

Beata Sikorska

Received: 08.02.2011

Accepted: 14.02.2011

Published: 30.04.2011

Choroba Creutzfeldta-Jakoba i jej odmiany

Creutzfeldt-Jakob disease and its subtypes

Zakład Patologii Molekularnej i Neuropatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Zakład Patologii Molekularnej i Neuropatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: 42 679 14 77

Autorzy dedykują symposium pamięci Prof. Huberta Kwiecińskiego

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Choroba Creutzfeldta-Jakoba jest najczęstszą chorobą wywoływaną przez priony. Heterogenna pod względem klinicznym, neuropatologicznym i molekularnym, może sprawiać spore problemy diagnostyczne. Chorobę Creutzfeldta-Jakoba dzieli się na 4 podstawowe postaci: sporadyczną, rodzinną, jatrogeną i wariant choroby CJD. Najczęstsza jest postać sporadyczna, którą z kolei dzielimy na 6 czystych i 3 mieszane podtypy. Typowa triada objawów obejmująca szybko postępujące otępienie, mioklonie i typowy zapis EEG nie jest charakterystyczna dla wszystkich podtypów CJD, a nasilenie i kolejność występowania objawów mogą być różne w poszczególnych podtypach. Podobnie jak inne choroby wywoływane przez priony, CJD jest chorobą nieuleczalną, prowadzącą do śmierci chorego. Rozpoznanie definitywnych postaci chorób wywoływanych przez priony jest nadal możliwe jedynie na podstawie badania histopatologicznego lub molekularnego. Obecnie jednak możliwości przyżyciowego rozpoznania CJD zwiększyły się, przede wszystkim dzięki rozwojowi badań obrazowych. Prawidłowa diagnostyka wymaga jednak wykonania wielu badań dodatkowych, przede wszystkim rezonansu magnetycznego o wysokiej czułości, badania EEG oraz badania płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność białka 14-3-3. Nowe kryteria diagnostyczne obejmują obecność zmian w jądrach podstawy i korze mózgu w badaniu rezonansu magnetycznego. Pomimo że infekcyjność postaci sporadycznej jest niska, należy monitorować wszystkie przypadki i dokładnie zbierać wywiad, szczególnie dotyczący zabiegów neurochirurgicznych, okulistycznych i transfuzji krwi.

Słowa kluczowe: priony, choroby wywoływane przez priony, choroba Gerstmana-Sträusslera-Scheinkera, choroba Creutzfeldta-Jakoba, neuropatologia, badania obrazowe

Summary

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is the most common type of human prion disease. Similarly to other prion diseases, Creutzfeldt-Jakob disease is incurable and invariably fatal disorder. The disease is clinically, molecularly and neuropathologically heterogeneous. Apart from familial, iatrogenic and variant CJD there are at least 6 subtypes of sporadic form of CJD. The typical triad of clinical symptoms of sCJD (rapidly progressive dementia, myoclonus, typical EEG) is not always present. The definite disease still can be diagnosed only by neuropathological or molecular analysis of the brain tissue. Taking into consideration that brain biopsy is rarely performed in prion diseases, most definite diagnoses are done *post mortem*. Nevertheless, the clinical diagnosis can be improved by using the new diagnostic criteria based on MRI findings, EEG, 14-3-3 protein test and clinical symptoms. All suspected cases should be monitored and the history of surgery, endoscopy, blood transfusion and family cases should be taken.

Key words: prion, prion diseases, Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease, Creutzfeldt-Jakob disease, neuropathology, imaging

WSTĘP

Wyjątkowość grupy chorób wywoływanych przez priony polega na tym, że mogą one występować sporadycznie, mogą być uwarunkowane genetycznie, ale mogą być także wynikiem infekcji. Pomimo wielu wysiłków nie udało się wykazać, że czynnikiem infekcyjnym jest wirus, nie znaleziono też kwasów nukleinowych w wysoko oczyszczonych preparatach scrapie. W 1967 roku Griffith⁽¹⁾ zasugerował, że czynnikiem infekcyjnym może być białko, a w 1982 roku Bolton i wsp.⁽²⁾ wyizolowali sialoglikoproteinę z homogenatów mózgow chomików zakażonych scrapie. To białko wielkości 27-30 kDa, odporne na trawienie proteinazą K, okazało się głównym składnikiem infekcyjnych frakcji mózgow, a ponadto wykazano jego akumulację w mózгах chorych ludzi i zwierząt. W 1982 roku Stanley B. Prusiner wprowadził nazwę prion (ang. *prion* od *proteinaceous infectious particle*) (PrP) oraz sformułował hipotezę „wyłącznie białka” (*protein only hypothesis*)⁽³⁾. W 1997 roku Prusiner otrzymał Nagrodę Nobla właśnie za „odkrycie” prionu. W 1985 roku Bruno Oesch z laboratorium Charlesa Weissmanna w Zurichu odkrył, że białko prionu jest obecne nie tylko w mózгах zakażonych scrapie, ale także w mózгах prawidłowych⁽⁴⁾. Jednak izoforma, która występuje w tych ostatnich, jest wrażliwa na trawienie proteazami i nazwana została PrP^C (od ang. *cellular* – komórkowy), w odróżnieniu od izoformy patologicznej PrP^d (od *disease* – choroba) lub PrP^{Sc} (od *scrapie*), niekiedy używana jest także forma PrP^{res} dla oznaczenia postaci odpornej na trawienie proteinazami (od ang. *resistant*). Ci sami autorzy sklonowali gen kodujący białko prionu – *PRNP*⁽⁴⁾. Obecnie większość badaczy uważa, że czynnikiem infekcyjnym jest białko. W ostatnich latach opublikowano wyniki badań, w których po wielu latach prób uzyskano infekcyjność oraz objawy chorobowe u chomików po inokulacji rekombinowanego PrP poddanego anilacji, jednak choroba powstała w wyniku tej inokulacji różni się znacząco od znanych typów chorób wywoływanych przez priony, a eksperyment został wykonany w laboratorium, w którym wcześniej wykonywano wiele eksperymentów związanych z białkiem prionu⁽⁵⁾. Hipotezie prionu przeczy również istnienie postaci choroby „prionowej”, w której białko prionu jest wrażliwe na trawienie proteinazą K (*protease-sensitive prionopathy*) (PSP)⁽⁶⁻⁸⁾.

