

# CHOROBY WYWOŁANE PRZEZ PRIONY

Beata Kaczorowska<sup>1</sup>, Jolanta Baranowska<sup>2</sup>, Monika Przybyła<sup>1</sup>,  
Małgorzata Pawełczyk<sup>1</sup>, Paweł P. Liberski<sup>3</sup>, Andrzej Klimek<sup>1</sup>

Received: 02.09.2008

Accepted: 11.09.2008

Published: 30.09.2008

## Nietypowy przebieg sporadycznej postaci choroby Creutzfeldta-Jakoba

Atypical course of sporadic form of Creutzfeldt-Jakob disease

<sup>1</sup> Klinika Neurologii i Epileptologii II Katedry Chorób Układu Nerwowego UM w Łodzi

<sup>2</sup> Oddział Intensywnej Terapii USK nr 2 im. WAM w Łodzi

<sup>3</sup> Zakład Patologii Molekularnej i Neuropatologii Katedry Onkologii UM w Łodzi

Correspondence to: Klinika Neurologii i Epileptologii II Katedry Chorób Układu Nerwowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, USK nr 2 im. WAM, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, tel./faks: 042 639 35 91

*Praca finansowana ze środków własnych*

### Streszczenie

Choroba Creutzfeldta-Jakoba (CJD) należy do chorób pierwotnie zwyrodnieniowych układu nerwowego wywołanych przez priony. CJD dzieli się na postać sporadyczną (sCJD), rodzinną, jatrogenną oraz wariant (vCJD). Współczesne kryteria diagnostyczne powyższych postaci, opierające się na klinicznych objawach tej choroby, pozwalają wyróżnić prawdopodobną oraz możliwą CJD. Pewne rozpoznanie można ustalić dopiero po śmierci chorego na podstawie charakterystycznego obrazu neuropatologicznego. Przyżyciowo w rozpoznaniu CJD może być brany pod uwagę wynik badania neuropatologicznego (biopsja mózgu) lub, w przypadku vCJD, migdałków podniebiennych. W pracy przedstawiono przypadek chorej, lat 53, u której w zasadzie jedynym objawem klinicznym (przez 45 dni) była ślepotą zakończona śpiączką. Następnie, w stanie wegetatywnym, pacjentka przeżyła osiem miesięcy. Objawy kliniczne choroby spełniały kryteria wariantu CJD, jednak badanie neuropatologiczne wskazało na sCJD. Ustalenie rozpoznania w przypadku choroby Creutzfeldta-Jakoba trwa zwykle tygodniami, nawet miesiącami, a diagnoza vCJD wiąże się z powikłaniem epidemiologicznym i tym samym ekonomicznym. W pracy opisano przypadek nietypowego przebiegu sCJD, aby zwrócić uwagę na to, iż nie zawsze sCJD zaczyna się od objawów otepiennych i jest możliwe jej rozpoczęcie od objawów psychiatrycznych.

**SŁOWA KLUCZOWE:** choroba Creutzfeldta-Jakoba, badania laboratoryjne, MRI, rozpoznanie przyżyciowe, sCJD

### Summary

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a neurodegenerative condition caused by prions. In literature there are distinguished four forms of CJD: sporadic (sCJD), familial, iatrogenic and variant (vCJD). Current diagnostic criteria of these forms, basing on clinical symptoms of this disease, allow to distinguish probable and possible CJD. Unquestionable diagnosis can be established only after the patient's death on the basis of characteristic neuropathological picture. Intravitaly, in CJD diagnosis the result of anatomopathological examination can be taken into consideration (cerebral biopsy, palatine tonsils). A case has been presented of a 53-year-old female in whom basically the only clinical symptom (for 45 days) was psychogenic blindness followed by coma. Then, she survived eight months in a vegetative state. The clinical symptoms of the disease fulfilled the criteria of variant CJD but neuropathological examination revealed sCJD. The establishing of the

diagnosis in the case of CJD usually takes weeks and even months and the diagnosis of vCJD results in epidemiological and thus economic complication. The presented case was an atypical course of sCJD. Authors wanted to emphasize that sCJD starts not always with the onset of dementia but that it is possible that it starts with psychotic symptoms.

