
38. Collie D.A., Summers D.M., Sellar R.J. i wsp.: Diagnosing variant Creutzfeldt-Jakob disease with the pulvinar sign: MR imaging findings in 86 neuropathologically confirmed cases. *Am. J. Neuroradiol.* 2003; 24: 1560–1569.
39. Hill A.F., Zeidler M., Ironside J., Collinge J.: Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. *Lancet* 1997; 349: 99–100.
40. Kaski D., Mead S., Hyare H. i wsp.: Variant CJD in an individual heterozygous for *PRNP* codon 129. *Lancet* 2009; 374: 2128.
41. Brown P., Brandel J.P., Preece M., Sato T.: Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. The waning of an era. *Neurology* 2006; 67: 389–393.
42. Noguchi-Shinohara M., Hamaguchi T., Kitamoto T. i wsp.: Clinical features and diagnosis of dura mater associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2007; 69: 360–367.
43. Heath C.A., Barker R.A., Esmonde T.F.G. i wsp.: Dura mater-associated Creutzfeldt-Jakob disease – experience from surveillance in the UK. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2006; 77: 880–882.
44. Brown P., Preece M.A., Will R.G.: "Friendly fire" in medicine: hormones, homografts, and Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1992; 340: 24–27.
45. Adres: www.cjd.ac.uk.