Na fenotyp choroby, jak również na podatność na jatrogenne i sporadyczne formy CJD, modulujący wpływ wywierają miejsca polimorficzne w genie *PRNP*, z których najlepiej poznany jest kodon 129, kodujący metioninę (ATG) lub walinę (GTG). Homozygotyczność w kodonie 129, predysponuje do rozwoju jatrogennych i sporadycznych form CJD – w obu tych grupach dominuje genotyp homozygotyczny pod względem kodonu 129. W tym świetle ciekawie przedstawia się grupa chorych z wariantem CJD (vCJD), będącym wynikiem epidemii encefalopatii gąbczastej bydła BSE. Wszyscy dotychczas przebadani chorzy są bowiem homozygotyczni pod względem metioniny w kodonie 129.⁽⁹⁾ Opisano jednak przypadek przedklinicznej postaci vCJD z obecnością patologicznej izoformy białka prionu u osoby zmarłej 5 lat po przetoczeniu krwi od dawcy, u którego później rozwinął się wariant choroby Creutzfeldta-Jakoba. Biorca był heterozygotyczny w kodonie 129. *PRNP*⁽¹⁰⁾. Może to oznaczać,

że heterozygotyczność przedłuża okres inkubacji i w związku z tym szczyt zachorowań na vCJD może dopiero nastąpić. Wpływ na fenotyp choroby wydaje się mieć także wzór glikozylacji oraz wielkość fragmentu opornego na trawienie proteinazą K. W badaniu Western blot fragmentu pozostałego po trawieniu proteinazą K białko może mieć ciężar 21 kDa (typ 1.) lub 19 kDa (typ 2.).

Pasażowalne encefalopatie gąbczaste obejmują szereg jednostek występujących u ludzi i zwierząt, różniących się ekspresją kliniczną oraz obrazem neuropatologicznym. U człowieka najczęstszą encefalopatią gąbczastą jest sporadyczna postać choroby Creutzfeldta-Jakoba. W 1922 roku Spielmeyer⁽¹¹⁾ wprowadził termin *choroba Creutzfeldta-Jakoba* dla przypadków neurologicznej choroby opisanych przez Hansa Gerharda Creutzfeldta z Uniwersytetu w Breslau w 1920 roku oraz kilka miesięcy później przez Alfonsa Marię Jakoba z Uniwersytetu w Hamburgu⁽¹²⁻¹⁵⁾. Poza postacią sporadyczną naturalnie występuje jeszcze postać rodzinna, a poza tym postać jatrogena i nowy wariant choroby Creutzfeldta-Jakoba (znany obecnie pod nazwą *variant CJD*) wywołany przez czynnik zakaźny encefalopatii gąbczastej bydła, który został opisany w 1996 roku⁽¹⁶⁾. Postać jatrogena może wystąpić po przeszczepie rogówki, opony twardej, iniekcjach hormonu wzrostu, ale także po zabiegach neurochirurgicznych czy transfuzji krwi.

Choroby wywoływane przez priony (pasażowalne encefalopatie gąbczaste) człowieka:

1. kuru;
2. choroba Creutzfeldta-Jakoba (*Creutzfeldt-Jakob disease*, CJD);
3. choroba Gerstmana-Sträusslera-Scheinkera (GSS);
4. śmiertelna rodzinna bezsenność (*fatal familial insomnia*, FFI) i jej sporadyczna odmiana;
5. prionopatia o różnym stopniu wrażliwości na proteinazę (*variably protease-sensitive prionopathy*, VPSPr).

CHOROBA CREUTZFELDTA-JAKOBA (CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE, CJD)

Jest to najczęstsza encefalopatia gąbczasta człowieka. Z klinicznego punktu widzenia niezwykle istotne znaczenie ma to, że nie jest to choroba jednorodna. Wyróżniamy 4 podtypy choroby Creutzfeldta-Jakoba zależne od etiologii:

- samoistna (sporadyczna) choroba Creutzfeldta-Jakoba – sCJD (*sporadic CJD*);
- rodzinna choroba Creutzfeldta-Jakoba – fCJD (*familial*) lub gCJD (*genetic*);
- jatrogena (przepasażowana) choroba Creutzfeldta-Jakoba – iCJD (*iatrogenic CJD*);
- wariant choroby Creutzfeldta-Jakoba – vCJD (*variant CJD*).

Ponadto na podstawie przebiegu klinicznego, obrazu neuropatologicznego oraz biologii molekularnej postać sporadyczną możemy dalej podzielić na kilka podtypów⁽¹⁷⁻¹⁸⁾. Podstawowe objawy kliniczne to szybko postępujące otępienie, mioklonie i synchroniczny zapis EEG, ale objawy te nie zawsze występują wspólnie, poza tym ich częstość, nasilenie oraz kolejność pojawiania się jest inna w różnych podtypach choroby Creutzfeldta-Jakoba. Choroba, tak jak wszystkie choroby wywoływane

I	Szybko postępujące otępienie
II	A. mioklonie B. zaburzenia widzenia lub zaburzenia mózdkowe C. zaburzenia piramidowe/pozapiramidowe D. mutyzm akinetyczny
III	Charakterystyczny zapis EEG (periodycznie występujące zespoły fal ostrych i wolnych w badaniu EEG)
IV	W obrazie rezonansu magnetycznego hiperintensywny sygnał w jądrze ogoniastym i skorupie lub w co najmniej dwóch rejonach kory (skroniowej, ciemieniowej lub potylicznej) w obrazowaniu dyfuzji (<i>diffusion-weighted</i> , DWI) lub w sekwencji tłumienia sygnału wolnego płynu (<i>fluid attenuated inversion recovery</i> , FLAIR)
Możliwa CJD	I + dwa objawy z grupy II i czas trwania choroby poniżej dwóch lat
Prawdopodobna CJD	I + co najmniej dwa objawy z grupy II oraz III albo: I + co najmniej dwa objawy z grupy II oraz IV lub choroba możliwa + obecność białka 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym
Definitywna CJD	Stwierdzenie typowych zmian histopatologicznych lub/i złogów PrP ^{Sc} (immunohistochemicznie) w badaniu neuropatologicznym mózgowia (biopsja/autopsja)

Tabela 1. Kluczowe kryteria rozpoznawania sporadycznej postaci choroby Creutzfeldta-Jakoba wg National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit w Edynburgu⁽⁶³⁾

przez priony, kończy się śmiercią, zwykle w ciągu 1 roku (90% chorych).