**KEY WORDS:** Creutzfeldt-Jakob disease, laboratory tests, MRI, diagnosed alive, sCJD

Choroba Creutzfeldta-Jakoba (CJD) znana jest od lat 20. ubiegłego stulecia i do lat 50. XX wieku uważana była za chorobę zwyrodnieniową OUN. Badania kliniczne i epidemiologiczne, a przede wszystkim doświadczalne wykazały, że ma ona charakter przeszczepialny, a więc w jakimś sensie zakaźny. Czynnikiem ten został zidentyfikowany przez Stanleya Prusiner na początku lat 80. i nazwany przez niego prionem (PRP<sup>c</sup>)<sup>(1)</sup>. PRP<sup>c</sup> jest białkiem związanym z błoną komórkową (głównie komórek neuronalnych, ale też i innych, np. mięśniowych i węzłów chłonnych). Konformacja (tylko przestrzenna) tego białka w tzw. PRP<sup>TSE</sup> (*transmissible spongiform encephalopathy*, TSE – pasażowalna encefalopatia gąbczasta) powoduje, że staje się ono czynnikiem etiologicznym chorób prionowych, określanych także jako encefalopatie gąbczaste, do których należy CJD. Gen *PRNP* kodujący białko prionowe znajduje się u ludzi na 20. chromosomie<sup>(2)</sup>. Proponowana prawdopodobna sekwencja zdarzeń w przebiegu pasażowalnej encefalopatii gąbczastej zakłada, że prawidłowe białko PRP<sup>c</sup>, będące rozpuszczalną glikoproteiną o masie cząsteczkowej ok. 35 kD, podatną na działania proteiny i przyjmującą w dużej części strukturę  $\alpha$ -helisy, ulega nieprawidłowemu fałdowaniu poprzez jedną lub więcej form pośrednich, uzyskując konfigurację  $\beta$ -harmonijki amyloidu (PRP<sup>TSC</sup>). Nieprawidłowo sfałdowana postać białka może wywołać w warunkach *in vitro* i *in vivo* postępującą konwersję prawidłowego białka. *In vivo* prowadzi do zaburzenia czynności neuronów, czemu towarzyszy odkładanie się oligomerów nieprawidłowego białka w ośrodkowym układzie nerwowym i innych tkankach, co ostatecznie kończy się śmiercią<sup>(2)</sup>. Wykazano, że największym stosunkiem zakaźności do zawartości białka cechują się oligomery niemające budowy włókienkowej, składające się najprawdopodobniej z 14-28 nieprawidłowo sformowanych cząsteczek białka<sup>(3,4)</sup>. Źródłem dużej ilości zakaźnych oligomerów PRP<sup>TSE</sup> mogą być zatem komórki nerwowe niezawierające widocznych w mikroskopie złogów amyloidu, stanowiących charakterystyczną cechę patologiczną pasażowalnej encefalopatii gąbczastej<sup>(3)</sup>.

Chorobę Creutzfeldta-Jakoba dzielimy na postać sporadyczną (sCJD), rodzinną (fCJD), jatrogenną (jCJD) oraz wariant (vCJD)<sup>(5)</sup>.

Najczęściej spotykaną postacią CJD jest typ sporadyczny (około 85% wszystkich przypadków). Zapadalność na sCJD jest niemal stała, w różnych populacjach za-

wiera się w granicach 1-2 osób na 1 milion ludności rocznie<sup>(3,6)</sup>. Mimo szeregu analiz epidemiologicznych czynniki ryzyka sCJD pozostają nieznane<sup>(1)</sup>.

Przypadki rodzinne (fCJD) to druga co do częstości grupa CJD (około 10-15%), które uwarunkowane są mutacjami w obrębie genu *PRNP*. Dziedziczenie ma tu charakter autosomalny dominujący<sup>(1)</sup>. Ponad 30 różnych mutacji genu *PRNP* odpowiada za różne rodzinne postaci choroby Creutzfeldta-Jakoba, a jeden istotny wariant polimorficzny w kodonie 129. (kodujący metioninę lub walinę) wpływa na podatność i cechy kliniczne wszystkich postaci choroby u ludzi<sup>(3)</sup>.

Przypadki jatrogenne (jCJD) nie są częste – ich zarejestrowana liczba w 2002 roku wynosiła 350<sup>(1)</sup>. W pracy opublikowanej w 2004 roku autorzy podają, że liczba zachorowań na jCJD wynosi ponad 400, a szczyt zachorowań na tę formę CJD wystąpił w połowie lat 90. ubiegłego wieku. Nowe przypadki wynikają z długiego okresu inkubacji zakażenia, do którego doszło wiele lat wcześniej. Źródłem tych zakażeń był hormon wzrostu lub opona twarda uzyskiwane ze zwłok ludzkich w procesach, które nie uwzględniały etapu inaktywacji czynnika odpowiedzialnego za TSE<sup>(3,7)</sup>.

Jeżeli chodzi o wariant CJD (vCJD), to najczęściej przypadków, około 160, rozpoznano w Wielkiej Brytanii, ze szczytem zachorowań na przełomie XX i XXI wieku. W dziesięciu innych krajach pojawiły się pojedyncze zachorowania, z wyjątkiem Francji, w której do marca 2007 roku zanotowano ich 22<sup>(1)</sup>. Wariant CJD jest wywołany spożyciem produktów pochodzących od zwierząt chorych na encefalopatię gąbczastą bydła. Wszystkie osoby, które dotychczas zachorowały, miały homozygotyczny genotyp kodonu 129. genu białka prionowego, tj. miały w obu allelach kodon metioniny<sup>(3)</sup>.

