

CHOROBY WYWOŁANE PRZEZ PRIONY

B. Adamkiewicz¹, Z. Fornalska¹, P. Skłodowski¹,
P.P. Liberski², A. Klimek^{1,3}

Received: 09.02.2006

Accepted: 03.03.2006

Published: 31.03.2006

Przypadek choroby Creutzfeldta-Jakoba zdiagnozowany przyżyciowo

An in vivo diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Case report

¹ Oddział Neurologii WSS im. M. Kopernika w Łodzi

² Zakład Patologii Molekularnej i Neuropatologii Katedry Onkologii UM w Łodzi

³ II Katedra Chorób Układu Nerwowego UM w Łodzi

Adres do korespondencji: Oddział Neurologii WSS im. M. Kopernika, ul. Pabianicka 62, 93-513 Łódź, tel.: 042 689 53 60

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Szybko postępujące otępienie, po którym pojawiają się ogniskowe objawy uszkodzenia mózgu oraz obecność okresowych zmian patologicznych w zapisie EEG pod postacią iglicy i fali wolnej nasuwają podejrzenie choroby Creutzfeldta-Jakoba (CJD). Tym niemniej rozpoznania tego schorzenia są rzadko spotykane. Chory 66-letni został przyjęty do Oddziału Neurologicznego WSS im. M. Kopernika w Łodzi z powodu zaburzeń zachowania i porozumiewania się. W rodzinie nie było przypadków demencji. W badaniu przedmiotowym stwierdzono zaburzenia typu afatycznego, wzrost napięcia mięśniowego z niewielką asymetrią w kończynach. W badaniu elektroencefalograficznym uwidocznił się nasilony obraz zmian patologicznych pod postacią iglicy i fali wolnych. Szybko postępujące zaburzenia świadomości nasunęły podejrzenie CJD. Wykonano badanie pmr, w którym wykazano obecność białka neuronalnego 14-3-3. W badaniu MRI zaobserwowano zaniki korowo-podkorowe. W trakcie pobytu stan chorego ulegał szybkiemu pogorszeniu, pojawiła się śpiączka, napięcie mięśniowe narastało. Po dwóch tygodniach hospitalizacji nastąpił zgon pacjenta. Badanie sekcyjne potwierdziło rozpoznanie sporadycznej postaci CJD. Jest to jeden z nielicznych przypadków rozpoznanych przyżyciowo.

SŁOWA KLUCZOWE: choroba Creutzfeldta-Jakoba, udarowy przebieg, rozpoznanie przyżyciowe, obraz rezonansu magnetycznego, białko 14-3-3

Summary

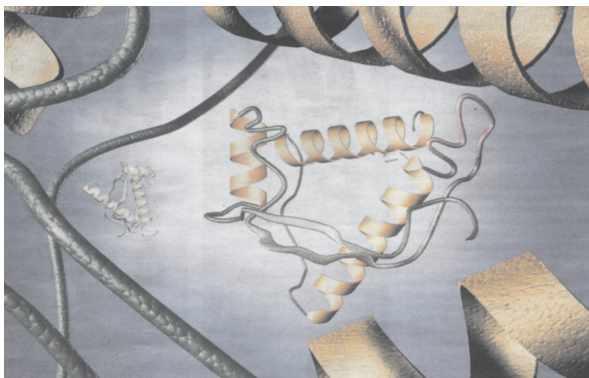
A rapidly progressing dementia, followed by focal neurological signs and evidence of periodic sharp waves complexes in the EEG may lead to the clinical suspicion of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). Nevertheless the cases of CJD are diagnosed seldom. Patient, a 66-year-old man was admitted to Department of Neurology with progressive disturbances of communication. There was no family history of similar diseases. In the neurological examination aphasia, behavioural abnormalities and grow of muscles tension was found. There were also periodic abnormalities in EEG. The rapidly progressive worsening of consciousness persuaded us to recognizing CJD. We diagnosed him as having CJD as we detected the 14-3-3 neuronal protein in cerebrospinal fluid. Cranial MRI showed mild cerebral atrophy with periventricular white matter hyperintensity in T2-weighted scans. During the observation the contact with patient rapidly worsened and he died after two weeks hospitalisation. The CJD was proven by the typical EEG, neuronal protein in CSF and by autopsy too. This is the one of few cases diagnosed alive.