Klinicznie wyróżniamy chorobę Creutzfeldta-Jakoba pewną, prawdopodobną i możliwą⁽¹⁹⁻²¹⁾. W związku z niezwykle szybkim postępowaniem w diagnostyce obrazowej w 2009 roku wprowadzono klasyfikację sporadycznej postaci choroby Creutzfeldta-Jakoba, która poza poprzednio używanymi kryteriami (objawy kliniczne, EEG, badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność białka 14-3-3) wprowadza dodatkowo obraz rezonansu magnetycznego mózgu⁽²²⁾. Obecnie obowiązujące kryteria kliniczne sporadycznej postaci choroby Creutzfeldta-Jakoba przedstawione są w tabeli 1. Kryteria rozpoznawcze pozostałych podtypów choroby Creutzfeldta-Jakoba przedstawiają tabele 2-4.

Z powyższych klasyfikacji wyraźnie wynika, że jednoznaczne rozpoznanie definitywnej choroby można ustalić jedynie na podstawie badania neuropatologicznego lub genetycznego (przy obecności objawów choroby), a klinicznie choroba może być rozpoznana jedynie jako możliwa lub prawdopodobna. Rozpoznanie prawdopodobnej postaci wymaga wykonania badania rezonansu magnetycznego, EEG i badania białka 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym. Należy pamiętać, że badanie MRI musi być wykonane w sekwencji DWI lub FLAIR, aparatem wysokopoleowym (minimum 1,5 T). Istnieją nowe doniesienia dotyczące przyżyciowego rozpoznawania choroby Creutzfeldta-Jakoba metodą amplifikacji patologicznego białka prionu z płynu mózgowo-rdzeniowego (*real-time quaking-induced conversion*, RT-QUIC)⁽²³⁾. Metoda ta jest oparta na amplifikacji patologicznej postaci białka z użyciem rekombinowanego PrP, a następnie wykrywaniu tej postaci dzięki powinowactwu do tioflawiny T. Autorzy twierdzą, że uzyskali ponad 80% czułości

i 100% swoistości. Wydaje się jednak, że pojedyncze doniesienie nie może stanowić podstawy do zastosowania klinicznego. Postać sporadyczna CJD stanowi około 90% wszystkich przypadków choroby Creutzfeldta-Jakoba. Chorobowość ocenia się na 1-1,5 przypadku na milion mieszkańców⁽²¹⁾. W Polsce prevalencja jest niższa. Jeszcze kilka lat temu Polska raportowała do EuroCJD współczynnik umieralności (w zasadzie równy chorobowości) 0,08 (!). Fakt, że w ostatnich latach częstość występowania tej choroby w naszym kraju wzrosła wielokrotnie i obecnie wynosi około 0,9 na milion mieszkańców, ma związek raczej z właściwą diagnostyką i monitorowaniem niż z rzeczywistym wzrostem liczby zachorowań. Do tej pory nie stwierdzono w Polsce żadnego przypadku wariantu choroby Creutzfeldta-Jakoba. Możliwe, że przypadki vCJD w Polsce mogą mieć nieco inny obraz, ponieważ występuje tutaj największy w Europie odsetek zachorowań bydła na atypową postać encefalopatii gąbczastej (*atypical BSE*)⁽²⁴⁾. Wiadomo, że atypowa BSE ma wysoki poziom infekcyjności, ale nie wiadomo, czy jest możliwa infekcja człowieka, a jeśli tak, to jaki jest obraz choroby u człowieka. Z tego też powodu należy zwracać uwagę na nietypowe przypadki CJD. Według obowiązujących przepisów CJD zalicza się do grupy chorób zakaźnych, w których z przyczyn epidemiologicznych obowiązkowe jest wykonanie badania pośmiertnego (Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi, art. 33, ust. 2, pkt 6).

POSTAĆ SPORADYCZNA CJD

Średni wiek zachorowania na sporadyczną postać CJD to 55-70 lat. Zarówno obraz kliniczny, jak i neuropatologiczny postaci

I. Postępujący zespół mózdkowy u chorych leczonych preparatami przysadki mózgowej (hormon wzrostu, gonadotropiny)
II. Prawdopodobna CJD z innym czynnikiem ryzyka: A. leczenie hormonami przysadki człowieka lub przeszczep opony twardej B. przeszczep rogówki od osoby, u której rozpoznano prawdopodobną lub definitywną CJD C. ekspozycja na narzędzia neurochirurgiczne wcześniej używane do zabiegu u osoby, u której rozpoznano prawdopodobną lub definitywną CJD

Tabela 2. Kryteria kliniczne rozpoznawania postaci jatrogennej choroby Creutzfeldta-Jakoba⁽⁶³⁾. Przepasażowana (jCJD)

sporadycznej jest różnorodny. Najbardziej typowe objawy to: szybko postępujące otępienie, objawy mózdkowe, zaburzenia wzrokowe, objawy uszkodzenia układu piramidowego lub pozapiramidowego oraz mioklonie, które jednak często pojawiają się w późnej fazie choroby. Istnieje kilka klasyfikacji kliniczno-neuropatologicznych, z których najbardziej znana jest klasyfikacja Parchiego i Gambettiego⁽²⁵⁾ zmodyfikowana w 2009 roku⁽¹⁸⁾.