Diagnostyka CJD nastęrcza wiele trudności. Ze względu na specyficzne podłoże molekularne choroby (przekształcenie prawidłowego białka prionu PRP<sup>c</sup> w jego patologiczną izoformę PRP<sup>TSE</sup>, polegające jedynie na zmianie konformacji przestrzennej) nieprzydatne są tutaj metody wykrywania czynnika infekcyjnego za pomocą przeciwciał czy testów genetycznych<sup>(8)</sup>.

W diagnostyce CJD można wykorzystać nieliczne markery biochemiczne. Należą do nich białka wykrywane w płynie mózgowo-rdzeniowym, takie jak białko 14-3-3, MAP- $\tau$ , S100b oraz enolaza swoista dla neuronów<sup>(9-11)</sup>. Białka z grupy 14-3-3 występują w neuronach, z których mogą być uwalniane w wyniku ich uszkodzenia.

Pojawienie się białka 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym może świadczyć o rozpadzie neuronów. Wykrywa się je w sporadycznej postaci CJD (nawet do 100% przypadków). W wariantcie CJD badanie to jest mniej użyteczne – białko to wykrywane jest tylko u ok. 50% chorych z neuropatologicznie potwierdzonym vCJD, a jego poziom z reguły jest niższy niż w sporadycznej postaci tej choroby. Poziom pozostałych wymienionych białek w płynie mózgowo-rdzeniowym w CJD może być również podwyższony, co stanowi dodatkową wskazówkę pomocną w rozpoznaniu<sup>(8)</sup>.

W ostatnich latach w diagnostyce CJD wykorzystuje się też badanie magnetycznego rezonansu jądrowego (MRI). Ustalono, że cechą charakterystyczną obrazu MRI w większości przypadków sCJD jest hiperintensywność jądra ogoniastego i skorupy, a w vCJD hiperintensywność tylnej części wzgórza zwanej poduszką w obrazach T2-zależnych oraz w sekwencji FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*)<sup>(12)</sup>. Technika obrazowania dyfuzji MRI – DWI (*diffusion-weighted imaging*) oraz FLAIR są szczególnie przydatne w wykrywaniu nieprawidłowości kory mózgowej, także z towarzyszącym zwiększeniem natężenia sygnału prążkowiego<sup>(3,13)</sup>.

Nadal pomocny w rozpoznawaniu sCJD jest zapis EEG, w którym pojawiają się nad obiema półkulami mózgu rytmiczne i synchroniczne wyładowania (zespoły fal ostrych dwu- i trójfazowych z falą wolną) – niemal zawsze symetryczne, występujące periodycznie co 0,5 do 2 sekund<sup>(1)</sup>. W diagnostyce vCJD ważny jest natomiast dodatni wynik badania migdałków podniebiennych na obecność PRP<sup>TSE</sup>.

Czułość i swoistość badań dodatkowych w rozpoznawaniu sCJD przedstawia tabela 1, opracowana przez Browna, który zakresy czułości i swoistości poszczególnych testów obliczył na podstawie wyników najnowszych opisów serii licznych przypadków. W obrazie MRI oceniał zwiększenie natężenia sygnału kory mózgowej lub prążkowiego wykryte za pomocą FLAIR lub DWI<sup>(9)</sup>. Jednak na ostateczne potwierdzenie rozpoznania pozwalają wyłącznie badania neuropatologiczne, możliwe do wykonania dopiero w wyniku autopsji lub ewentualnie biopsji mózgu. Dlatego też przyżyciowe rozpoznanie CJD opiera się na kryteriach diagnostycznych (przedstawionych w tabeli 2) wyróżniających możliwą i prawdopodobną formę tej choroby.

Choroba Creutzfeldta-Jakoba prezentuje różnoraki obraz kliniczny, także jej przebieg bywa zmienny, co sprawia, iż rozpoznanie jej może być trudne. W niektórych przypadkach jest ustalane w ciągu kilku tygodni, a w innych dopiero po miesiącach trwania choroby. Niemniej jednak liczba rozpoznawanych przypadków CJD nadal wzrasta, co przyczynia się do lepszego poznania kliniki tej choroby.

W opisywanym przypadku autorzy chcieli zwrócić uwagę, iż w początkowym stadium dominowały objawy oczne pod postacią ślepoty, która po badaniach wysoce specjalistycznych została zidentyfikowana jako ślepotą czynnościową. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, iż dotychczas w tej chorobie nie były opisywane objawy ślepoty w takiej formie.