KEY WORDS: Creutzfeldt-Jakob disease, rapid course, diagnosed alive, MRI, protein 14-3-3

Transmisyjne encefalopatie gąbczaste lub choroby prionowe są schorzeniami o nieodwołalnie śmiertelnym przebiegu. Czynnikiem etiologicznym jest białko prionowe PRP^{sc}, które powstaje w wyniku konformacji białka prionowego PRP^c stanowiącego składnik błony komórki neurononalnej lub też innych komórek, np. mięśniowych czy węzłów chłonnych⁽¹⁾. Gen *PRNP*, kodujący białko prionowe, umiejscowiony jest u ludzi na 20 chromosomie. Białko to składa się z 253 aminokwasów tworzących 3 alfa heliksy i dwie krótkie nici (rys. 1). Teoria, że czynnik zakaźny składa się wyłącznie z białka i pozbawiony jest kwasów nukleinowych, została po raz pierwszy wysunięta przez Griffith w 1967 roku⁽²⁾. Do tej pory nie wiadomo jednak, w jaki sposób czynnik zakaźny rozprzestrzenia się w organizmie oraz jak dochodzi do powstania tej konformacji. Materiał zawierający białko PRP^{sc} można przepasażować nie tylko na osobnika w obrębie tego samego gatunku.

Najczęściej występującą u ludzi encefalopatią gąbczastą jest choroba Creutzfeldta-Jakoba. Dzieli się ona na postać sporadyczną (sCJD), postać rodzinną, jatrogenną i wariant CJD, po raz pierwszy zaobserwowany w Wielkiej Brytanii w 1996 roku.

Postać sporadyczna występuje na całym świecie z częstością od 0,6 do 1,2 na milion mieszkańców populacji⁽²⁾. Obejmuje ona do 90% przypadków CJD. Etiologia jest niejasna, żadne egzogenne lub endogenne czynniki powodujące rozwój schorzenia nie zostały dotychczas zidentyfikowane. Przypadki jatrogenne są związane z zabiegami neurochirurgicznymi, transplantacją tkanek lub stosowaniem hormonu wzrostu otrzymanego od osobników zmarłych z nierozpoznaną chorobą Creutzfeldta-Jakoba. Wariant CJD po raz pierwszy pojawił się w 1996 roku na Wyspach Brytyjskich⁽³⁾. Przeprowadzone do tej pory badania wskazują, że przyczyną wystąpienia tej postaci CJD było spożycie mięsa krów chorujących na encefalopatię gąbczastą bydła (BSE). Pacjenci z tą postacią są młodsi – średni wiek zgonu wynosił 29 lat, a przebieg choroby jest dłuższy. Znane są również postaci rodzinne dziedziczące się w sposób autosomalny dominujący, do których należy zespół Gerstmann-Strausslera-Scheinkera (GSS) i śmiertelna rodzinna



Rys. 1. Białko prionowe

bezsenność (FFI). Występowanie tych chorób jest związane z mutacją genu *PRNP*⁽⁴⁾. Encefalopatie gąbczaste występują także u zwierząt. Są to *scrapie* u owiec, BSE u bydła, transmisyjna encefalopatia u norek i kotów oraz wyniszczająca przewlekła choroba łosi i jeleni.