ZMIANY NEUROPATHOLOGICZNE W POSTACI SPORADYCZNEJ CJD

W badaniu makroskopowym zmiany nie są charakterystyczne, zwykle stwierdza się zanik mózgowia, który w różnym stopniu może obejmować okolice kory mózgu, rdzenia przedłużonego, prążkowiec i mózdzku.

W obrazie mikroskopowym wyróżniamy trzy klasyczne cechy: zwyrodnienie gąbczaste, zanik neuronów i glejozę astrocytarną. Zwyrodnienie gąbczaste polega na wakuolizacji neuropilu (w odróżnieniu od naturalnej scrapie, CWD i BSE, w których wakuole widoczne są w neuronach). Zmiany te stanowią cechę charakterystyczną encefalopatii gąbczastych i źródłosłów nazwy całej grupy. Owalne lub okrągłe wakuole występują głównie w istocie szarej, przede wszystkim w głębszych warstwach kory, ale niekiedy obserwuje się je także w istocie białej. Istotne jest odróżnienie zmian gąbczastych od zmian występujących w obrzęku, niedokrwieniu lub w otępieniach czołowo-skroniowych. W badaniu ultrastrukturalnym wakuole zwyrodnienia gąbczastego zwykle widoczne są w postaci przestrzeni otoczonych pojedynczą lub podwójną błoną. Niekiedy wewnątrz wakuoli widoczne są wakuole wtórne lub amorficzny materiał najprawdopodobniej pochodzenia białkowego. Wakuole powstają w obrębie wypustek komórek nerwowych, głównie dendrytów, ale także aksonów⁽²⁶⁻²⁷⁾. Histogeneza wakuoli gąbczastych nie jest znana. Sugerowano, że mogą one powstawać z nieprawidłowego ułożenia błon komórkowych. Prace z naszego laboratorium sugerują, że źródłem wakuoli gąbczastych mogą być wakuole autofagiczne⁽²⁸⁻²⁹⁾.

Nasilenie i obszary zaniku neuronów i astroglejozy są różne. Dokładnie opisuje je klasyfikacja Parchiego i Gambettiego⁽¹⁷⁾. Ciekawy wydaje się fakt, że w CJD zaoszczędzona jest okolica hipokampa i zakrętu zębatego, w której zanik neuronów jest charakterystyczny dla wielu chorób neurodegeneracyjnych⁽³⁰⁾. Również mechanizm zaniku komórek neuronów jest niejasny w TSE. Sugerowano apoptotyczną śmierć komórek, stres oksydacyjny, autofagię, ale żaden z tych procesów nie został jednoznacznie udowodniony, przynajmniej w tak znacznym nasileniu⁽³¹⁾.

Astroglejoza charakteryzuje się rozrostem i przerostem astrocytów. Niekiedy dochodzi do powstania gemistocytów. Największe nasilenie glejozy zwykle występuje w głębszych warstwach kory.

W mózdku dochodzi do rozrostu gleju Bergmanna⁽³²⁾. Obserwowana jest także aktywacja mikrogleju⁽³⁰⁾.

IMMUNOHISTOCHEMIA PrP

Badanie immunohistochemiczne pozostaje złotym standardem w diagnostyce encefalopatii gąbczastych. Większość dostępnych przeciwciał rozpoznaje zarówno PrP^C, jak i PrP^{Sc}. W ostatnim czasie pojawiły się doniesienia o przeciwciałach rozpoznających konformację PrP^{Sc}⁽³³⁻³⁵⁾, ale ich swoistość nie wydaje się na tyle duża, by w obecnej formie zostały dopuszczone do badań diagnostycznych. W celu ujawnienia ekspresji jedynie patologicznej postaci białka prionu stosuje się różne metody odsłaniania antygenu. Najczęściej są to: trawienie proteinazą K, inkubacja w kwasie mrówkowym, buforze cytrynianowym, stosowanie autoklawu, kuchni mikrofalowej lub kombinacje tych metod. Immunoekspresja patologicznej postaci białka prionu może przybierać różne formy. Wyróżnia się sześć podstawowych typów akumulacji PrP^{Sc}:

1. złoży synaptyczne – drobnoziarniste depozyty, równomiernie rozłożone w korze mózgu i mózdku;
2. złoży okołowakuolarnie – widoczne najczęściej w korze mózgu i mózdku depozyty PrP^{Sc} wokół wakuoli zwyrodnienia gąbczastego;
3. złoży okołoneuronalne – depozyty otaczające neurony i ich wypustki;
4. złoży blaszkopodobne – widoczne najczęściej w korze mózdku depozyty przypominające blaszki amyloidowe, ale niewidoczne w barwieniu hematoksyliną i eozyną (H+E) ani niewykazujące dwójłomności w świetle spolaryzowanym w barwieniu czerwienią Kongo;
5. blaszki typu kuru – blaszki amyloidowe, charakteryzujące się dwójłomnością w świetle spolaryzowanym, widoczne w barwieniu H+E;
6. złoży punktowe i przypominające tarczę strzelniczą (*target-like*), niedawno opisane, charakterystyczne dla atypowych prionopatii.

PODTYPY sCJD

Duża różnorodność obrazu klinicznego i neuropatologicznego choroby Creutzfeldta-Jakoba wywołała potrzebę uszeregowania zmian. Istnieje kilka klasyfikacji opartych na obrazie neuropatologicznym i klinicznym, a także biologii molekularnej białka prionu. Najbardziej znaną klasyfikacją jest klasyfikacja Parchiego i Gambettiego^(18,25,36-37), która na podstawie obrazu neuropatologicznego, przebiegu choroby i wielkości fragmentu PrP^{Sc} opornego na trawienie proteinazą K (typ 1. i 2. PrP^{Sc}) wyróżnia 6 czystych i 3 mieszane podtypy sporadycznej postaci CJD:

I. Definitywna:

- A. definitywna CJD z definitywną lub prawdopodobną CJD u krewnego w pierwszym stopniu pokrewieństwa
- B. Definitywna choroba wywołana przez priony z udokumentowaną mutacją genu kodującego PrP (*PRNP*)