### OPIS PRZYPADKU

Całkowicie zdrowa do chwili hospitalizacji (poza niewielką krótkowzrocznością) chora H.Z., lat 53, została przyjęta do naszej Kliniki z powodu gwałtownego pogorszenia ostrości wzroku, które było niezrozumiałe dla okulistów. Choroba u pacjentki rozpoczęła się 6 grudnia 2005 roku błyskami przed oczami, a następnie w ciągu 3 tygodni z niewielkiej krótkowzroczności ostrość wzroku u kobiety gwałtownie zmniejszyła się i wynosiła: OP 2/50, OL 5/50. Badania diagnostyczne wykonane przez okulistów, w tym angiografia fluoresceinowa, dały wyniki prawidłowe. W wykonanym MRI głowy obraz mózgowia był bezzmianowy, natomiast w badaniu SPECT mózgu (tomografia emisyjna pojedynczego fotonu) stwierdzono niespecyficzny brak gromadzenia znacznika w rzucie tylny-dolnej części płata potylicznego i zmniejszenie wychwytu znacznika w okolicy prawego hipokampa.

Przy przyjęciu do naszej Kliniki w badaniu neurologicznym z odchyień od stanu prawidłowego stwierdzono: znacznego stopnia osłabienie ostrości wzroku, śladową dysmetrię w kkg i kkd oraz ślad drżenia zamiarowego w kkg. Z powodu utrzymujących się zaburzeń ostrości wzroku uzupełniono badania, które mogłyby wykazać patologię: morfologia krwi, podstawowe badania biochemiczne, proteinogram, latex, ASO, białko CRP, hormony tarczycy, markery nowotworowe (Ca 19,9, AFP, CEA, HCG), angio-MRI, USG tt. doczaszkowych, USG

| Test                               | Czułość (%) | Swoistość (%) |
|------------------------------------|-------------|---------------|
| EEG                                | 64 (58-67)  | 84 (74-91)    |
| Analiza płynu mózgowo-rdzeniowego: |             |               |
| Białko 14-3-3                      | 93 (88-97)  | 92 (84-100)   |
| Białko $\tau$                      | 89 (86-95)  | 93 (88-97)    |
| Białko S100b                       | 87 (82-94)  | 87 (85-90)    |
| Enolaza swoista dla neuronów       | 78 (73-92)  | 89 (83-92)    |
| MRI głowy                          | 91 (80-100) | 96 (94-100)   |

Tabela 1. Czułość i swoistość badań dodatkowych w rozpoznawaniu sCJD<sup>(3)</sup>

jamy brzusznej, USG tarczycy, RTG klatki piersiowej, mammografia – wyniki wszystkich badań były prawidłowe. Nie udało się wykonać badania wzrokowych potencjałów wywołanych (WPW) ze względu na brak współpracy chorej.

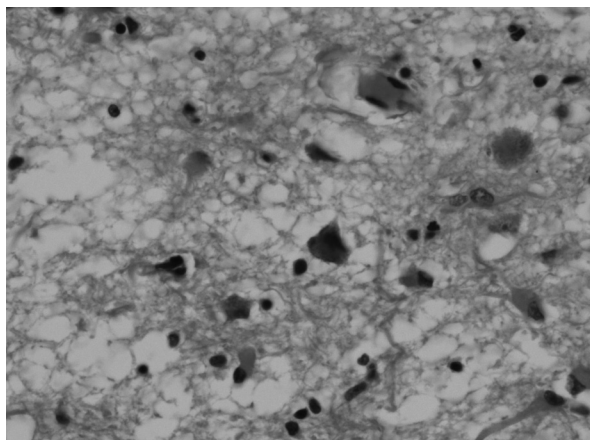
Zachowanie pacjentki było nietypowe dla osoby, która nagle straciła wzrok. Była euforyczna, zadowolona z zainteresowania, jakie wzbudzała u rodziny, znajomych i personelu szpitala. W nocy nie spała, siedziała w „kucy” na podłodze przy łóżku innej chorej. Naszą uwagę zwrócił fakt, że mimo nagłej ślepoty na jej ciele nie było zasinień, nie potykała się, nie przewracała i bezbłędnie omijała przeszkody, w tym otwarte skrzydło szklanych

drzwi wykonanych z przezroczystej szyby. Podejrzejac ślepotę czynnościową, wykonano w Wojskowym Instytucie Medycyny Lotniczej (WIML) w Warszawie badanie wzrokowych potencjałów wywołanych (WPW) stymulacją typu FLASH. Uzyskano zapis z bardzo wysoką amplitudą, co świadczy o prawidłowym przewodzeniu sygnału drogą wzrokową. W WIML wykonaliśmy również badanie ERG (elektroretinografia), którego wynik świadczył o zachowanej czynności czopków. Po 10 dniach hospitalizacji w naszej Klinice, wobec rozpoznania ślepoty czynnościowej, chora w stanie ogólnym dobrym została przeniesiona do Kliniki Psychiatrii Dorosłych w szpitalu im. J. Babińskiego w Łodzi.