Postać sporadyczna CJD charakteryzuje się szybko postępującym otępieniem, zwykle prowadzącym do zgonu w ciągu dwunastu miesięcy, licząc od początku zachorowania. Pierwsze objawy są związane z zaburzeniami poznawczymi, snu i zachowania. W miarę postępu choroby dołączają się inne objawy kliniczne, jak np. zaburzenia pozapiramidowe i piramidowe, ataksja, zaburzenia widzenia, zwykle pod koniec pojawiają się także mioklonie⁽⁴⁾. W stanie terminalnym pacjent zapada w mutyzm akinetyczny. Średni wiek zachorowania wynosi od 55 do 65 lat. Postać sporadyczna dzieli się na mniejsze podgrupy, w zależności od czynników genetycznych, biochemicznych, neuropatologicznych i klinicznych. Typowy, szybko przebiegający typ sCJD charakteryzuje się homozygotycznym kodonem 129 dla metioniny i odpowiednim typem białka PrP^{sc} w *Western blott*.

Rozpoznanie opiera się na obrazie klinicznym i badaniach dodatkowych. Przez wiele lat jedynym badaniem było EEG, w którym stwierdzano w około 70% przypadków sCJD charakterystyczne zespoły iglicy i fali wolnej występujące z częstością 0,5 do 2 cykli na sekundę (rys. 2), zwykle w okresie preterminalnym. Ponieważ czułość tej metody jest ograniczona, wprowadzono kolejne badania świadczące o uszkodzeniu komórki nerwowej, jak np. testy na obecność białek neuronalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym (pmr). Z wielu markerów stwierdzanych w pmr u ludzi najbardziej przydatne i obiecujące jest jak do tej pory badanie na obecność białka 14-3-3⁽⁵⁾. Należy pamiętać, że podwyższony poziom tego białka stwierdza się również w zapaleniu mózgu, udarze mózgu lub nowotworach. Chociaż nie jest to badanie swoiste, to jednak jego duża czułość, sięgająca wg niektórych autorów 98%, sprawia, że test ten po wykluczeniu innych wymieniowych wyżej schorzeń okazuje się wysoce wiarygodny.

Ostatnie osiągnięcia w technikach obrazowych mózgu, a zwłaszcza MRI, pozwalają na ustalenie nawet specyficznych wzorów obrazów encefalopatii gąbczastych. Dla postaci sCJD w sekwencjach FLAIR i T2-zależnych opi-



Rys. 2. Zapis EEG w zaawansowanej chorobie Creutzfeldta-Jakoba

sywane są charakterystyczne zmiany w jądrach podstawy i korze mózgowej obserwowano u ok. 67% chorych⁽⁶⁾. Dla postaci vCJD typowe są zmiany w poduszkach wzgórza występujące u ok. 78% chorych⁽⁷⁾.

Pomocne w rozpoznawaniu CJD są badania histochemiczne i molekularne z materiału bioptycznego. Białko prionowe PRP^{sc} można uzyskać nie tylko z mózgu, ale także z biopsji węzłów chłonnych lub błony śluzowej nosa lub mięśni.

Rozwinięta jest również diagnostyka molekularna opierająca się na badaniach genetycznych, które pozwalają na odróżnienie postaci sporadycznej od rodzinnej. Badania biochemiczne pomagają określić oporność białka PRP^{sc} na działanie proteinaz, co pozwala na zróżnicowanie go z białkiem PRP^c. Za pomocą technik histopatologicznych i histochemicznych można wykazać rozkład białka PRP^{sc} w określonych częściach mózgu^(9,10).

Ustalenie rozpoznania sCJD trwa zwykle tygodniami, jeśli nie miesiącami, zapewne z uwagi na mało charakterystyczny początek choroby. Chcielibyśmy zatem przedstawić przypadek o bardzo szybkim przebiegu, co do tychczas nie było w piśmiennictwie opisywane.