II. Prawdopodobna:

- A. postępująca choroba neuropsychiatryczna z definitywną lub prawdopodobną CJD u krewnego w pierwszym stopniu pokrewieństwa
- B. postępująca choroba neuropsychiatryczna z udokumentowaną mutacją genu kodującego PrP (*PRNP*)

- **Typ 1. sCJMM1/sCJDMV1** – obserwowany u chorych homozygotycznych (MM) lub heterozygotycznych (MV) w kodonie 129. genu *PRNP*, u których białko PrP^{Sc} jest typu 1. Ten typ stanowi 40% sCJD. Średni wiek zachorowania wynosi 65 lat (42-91). Czas trwania choroby jest krótki i zawiera się w granicach 1-18 miesięcy (średnio 4 miesiące). Do najczęstszych objawów klinicznych należą narastające zaburzenia poznawcze, mioklonie, zaburzenia widzenia (zespół Heidenhaina) i ataksja. Należy pamiętać, że u 25% pacjentów objawy neurologiczne występują jednostronnie. U 80% chorych stwierdza się typowy synchroniczny zapis EEG. U ponad 90% chorych występuje białko 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym. U około 70% pacjentów w badaniu MRI odnotowuje się hiperintensywny sygnał w jądrach podstawy, a u 50% w jednym z trzech opisanych wyżej regionów kory mózgu⁽³⁷⁾. W badaniu neuropatologicznym stwierdza się charakterystyczną triadę: zgęszczenie, zanik neuronów i astroglejozę. Zwyrodnienie gąbczaste ma charakter drobnowakuolarny i obejmuje wszystkie warstwy kory mózgu z wyjątkiem pierwszej, a w mózdzku przede wszystkim warstwę molekularną. Część przednia mózgowia jest zajęta silniej niż część tylna. W badaniu immunohistochemicznym dominuje synaptyczny typ ekspresji PrP^{Sc} i nasilenie zmian jest największe w obszarach największych zmian gąbczastych.
- **Typ 2. sCJDVV2** – jest to drugi pod względem częstości podtyp sCJD (15%). Występuje u chorych homozygotycznych (VV) w kodonie 129. z typem 2. białka prionu, niekiedy nazywany jest odmianą ataktyczną lub mózdkową. Średni wiek zachorowania wynosi około 60 lat. Najczęstszym objawem jest ataksja, otępienie pojawia się w późniejszych etapach choroby. Czas trwania wynosi średnio około 6 miesięcy (3-18). W badaniu EEG najczęściej widoczne są niecharakterystyczne cechy patologiczne. Białko 14-3-3 występuje w płynie mózgowo-rdzeniowym u ponad 80% chorych. W porównaniu z innymi podtypami rezonans magnetyczny wykazuje największy odsetek zmian w jądrach podstawy i wzgórzu. Taki podtyp CJD należy podejrzewać w przypadku typowych zmian w MRI i braku typowego zapisu EEG⁽³⁷⁾. Zmiany neuropatologiczne charakteryzują się także występowaniem typowej triady. Zmiany gąbczaste są drobne i często układają się laminarnie. Nasilenie patologii jest większe w głębszych warstwach kory mózgu i płatach czołowych w porównaniu z płacami potylicznymi. Ponadto zmiany, często o większym nasileniu niż w korze, występują w jądrach podstawy i wzgórzu oraz w mózdzku. W badaniu immunohistochemicznym złoże PrP^{Sc} przypominają blaszki amyloidowe, ale nie wykazują dwójłomności w świetle spolaryzowanym i nie są widoczne w barwieniu H+E, nie spełniają zatem kryteriów amyloidu i są nazywane amyloidopodobnymi. Depozyty blaszkopodobne najliczniej występują w korze mózdzku w warstwie ziarnistej i komórek Purkiniego.
- **Typ 3. sCJDMV2** – jest to trzeci co do częstości występowania podtyp (8%), występuje u chorych będących heterozygotami w kodonie 129. i posiadających typ 2. PrP^{Sc}. Fenotypowo typ ten przypomina sCJDVV2, ale czas trwania choroby jest dłuższy i wynosi średnio około 17 miesięcy (5-72). Średni wiek zachorowania to około 60 lat. Najbardziej typowe objawy to ataksja oraz zaburzenia poznawcze. EEG zwykle nie wykazuje periodycznych fal ostrych. Badanie płynu mózgowo-rdzeniowego daje pozytywny wynik w najniższym odsetku przypadków spośród wszystkich postaci sCJD, około 50%. W MRI zwykle obserwuje się wzmocnienie sygnału w jądrach podstawy i wzgórzu. Należy dodać, że zmiany we wzgórzu niekiedy przybierają formę „objawu poduszkiowego” (*pulvinar sign*) charakterystycznego dla vCJD. Zmiany histopatologiczne mają podobny charakter i dystrybucję jak w typie 2., ale zasadniczą różnicą jest obecność blaszek amyloidowych (blaszek typu kuru) w warstwie ziarnistej i komórek Purkiniego kory mózdzku oraz brak wyraźnego zaniku kory mózgu. Blaszkki kuru są typowymi blaszkami amyloidowymi i charakteryzują się dwójłomnością w świetle spolaryzowanym po zabarwieniu czerwieńią Kongo, a ponadto są widoczne w rutynowym barwieniu histopatologicznym H+E.
- **Typ 4. sCJDM 2C – korowy** – występuje u homozygot MM, u których stwierdza się typ 2. białka prionu. Jest to jeden z najrzadszych podtypów – stanowi około 1% wszystkich przypadków CJD. Średni czas zachorowania wynosi 67,8 roku (49-77)⁽³⁷⁾, a czas trwania choroby około 16 miesięcy (9-36). Podstawowymi objawami są postępujące otępienie oraz afazja. W badaniu MRI występuje hiperintensywny sygnał w korze mózgu, szczególnie w płatach skroniowych⁽³⁷⁾. W badaniu neuropatologicznym charakterystyczna jest obecność dużych wakuoli zwyrodnienia gąbczastego, dawniej opisywana jako stan gąbczasty. Zmiany obserwuje się w korze mózgu, jądrach podstawy oraz wzgórzu. Zmianom tym towarzyszy zanik neuronów i zwykle znaczna astroglejoza. Charakterystyczne jest zaoszczędzenie mózdzku. W badaniu immunohistochemicznym dominują periwakuolarny typ złożeń PrP^{Sc} oraz, niekiedy, depozyty blaszkopodobne.
- **Typ 5. MM 2T** – w ostatnich latach opisano kilka przypadków encefalopatii gąbczastej o fenotypie nieodróżnialnym od śmiertelnej rodzinnej bezsenności^(17,25,37-38), obecnie zalicza się tę postać do podtypów CJD i określa jej częstość na około 1%. Występuje ona u osób homozygotycznych (MM) w kodonie 129. z typem 2. PrP^{Sc}. Średni wiek zachorowania wynosi 50 lat (36-70). Główne objawy to bezsenność, postępujące otępienie i ataksja. Częste są zaburzenia ruchowe pod postacią podwójnego widzenia, dyzartrii, dysfagii, objawów piramidowych i zaburzeń chodu. W podtypie tym nie występują typowe zmiany w EEG. Rezonans magnetyczny nie wykazuje zaburzeń sygnału, również badanie płynu mózgowego nie wykazuje obecności białka 14-3-3 ani MAP- τ ⁽³⁷⁾. W badaniu neuropatologicznym zmiany stwierdza się przede wszystkim we wzgórzu. Charakterystyczne są zanik neuronów i glejoza astrocytarna. W tej okolicy nie występuje zwyrodnienie gąbczaste. Zmiany wakuolarne niekiedy obserwuje się w korze mózgu. Podobnie jak w przypadku rodzinnej śmiertelnej bezsenności, białko PrP^{Sc} jest typu 2. i występuje w ilości o około 10-50 razy mniejszej niż w typowych przypadkach sCJMM1. Różnica między FFI a sporadyczną śmiertelną bezsennością przejawia się w typie glikozytacji PrP, ponieważ w FFI przeważa forma nieglikozylowana,