|  |   |
|--|---|
| A.   | Postać sporadyczna sCJD (sCJD)  |
|  | I. Definitywna sCJD:<br>typowy obraz neuropatologiczny i/lub stwierdzenie złożeń PrP (immunohistochemicznie), i/lub PrP opornego na proteinazę K ( <i>Western blotting</i> ), i/lub włókienek powiązanych ze scrapie (SAF ultrastrukturalnie)   |
|  | II. Prawdopodobna sCJD:<br>szybko postępujące otępienie i przynajmniej dwa z czterech poniższych objawów:<br>a) mioklonie<br>b) zaburzenia widzenia lub mózdkowe<br>c) objawy piramidowe lub pozapiramidowe<br>d) mutyzm kinetyczny<br>oraz typowy zapis EEG z okresowo występującymi falami wolnymi i ostrymi lub kliniczne kryteria możliwej sCJD i dodatni wynik badania białka 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym |
| III. Możliwa sCJD:<br>szybko postępujące otępienie i przynajmniej dwa z czterech objawów wymienionych w punkcie II oraz czas trwania choroby poniżej 2 lat   |   |
| B  | Wariant sCJD (vCJD)   |
|  | I.<br>a) Postępująca choroba neuropsychiatryczna<br>b) Czas trwania powyżej 6 miesięcy<br>c) Rutynowe badania nie sugerują innego rozpoznania<br>d) Brak wywiadu sugerującego potencjalne źródło narażenia jatrogennego<br>e) Brak dowodów na rodzinną postać encefalopatii gąbczastej  |
|  | II.<br>a) Wczesne objawy psychiatryczne (depresja, lęk, halucynacje itp.)<br>b) Przetrwale objawy bólowe (silny ból i/lub nieprzyjemne dysestezje)<br>c) Ataksja<br>d) Mioklonie<br>e) Otępienie  |
|  | III.<br>a) EEG: brak obrazu typowego dla sCJD (lub niewykonanie EEG)<br>b) MRI: obustronny wzmożony sygnał w poduszce wzgórza   |
|  | IV.<br>a) Dodatni wynik badania migdałków podniebiennych na obecność PrP <sup>sc</sup>  |
| Definitywny vCJD: Ia (postępująca choroba neuropsychiatryczna) i neuropatologiczne potwierdzenie vCJD (zmiany gąbczaste, nasilona akumulacja PRP z obecnością blaszek kwitnących w mózgu i mózdku) |   |
| Prawdopodobny vCJD: I i 4 z 5 objawów z punktów II, i IIIa, i IIIb   |   |
| Możliwy vCJD: I i 4 z 5 objawów z punktów II, i IIIa   |   |

W Klinice Psychiatrii stan pacjentki gwałtownie pogorszył się – lekarz już nie nawiązał z nią kontaktu słowno-logicznego, wypowiadała ona pojedyncze dźwięki, a po kilku godzinach pojawiły się i gwałtownie narastały ilościowe zaburzenia świadomości. W leczeniu zastosowano Sulpiryd w dawce 75 mg/dobę. W 5. dobie pobytu w Klinice Psychiatrii chora zagorączkowała do 38°C i zapadła w śpiączkę. Z podejrzeniem neuroinfekcji została przewieziona do Kliniki Chorób Zakaźnych, gdzie natychmiast w Izbie Przyjęć wykonano punkcję lędźwiową i pobrano płyn mózgowo-rdzeniowy na badanie ogólne. Wynik badania był prawidłowy, wobec czego pacjentkę tego samego dnia odesłano do szpitala J. Babińskiego, w którym została przyjęta na Oddział Neurologiczny. Chora nadal była nieprzytomna i gorączkowała. Ze względu na stwierdzoną w badaniu neurologicznym sztywność mięśni, gorączkę oraz wysokie i narastające wartości kinazy kreatyniny (CK – 1320 IU/l, a następnie po 2 dniach CK – 2000 IU/l, ale bez znamiennej mioglobinurii) pacjentkę (po 2 dniach pobytu na Oddziale Neurologicznym) z podejrzeniem złośliwego zespołu poneuroleptycznego przewieziono na Oddział Intensywnej Terapii naszego szpitala (USK nr 2 im. WAM w Łodzi). W OIT chora przebywała 6 dni i następnie ponownie została przyjęta do naszej Kliniki.