OPIS PRZYPADKU

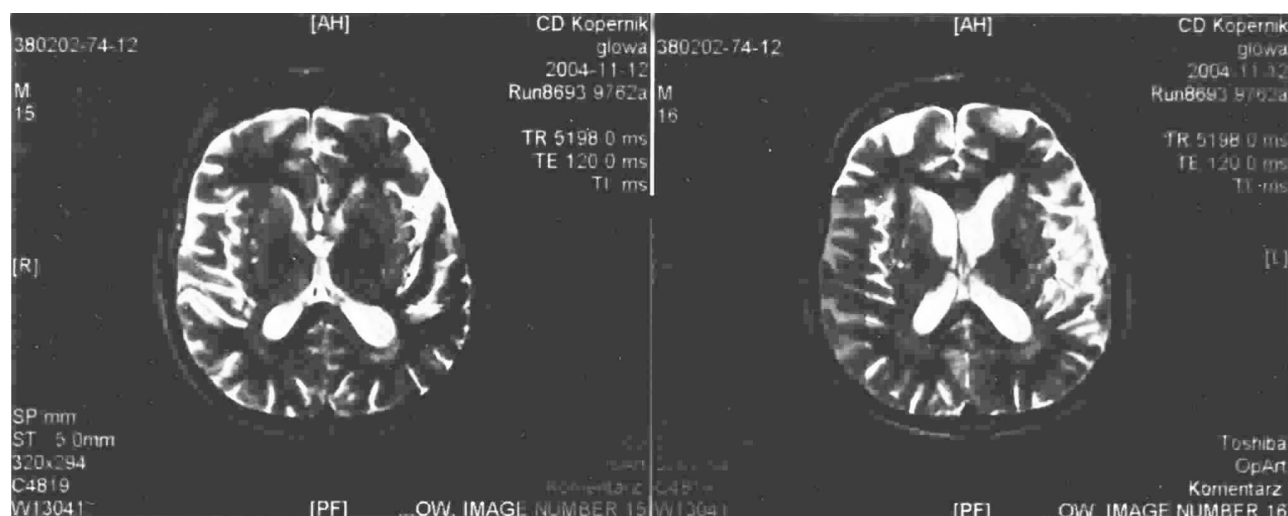
Chory, 66-letni mężczyzna, J.K., został przyjęty do Oddziału Neurologii WSS im. M. Kopernika w Łodzi w dniu 04.11.2004 roku (nr historii choroby 36948) z podejrzeniem udaru mózgu. Pierwsze objawy rodzina mężczyzny zauważyła dwa tygodnie wcześniej. U pacjenta obserwowano zaburzenia komunikacji werbalnej, głównie o typie afazji, zaburzenia snu i zachowania. Poza tym w wywiadzie przeżyty dwukrotnie zawał mięśnia sercowego (w 1993 i w 2003 roku). W roku 2003 chory przeżył również krwotok z przewodu pokarmowego. Podstawowym objawem klinicznym stwierdzanym przez lekarza przyjmującego była afazja sensomotoryczna. Pacjent nie rozumiał poleceń, nie umiał się wysłowić. Dodatkowo w ba-

daniu przedmiotowym stwierdzono nieznaczną asymetrię w odruchach głębokich z kończyn górnych i odruchach kolanowych, z ekstensją palucha po stronie prawej i niewielkim wzmożeniem napięcia mięśniowego typu piramidowego. W badaniu TK głowy wykonanym z IP uwidoczniono drobne ognisko niedokrwienne w lewym płacie ciemieniowym, niewyjaśniające jednak przyczyny stwierdzanego stanu neurologicznego.

W trakcie hospitalizacji stan chorego ulegał szybkiemu i systematycznemu pogorszeniu. Kontakt z pacjentem coraz bardziej utrudniony. Pojawiła się uogólniona sztywność mięśniowa typu spastycznego, wystąpiły objawy zapalenia płuc i gorączka. Wykonane w dniu 12.11.2004 r. badanie MRI głowy uwidocznilo zaniki korowo-podkorowe i zmiany określane terminem leukoarajozji okołokomorowej, które nie były opisywane w nieco wcześniejszym badaniu TK (rys. 3). W badaniu EEG z dnia 12.11.2004 r. stwierdzono powtarzające się periodyczne zmiany pod postacią fal ostrych i wolnych 2-2,5 cykli na sekundę, z wyraźną przewagą w prawej skroni. To skłoniło nas do wykonania testów immunoenzymatycznych.