a w postaci sporadycznej, podobnie jak w sCJD, dystrybucja 3 form glikozylacji wynosi 26:40:34.

- **Typ 6. sCJDVVI** – najrzadziej obserwowany podtyp sCJD. Występuje u osób młodszych, homozygotycznych (VV) w kodonie 129. z typem 1. PrP^{Sc}. Średni wiek zachorowania wynosi 39 lat (24-49). Czas trwania choroby zawiera się w granicach 14-16 miesięcy (średnio 15). EEG nie wykazuje typowych zmian. W MRI charakterystyczny jest hiperintensywny sygnał w korze mózgu, natomiast zmiany w jądrach podstawy i wzgórzu występują rzadko. Zmiany histopatologiczne są zwykle nasilone. Charakterystyczne jest znaczne zwyrodnienie gąbczaste i nasilony rozplam astrogleju. Z kolei w badaniu immunohistochemicznym stwierdza się złoże PrP^{Sc} typu synaptycznego o niewielkim nasileniu. Nasilenie zmian jest zwykle mniejsze w płatach czołowych niż w płatach potylicznych. Wzgórze i mózdzek wykazują zazwyczaj jedynie niewielkie zmiany.

W około 25% przypadków w sCJD występuje zarówno typ 1., jak i 2. PrP^{Sc}. Dwa typy białka mogą być obecne w tej samej okolicy mózgu lub w różnych. Fenotyp tych przypadków jest zwykle determinowany przez dominujący typ białka prionu⁽³⁶⁾. Zmodyfikowana klasyfikacja Parchiego wyróżnia jednak 3 „mieszane” podtypy sporadycznej CJD⁽³⁷⁾:

- **Typ MM/MV 1+2C** – najczęstszy mieszany podtyp sCJD. Po dokładnym przebadaniu neuropatologicznym i molekularnym okazało się, że aż 46% przypadków MM należy do podtypu mieszanego, charakteryzującego się w badaniu Western blot obecnością typu 1. i 2. białka prionu. Jest to też jedyny podtyp, w którym udało się scharakteryzować objawy kliniczne. W przypadkach, w których dominuje typ 1. białka, objawy kliniczne nie różnią się zasadniczo od podtypu 1. Wraz ze wzrostem ilości białka typu 2. wydłuża się czas trwania choroby. Podobnie zmiany neuropatologiczne zależą od proporcji obu podtypów białka. Stosunkowo charakterystyczne jest występowanie dużych wakuoli obok typowych zmian gąbczastych, a depozyty PrP^{Sc} mają charakter zarówno synaptyczny, jak i okołowakuolarny⁽³⁷⁾.
- **Typ VV2+1** – rzadko występujący podtyp mieszany, charakteryzujący się obecnością obu podtypów PrP. Neuropatologicznie przypomina klasyczny podtyp 2. (VV2). Zbliżony jest też czas trwania choroby⁽³⁷⁾.
- **Typ MV 2K+2C oraz typ MM2T+2C.**

Dwa ostatnie, rzadkie podtypy sporadycznej postaci CJD różnią się zmianami neuropatologicznymi.

Typ MV 2K+2C charakteryzuje się obecnością zarówno blaszek amyloidowych typu kuru, jak i zlewających się wakuoli otoczonych gruboziarnistymi depozytami PrP^{Sc}. Zmiany neuropatologiczne najbardziej nasilone są w korze mózgu, natomiast stosunkowo rzadko zajęte są wzgórze i prądkowie.

Typ MM2T+2C – do tej pory opisano jedynie dwa przypadki tego podtypu. Zmiany neuropatologiczne obejmują zanik wzgórza oraz jąder dolnych oliwki oraz zlewające się wakuole w korze mózgu⁽³⁷⁾.