Przy przyjęciu chorej do Kliniki w badaniu przedmiotowym stwierdzono śpiączkę z hipertermią do 38°C, okresowo zlewne poty. Pacjentka była oddechowo i krążeniowo wydolna. Oczy otwierała spontanicznie, nie fiksowała spojrzenia, poruszała gałkami ocznymi we wszystkich kierunkach. Na próbę biernego otwierania powiek reagowała ich zaciskaniem. Przy próbie badania napięcia mięśniowego w kończynach górnych reagowała silnym, czynnym oporem (napięcie mięśniowe w kończynach dolnych było prawidłowe). Okresowo na dotyk lub



Rys. 1. Obraz mikroskopowy w barwieniu hematoksyliną i eozyną, pow. 600x. Widoczna wakuolizacja neuropilu prawdopodobnie bardziej w wyniku zmian spowodowanych niedotlenieniem niż CJD. Ponadto widoczne neurony z cechami zwyrodnienia i odczynowe astrocyty

dźwięki reagowała głośnym, przeraźliwym krzykiem. Także okresowo wymachiwała kończynami górnymi, jakby się przed czymś oganiała. Poza powyższymi objawami nie stwierdzono u chorej żadnych objawów piramidowych, pozapiramidowych (opisana wcześniej sztywność mięśniowa budziła nasze wątpliwości) ani żadnych innych objawów ogniskowych i ubytkowych. Ze względu na wcześniej wysunięte podejrzenie złośliwego zespołu poneuroleptycznego kontynuowano leczenie Bromergonem i Amantiksem. Utrzymano także antybiotykoterapię oraz leczenie objawowe, niemniej jednak nie uzyskano zmian w stanie przedmiotowym chorej. Ze względu na dużą ilość wydzieliny w drogach oddechowych wykonano tracheotomię w celu właściwej pielęgnacji drzewa oskrzelowego. Uzupełniono diagnostykę o badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku chorób z autoagresji (indeks IgG, elektroforeza białek – wyniki prawidłowe), badania wirusologiczne (wirusów nie wyizolowano, a przeciwciała w surowicy krwi były w granicach normy) oraz badanie ogólne, którego wynik także był prawidłowy. Wykonano MRI głowy (w 83. dobie od początku zachorowania) – opisywany obraz mózgowia był w dalszym ciągu prawidłowy. Zapis EEG (wykonywany kilkakrotnie) ewoluował – stale zwiększała się ilość fal wolnych theta i delta (przewaga w okolicach skroniowych).

W 86. dobie od początku zachorowania u pacjentki doszło do zatrzymania oddechu i krążenia z następczą skuteczną reanimacją (przyczyną niewydolności oddechowej była stwardniała wydzielina w rurce oddechowej). Chorą ponownie przeniesiono na OIT, gdzie przebywała kilka miesięcy. W tym czasie (po 3 miesiącach od zachorowania i w 47. dobie śpiączki) pojawiły się mioklonie, które z mniejszym lub większym nasileniem utrzymywały się do końca życia pacjentki. Ze względu na wysunięte wówczas podejrzenie CJD pobrano ponownie płyn mózgowo-rdzeniowy na obecność białka 14-3-3 – wynik testu był dodatni. Z uwagi na początek objawów (zaburzenia psychiczne) podejrzewano, że być może mamy do czynienia z wariantem CJD. Dlatego pobrano wycinek migdałka podniebiennego do badania neuropatologicznego (z powodu ciężkiego stanu ogólnego laryngologzy odstąpili od operacji pobrania całego migdałka). W badanym wycinku nie stwierdzono obecności białka PRP<sup>TSE</sup>.

Stan chorej był nadal bardzo ciężki, dlatego nie przeprowadzono kolejnego badania MRI głowy (konieczny transport do innego szpitala), wykonano w 139. dobie choroby tomografię komputerową (KT) głowy, w której zobrazowano uogólnione znacznego stopnia zaniki korowo-podkorowe, głównie w zakresie płatów skroniowych, oraz podobne zmiany w strukturach podnamiotowych tylnego dołu czaszki. Kolejne zapisy EEG nie były już wykonywane.

Stan pacjentki stale pogarszał się. Przez kilka miesięcy pozostawała ona w stanie wegetatywnym. W 302. do-

bie od zachorowania chora zmarła. Wykonano badanie neuropatologiczne mózgowia. Wynik badania był charakterystyczny dla sCJD, co przedstawiają rys. 1-3. We wnioskach z badania neuropatologicznego stwierdzono: typ sporadyczny choroby Creutzfeldta-Jakoba. Ze względu na złe utrwalenie materiału neuropatologicznego nie mogli określić podtypu sCJD.