W dniu 16.11.2004 roku wykonano punkcję łądźwiową i otrzymano pmr całkowicie przezierny wypływający pod prawidłowym ciśnieniem. Badanie ogólne płynu mózgowo-rdzeniowego wypadło prawidłowo, z wyjątkiem testów immunoenzymatycznych na obecność białka neuronalnego 14 – 3 – 3 i nieco podwyższonego poziomu białka – do 678 mg/l. Z innych badań laboratoryjnych zwracał uwagę bardzo wysoki poziom sodu – do 168 mEq/l, który oceniliśmy jako zaburzenie ośrodkowej kontroli nad regulacją gospodarki elektrolitowej.

Pozytywny test na obecność białka 14-3-3 w pmr, przebieg kliniczny, a także wyniki pozostałych badań, w tym MRI i EEG, pozwoliły na rozpoznanie przyżyciowe CJD. Stan chorego ulegał stale szybkiemu pogarszaniu. W dniu 17.11.2004 r. u pacjenta wystąpił obrzęk płuc, mężczyzna zapadł w głęboką śpiączkę. W dniu 18.11.2004 r.



56 Rys. 3. Obraz mózgu pacjenta w obrazie MRI

nastąpił zgon. Przebieg choroby był bardzo gwałtowny. Jak wynika z literatury, około 20% przypadków sCJD ma właśnie początek udarowy⁽¹¹⁾. Wyniki autopsji mózgu i badanie genetyczne wykonane w Krajowym Ośrodku Referencyjnym Chorób Wywołanych przez Priony w Łodzi potwierdziły encefalopatię gąbczastą typu sCJD.

OMÓWIENIE

W przypadkach choroby CJ (choroba Creutzfeldta-Jakoba) o początku udarowym śmierć następuje zwykle po 6-9 miesiącach trwania choroby. W naszym przypadku powodem hospitalizacji były zaburzenia afatyczne, choć nieco wcześniej rodzina odnotowała zaburzenia zachowania, które trwały około dwóch tygodni. Przebieg choroby był ultraszybki, wręcz piorunujący – około czterech tygodni. Brak korespondencji pomiędzy objawami afatycznymi a wynikiem badania TK głowy nasuwał przypuszczenie o podejrzeniu choroby CJ, stąd decyzja o nakłuciu lędźwiowym. Obecność w pmr białka 14-3-3 świadczy o wysokim prawdopodobieństwie sCJD, ale trzeba pamiętać, że nie jest to swoisty marker tej choroby. Po 2-tygodniowej hospitalizacji nastąpił zgon, a przeprowadzone badanie sekcyjne potwierdziło, że jest to przypadek definitywny sCJD.

Literatura pomija przyczyny udarowego początku sporadycznej formy CJD oraz piorunujący przebieg, jak to miało miejsce w omawianym przypadku. Nie umiemy zająć stanowiska co do formy klinicznej, jednak przed kilku laty również przyżyciowo, choć na innej drodze, rozpoznaliśmy sCJD. Nie było wówczas możliwości oznaczenia białka 14-3-3 w pmr.

W analizowanym przypadku zwraca uwagę wysoka, bo sięgająca 168 mEq/l, hipernatremia. W dostępnej nam literaturze nie spotkaliśmy opisu przypadków sCJD z hipernatremią. Można przyjąć, iż proces destrukcyjny wybiórczo obejmował pewne fragmenty podwzgórza, aczkolwiek nie wiemy, dlaczego doprowadził jedynie do wzrostu jednego elektrolitu.