PRIONOPATIA O RÓŻNYM STOPNIU WRAŻLIWOŚCI NA PROTEINAZĘ

wrażliwego na trawienie proteinazą K^(6,39). Klinicznie i neuropatologicznie przypadki te nie przypominały choroby Creutzfeldta-Jakoba, natomiast wykazywały pewne podobieństwo do choroby Gerstmann-Sträusslera-Scheinkera (GSS). Do 2011 roku opisano w sumie 29 takich przypadków⁽³⁹⁾. Wśród nich były wszystkie kombinacje polimorfizmu kodonu 129. genu *PRNP*. W żadnym z tych przypadków nie stwierdzono mutacji tego genu. W związku z tym Zou i wsp. zaproponowali nową nazwę: prionopatia o różnym stopniu wrażliwości na proteinazę (*variably protease-sensitive prionopathy*, VPSPr). Przypadki tej prionopatii różniły się stopniem wrażliwości na trawienie proteinazą K. Czas trwania choroby wahał się w granicach 22-45 miesięcy. W badaniu neuropatologicznym wszystkie przypadki charakteryzowały się umiarkowanym zgąbczeniem, w którym wakuole były pośredniej wielkości pomiędzy typowymi wakuolami podtypu 1. sCJD a stanem gąbczastym, charakterystycznym dla podtypu MM 2C. Klinicznie przypadki o genotypie 129 VV charakteryzowały się głównie zaburzeniami psychiatrycznymi, najczęściej zaburzeniami zachowania i nastroju, poznawczymi oraz mowy. W przypadkach heterozygotycznych (MV) oraz homozygotycznych (MM) oprócz objawów psychiatrycznych obserwowano parkinsonizm, ataksję i mioklonie oraz u heterozygot długi czas trwania choroby – 45 miesięcy⁽³⁹⁾. Reakcje immunohistochemiczne wykazały nieobserwowany wcześniej rodzaj złożeń określane jako przypominający tarczę strzelniczą (*target-like*), charakteryzującą się obecnością większych złożeń punktowych otoczonych drobniejszymi, również punktowymi depozytami. Złoże o takim układzie były obserwowane przede wszystkim u homozygot VV. Poza opisanymi zmianami obserwowano również depozyty przypominające blaszki oraz złoże punktowe⁽³⁹⁾.

POSTAĆ RODZINNA CJD (fCJD)

Rodzinne postaci CJD spowodowane są mutacjami w genie *PRNP*. Mutacje są odpowiedzialne za około 10-15% wszystkich encefalopatii gąbczastych i około 5-10% CJD⁽⁴⁰⁾. Znanych jest ponad 30 patogennych mutacji genu *PRNP*, które można podzielić na 3 grupy: mutacje punktowe, które prowadzą do zamiany pojedynczego aminokwasu (mutacje zmiany sensu) lub przedwczesnego kodonu stop (mutacje nonsensowne), oraz dodatkowe oktapeptydowe sekwencje powtórzeniowe. Niektóre z tych mutacji powodują powstanie konkretnego fenotypu chorobowego, inne zaś są przyczyną całego spektrum postaci klinicznych. Pierwszy przypadek rodzinnej postaci został opisany przez Kirschbauma w 1924 roku⁽⁴¹⁾, ale to Megendorfer odkrył, że był to przypadek rodzinny⁽⁴²⁾. Sześćdziesiąt pięć lat później Kretschmar i wsp.⁽⁴³⁾ wykazali obecność mutacji D178N w archiwalnym materiale z tej rodziny. W 1973 roku Roos, Gibbs i Gajdusek⁽⁴⁴⁾ przepasażowali rodzinną postać CJD na naczelnie i po raz pierwszy udowodnili w ten sposób, że ta sama choroba może być dziedziczna i zakaźna jednocześnie. Wszystkie znane mutacje przenoszone są w sposób autosomalny dominujący. Spektrum cech klinicznych łączy całą grupę rodzinnych postaci CJD ze sporadyczną formą tej choroby. Wiek zachorowania, czas trwania choroby, objawy kliniczne i zapis EEG są podobne. Główne zmiany neuropatologiczne również przypominają

sCJD. We wszystkich rodzinnych przypadkach obserwuje się zwyrodnienie gąbczaste oraz różnego stopnia glejotę i zanik neuronów. Błazki amyloidowe typu kuru opisano tylko w przypadku jednej mutacji – R148H⁽⁴⁵⁾. Znaczne różnice fenotypowe wśród rodzinnych postaci CJD spowodowanych przez tę samą mutację częściowo tłumaczy się wpływem kodonu 129. na fenotyp. Wiadomo, że jeśli w przypadku mutacji E200K w zmutowanym allelu w kodonie 129. jest walina, to choroba przypomina bardziej typ sCJDVV niż rodzinną postać z tą samą mutacją, ale z metioniną w kodonie 129.⁽²⁵⁾ Jeszcze bardziej spektakularne różnice obserwuje się w przypadku mutacji D178N – gdy w zmutowanym allelu w kodonie 129. występuje walina, choroba przebiega jako fCJD, jeśli natomiast jest to metionina, pojawia się fenotyp śmiertelnej rodzinnej bezsenności. Najczęstszy haplotyp rodzinnej CJD to E200K-129M. Mutacja ta występuje z dużą częstością wśród Żydów libijskich na Słowacji i w Chile⁽⁴⁶⁻⁴⁹⁾. Częstość fCJD na Słowacji („orawskie kuru”) jest kilkusetkrotnie wyższa niż średnia częstość zachorowań na świecie. Klinicznie i neuropatologicznie przypomina sCJDMM1. Różnego stopnia zwyrodnienie gąbczaste, astroglejoza i zanik neuronów obejmują przede wszystkim korę mózgu, prążkowie i mózdzek⁽²⁵⁾. Mutacja D178N została opisana przez Goldfarba⁽⁵⁰⁾. Choroba ma nieco odmienny przebieg, charakteryzuje się wczesnym początkiem – średnio 39 lat w przypadku homozygot VV w kodonie 129. (w zakresie 26-47) i 49 lat (45-56) w przypadku heterozygot MV. Średni czas trwania w pierwszym przypadku wynosi 14 miesięcy, a w drugim 27 miesięcy. Stałym objawem są zaburzenia poznawcze, często depresja, a w późniejszym okresie ataksja i mioklonie⁽⁵¹⁻⁵²⁾. W obrazie neuropatologicznym nie obserwuje się różnic między hetero- i homozygotycznymi chorymi. Charakterystyczne jest znaczne zwyrodnienie gąbczaste, któremu towarzyszą nasilona astroglejoza, często z obecnością gemistocytów, oraz zanik neuronów. W korze mózgu zmiany są najbardziej nasilone w płatach czołowych i skroniowych. Immunoekspresja PrP^{Sc} ma charakter synaptyczny i nie jest bardzo nasilona. Mutacja V210I została opisana w ponad 20 przypadkach, z których większość nie miała charakteru rodzinnego⁽⁵³⁻⁵⁴⁾. Mutację M232S opisano w kilku przypadkach w Japonii⁽⁵⁵⁾, a mutację M232T w jednym przypadku w Polsce⁽⁵⁶⁻⁵⁷⁾. Mutacje polegające na zwiększeniu liczby powtórzeń oktapeptydowych między kodonem 51. a 91. charakteryzują się znaczną różnorodnością kliniczną i neuropatologiczną. Obraz neuropatologiczny tych przypadków przypomina fenotyp sCJDMM1 z zajęciem przede wszystkim płata potylicznego, w badaniu immunohistochemicznym depozyty PrP^{Sc} mają charakter blaszkopodobny⁽⁵⁸⁾. W Polsce znany jest jeden przypadek genetycznie uwarunkowanej choroby Creutzfeldta-Jakoba z mutacją E200K genu *PRNP*. Wydaje się mało prawdopodobne, żeby w kraju graniczącym ze Słowacją mutacja ta nie występowała częściej i należy podejrzewać, że rozpoznawalność w Polsce postaci rodzinnej CJD pozostawia wiele do życzenia.