## OMÓWIENIE

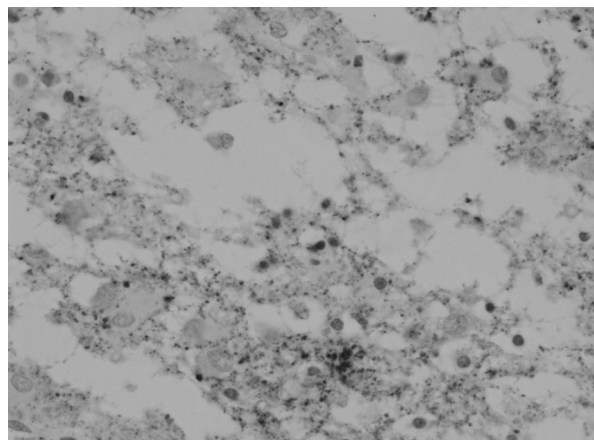
W opisach obrazu klinicznego sCJD dominuje postępujące otępienie, które gwałtownie narasta. Często po 2-4 tygodniach od początku zachorowania jest ono trudne do oceny ze względu na postępujące zaburzenia świadomości. Wśród równolegle pojawiających się objawów neurologicznych częste są ruchy mimowolne (zwykle mioklonie), które jednak u części chorych pojawiają się dopiero w końcowym okresie choroby. Rzadziej dominują zaburzenia równowagi i inne objawy zespołu mózdkowego. U niektórych chorych rozwija się ślepotą korową, a także inne objawy uszkodzenia układu piramidowego oraz pozapiramidowego<sup>(16-18)</sup>. Obecnie wiadomo, że te różnice fenotypowe wynikają z konfiguracji kodonu 129. w genie *PRNP* i typu prionu, który jest przyczyną choroby<sup>(18)</sup>.

W przypadku opisywanej chorej w początkowym okresie trwania choroby dominującym objawem klinicznym była czynnościowa ślepotą. Nie obserwowano objawów otępiennych, zapewne ze względu na szybkie wystąpienie u pacjentki zaburzeń świadomości. Odmienne niż w opisywanych przypadkach sCJD było także niewystępowanie innych objawów (poza śpiączką) uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego. Objawy pozapiramidowe pojawiły się dopiero po kilku miesiącach od początku zachorowania. Niecharakterystyczne dla sCJD były również zapis EEG oraz wyniki badania MRI głowy. W momencie wysunięcia podejrzenia choroby Creutzfeldta-Jakoba u opisywanej pacjentki przypuszczano, że

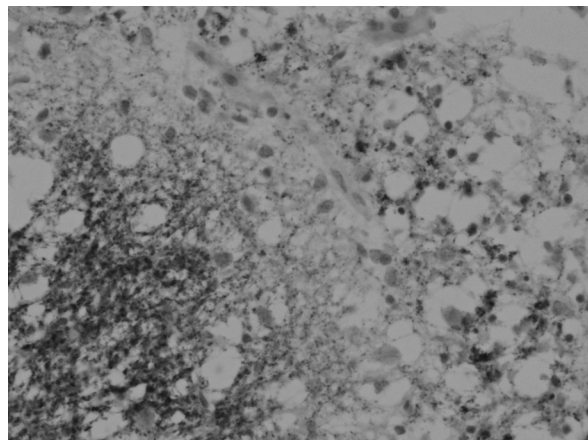
może to być wariant CJD. W 85% przypadków vCJD rozpoczyna się od objawów psychotycznych pod postacią pobudzenia, agresji bądź splątania, omamów i urojeń. U większości chorych w początkowym okresie vCJD rozpoznaje się czystą psychozę. W dalszym przebiegu choroby rozwijają się mioklonie, otępienie i zaburzenia równowagi. W żadnym z dotychczas obserwowanych przypadków vCJD nie stwierdzono typowego dla CJD zapisu EEG<sup>(15,18)</sup>. Przebieg choroby w prezentowanym przypadku był więc bardziej zbliżony do kryteriów diagnostycznych vCJD niż sCJD. Z powodu podejrzenia vCJD pobrano wycinek migdałka podniebiennego do badania histopatologicznego na obecność prionów, jednak wynik tego badania był ujemny. Ostatecznie o rozpoznaniu zdecydowało pośmiertne badanie neuropatologiczne mózgowia.

Śledząc piśmiennictwo dotyczące cech kliniczno-patologicznych sCJD, autorzy przekonali się, że spektrum podstawowych objawów sCJD stale się poszerza o opisy pojedynczych nietypowo przebiegających przypadków. Przebieg piorunujący (śmierć w ciągu kilku tygodni)<sup>(16,19)</sup>, zawroty głowy i długotrwałe zaburzenia psychiczne poprzedzające rozpoznanie prawdopodobnej sCJD<sup>(20)</sup>. Opisano także przypadki niedrgawkowego stanu padaczkowego jako początkowy objaw sCJD<sup>(21,22)</sup>. Właśnie dlatego autorzy zdecydowali się przedstawić opis nietypowo przebiegającej choroby sCJD – aby przyczynić się do poszerzenia wiedzy na temat możliwych początkowych objawów w tej chorobie.

Bardzo słuszne i zasadne wydaje się stwierdzenie Paula Browna, który od wielu lat zajmuje się problemami etiologii i patogenezy pasażowalnych encefalopatii gąbczastych, że różnorodność początkowych objawów klinicznych choroby Creutzfeldta-Jakoba jest już na tyle duża, że rozpoznanie to należy brać pod uwagę w diagnostyce różnicowej każdego chorego w średnim lub starszym wieku, wykazującego niewyjaśnione w inny sposób zaburzenia neurologiczne<sup>(3)</sup>.