Należy zatem zastanowić się nad pewnymi podobieństwami klinicznymi pomiędzy sCJD a centralną mielinolizą mostu (CPM)⁽¹²⁾. Poza miokloniami, które nie występują w przebiegu CPM, pozostałe elementy kliniczne są takie same (dyszartria, mutyzm, zaburzenia zachowania, zaburzenia czynności mięśni gałkoruchowych, objawy opuszkowe, często tetrapareza, drgawki, śpiączka, niekiedy zespół *locked-in*). W zasadzie przyczyny obrazu klinicznego CPM są niejasne, choć miejsce uszkodzenia jest widoczne w badaniu neuroobrazowym. Tłumaczono je hiponatremią lub uszkodzeniem CUN, do jakiego dochodzi w przebiegu wyrównywania niedoborów sodu. O ile nam wiadomo, w CPM nie było oznaczane białko 14-3-3 w pmr, ale można by spekulować, czy wynik tego badania byłby pozytywny.

Poprzedni przypadek sCJD rozpoznany przez nas na podstawie materiału uzyskanego z biopsji mózgu, a na-

stępnie potwierdzony również sekcyjnie, przedstawiliśmy w 1995 roku⁽¹³⁾. Chociaż przez te lata mogliśmy obserwować olbrzymi postęp zarówno wiedzy, jak i możliwości diagnostycznych, to do tej pory, pomimo prowadzenia intensywnych badań nad lekami prionostatycznymi, nie ma skutecznej metody leczenia. Należy wierzyć, że dalszy postęp medycyny obejmie i tę chorobę.

Obecnie rozpatrywane są dwa główne kierunki postępowania w przypadku zakażenia prionami. Pierwszy polega na zapobieganiu rozprzestrzenianiu się replikacji prionów wzdłuż nerwów obwodowych i w układzie chłonnym, co w warunkach laboratoryjnych udało się już uzyskać. Druga strategia nastawiona jest na leczenie zmian w mózgu za pomocą transplanatacji komórek macierzystych pnia i znajduje się wciąż w fazie eksperymentu.

Miejmy nadzieję, że w niedługim czasie doczekamy się momentu, że po rozpoznaniu choroby Creutzfeldta-Jakoba będziemy mogli skutecznie ją leczyć.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- Glatzel M., Stoek K., Seeger H. i wsp.: Human prion diseases: molecular and clinical aspects. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 545-552.
- Griffith J.S.: Self-replication and scrapie. *Nature* 1967; 215: 1043-1044.
- Will R.G., Ironside J.W., Ziehdler M. i wsp.: A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921-925.
- Gambetti P., Kong Q., Zou W. i wsp.: Sporadic and familial CJD. Classification and characterisation *Br. Med. Bull.* 2003; 66: 213-239.
- Van Everbroeck B., Boons J., Cras P.: Cerebrospinal fluid biomarkers in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2005; 107: 355-360.
- Tribl G.G., Strasser G., Zeitlhofer J. i wsp.: Sequential MRI in a case of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuroradiology* 2002; 44: 223-226.
- Zeidler M., Sellar R.J., Collie D.A. i wsp.: The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 2000; 355: 1412-1418.
- Alperivitch A., Zerr I., Pocchiari M. i wsp.: Codon 129 prion protein genotype and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1999; 353: 1673-1674.
- Armstrong R.A., Cairns N.J.: Spatial patterns of the pathological changes in the cerebellar cortex in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD). *Folia Neuropathol.* 2003; 41: 183-189.
- Liberski P.P., Streichenberger N., Giraud P. i wsp.: Ultrastructural pathology of prion diseases revisited: brain biopsy studies. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2005; 31: 88-96.
- Bratosiewicz-Wąsik I., Grams A.R., Liberski P.P.: Pasożwalne encefalopatie gąbczaste albo choroby wywołane przez priony. Otepienie. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2004: 216-245.
- Bernardini G.L., Mancall E.L.: Środkowa mielinoliza mostu. W: Rowland L.P. (red.): *Neurologia Merritta*. Urban&Partner, Wrocław 2004: 797-799.
- Liberski P.P., Skłodowski P., Klimek A.: Creutzfeldt-Jakob disease: Ultrastructural study of brain biopsy: unusual interaction between astrocytes and oligo- and microglia. *Folia Neuropath.* 1995; 33: 85.