Rys. 2. Reakcja immunohistochemiczna z przeciwciałem przeciw PrP, widoczny synaptyczny typ depozytów PrP<sup>Sc</sup>. Rys. 1-2 – zdjęcia z kory mózgu



Rys. 3. Reakcja immunohistochemiczna przeciw PrP w mózdku, typ zmian ten sam

## PIŚMIENNICTWO:

## BIBLIOGRAPHY:

1. Kulczycki J.: Choroba Creutzfeldta-Jakoba; aktualne problemy kliniczne i epidemiologiczne. *Neurologia Praktyczna* 2007; 7: 9-12.
2. Glatzel M., Stoeck K., Seeger H. i wsp.: Human prion diseases: molecular and clinical aspects. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 545-552.
3. Brown P.: Transmissible spongiform encephalopathy in the 21<sup>st</sup> century: neuroscience for the clinical neurologist. *Neurology* 2008; 70: 713-722.
4. Silveira J.R., Raymond G.J., Hughson A.G. i wsp.: The most infectious prion protein particles. *Nature* 2005; 437: 257-261.
5. Liberski P.P.: Choroba Creutzfeldta-Jakoba i inne choroby wywołane przez priony – pasażowalne encefalopatie gąbczaste człowieka. Wyd. I, Czelej, Lublin 2003.
6. Ladogana A., Puopolo M., Croes E.A. i wsp.: Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology* 2005; 64: 1586-1591.
7. Brown P., Brandel J.P., Preece M., Sato T.: Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: the waning of an era. *Neurology* 2006; 67: 389-393.
8. Golańska E., Hulas-Bigoszewska K., Sikorska B., Liberski P.P.: Badania białka 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym w chorobie Creutzfeldta-Jakoba. *Doniesienie wstępne. Neurol. Neurochir. Pol.* 2005; 39: 358-365.
9. Otto M., Wiltfang J., Tumani H. i wsp.: Elevated levels of tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci. Lett.* 1997; 225: 210-212.
10. Beaudry P., Cohen P., Brandel J.P. i wsp.: 14-3-3 protein, neuron-specific enolase, and S-100 protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1999; 10: 40-46.
11. Otto M., Stein H., Szudra A. i wsp.: S-100 protein concentration in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Neurol.* 1997; 244: 566-570.
12. 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.
13. Meissner B., Kallenberg K., Sanchez-Juan P. i wsp.: Isolated cortical signal increase on MR imaging as a frequent lesion pattern in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2008; 29: 1519-1524.
14. Will R.G., Zeidler M., Stewart G.E. i wsp.: Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann. Neurol.* 2000; 47: 575-582.
15. Liberski P.P., Grams R., Bratosiewicz J.: Wariant choroby Creutzfeldta-Jakoba i nowy podział sporadycznej postaci choroby Creutzfeldta-Jakoba. *Aktualn. Neurol.* 2002; 2: 112-124.
16. Adamkiewicz B., Fornalska Z., Skłodowski P. i wsp.: Przypadek choroby Creutzfeldta-Jakoba zdiagnozowany przyżyciowo. *Aktualn. Neurol.* 2006; 6: 54-57.
17. Gambetti P., Kong Q., Zou W. i wsp.: Sporadic and familial CJD: classification and characterisation. *Br. Med. Bull.* 2003; 66: 213-239.
18. Liberski P.P., Bratosiewicz-Wąsik J.: Unikalny paradigmat biologiczny chorób zarazem infekcyjnych jak i dziedzicznych: pasażowalne encefalopatie gąbczaste – albo choroby wywołane przez priony. *Pol. J. Pathol.* 2004; 55 supl.: 5-24.
19. Bratosiewicz-Wąsik I., Grams A.R., Liberski P.P.: Pasażowalne encefalopatie gąbczaste albo choroby wywołane przez priony. W: Szczudlik A., Liberski P.P., Barcikowska M. (red.): *Otepienie*. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2004: 216-245.
20. Gronkowski M., Śpila B., Nowicka A. i wsp.: Zaburzenia psychiczne u pacjentki z prawdopodobną chorobą Creutzfeldta-Jakoba. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2005; 39: 520-523.
21. Shapiro J.M., Shujaat A., Wang J., Chen X.: Creutzfeldt-Jakob disease presenting as refractory nonconvulsive status epilepticus. *J. Intensive Care Med.* 2004; 19: 345-348.
22. Cohen D., Kutluay E., Edwards J. i wsp.: Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav.* 2004; 5: 792-796.

## Szanowni Autorzy!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyków publikacja artykułu w czasopiśmie „AKTUALNOŚCI NEUROLOGICZNE” – indeksowanym w Index Copernicus – umożliwi doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.