JATROGENNA POSTAĆ CJD

Postać jatrogenna CJD może powstać w wyniku iniekcji hormonu wzrostu lub gonadotropin otrzymanych z przysadek człowieka,

po przeszczepie liofilizowanej opony twardej, przeszczepie rogówki, zabiegach neurochirurgicznych i po zastosowaniu elektrod do głębokiego EEG. Do jatrogennej postaci zaliczyć należy także przypadki zakażenia vCJD po przetoczeniu krwi pochodzącej od dawców, u których później stwierdzono vCJD. Do 2006 roku opisano 405 przypadków jatrogennej choroby Creutzfeldta-Jakoba⁽⁵⁹⁾. Najwięcej zachorowań zostało spowodowanych przeszczepem opony twardej – 196 przypadków, i leczeniem hormonem wzrostu – 194 przypadki. Okres inkubacji zależy od rodzaju inokulacji i wynosi średnio około kilkunastu miesięcy, w przypadku gdy zakażony materiał został podany do mózgu (w przypadku elektrod do EEG 16-20 mies.), kilka lat (1,5-6), gdy kontaktuje się on z powierzchnią mózgu (przeszczep opony twardej), i kilkanaście lat, gdy zakażony materiał został podany obwodowo. Po leczeniu hormonem wzrostu okres inkubacji zawiera się w granicach 4-36 lat, a po leczeniu gonadotropiną – 12-16 lat⁽⁵⁹⁾. Nadal pojawiają się nowe przypadki zachorowań u osób leczonych w latach siedemdziesiątych. W przypadku vCJD po przetoczeniu krwi czas inkubacji wynosi 6-8 lat. Podobnie jak we wszystkich przypadkach encefalopatii gąbczastych człowieka występuje tu nadreprezentacja homozygotyczności w kodonie 129. genu *PRNP*. Niepokojący jest opisany niedawno przypadek przedklinicznej postaci vCJD u osoby heterozygotycznej w kodonie 129. 5 lat po przetoczeniu krwi od dawcy, u którego później rozwinął się wariant choroby Creutzfeldta-Jakoba⁽⁶⁰⁾. Jeżeli heterozygotyczność przedłuża okres inkubacji, to liczba zachorowań na vCJD i iCJD może jeszcze wzrosnąć. Obraz neuropatologiczny przypadków po przeszczepie opony twardej przypomina obraz sporadycznej postaci CJD. W kilku przypadkach opisano kwitnące blaszki amyloidowe, które są cechą charakterystyczną wariantu CJD⁽⁶⁰⁻⁶¹⁾. Zmiany neuropatologiczne w przypadkach po leczeniu hormonem wzrostu również przypominają sCJD, ale nasilenie patologii jest zwykle znacznie większe. Często obserwuje się wyraźny zanik mózgu i mózdzku, zanik warstwy ziarnistej mózdzku i blaszki typu kuru⁽⁶²⁾. Obecnie Euro-CJD zaleca monitorowanie historii zabiegów neurochirurgicznych, okulistycznych, endoskopowych i transfuzji krwi oraz preparatów krwiopochodnych u wszystkich chorych, nie tylko w przypadku vCJD.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Griffith J.S.: Self-replication and scrapie. *Nature* 1967; 215: 1043-1044.
2. Bolton D.C., McKinley M.P., Prusiner S.B.: Identification of a protein that purifies with the scrapie prion. *Science* 1982; 218: 1309-1311.
3. Prusiner S.B.: Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216: 136-144.
4. Oesch B., Westaway D., Wälchli M. i wsp.: A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. *Cell* 1985; 40: 735-746.
5. Makarava N., Kovacs G.G., Bocharova O. i wsp.: Recombinant prion protein induces a new transmissible prion disease in wild-type animals. *Acta Neuropathol.* 2010; 119: 177-187.
6. 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.

7. Head M.W., Knight R., Zeidler M. i wsp.: A case of protease sensitive prionopathy in a patient in the UK. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2009; 35: 628-632.
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. Collinge J., Palmer M.S., Dryden A.J.: Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1991; 337: 1441-1442.
10. Peden A.H., Head M.W., Ritchie D.L. i wsp.: Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004; 364: 527-529.
11. Spielmeyer W.: Die histopathologische Forschung in der Psychiatrie. *Klein. Wochenschr.* 1922; 1: 1817-1819.
12. Creutzfeldt H.G.: Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. *Z. Ges. Neurol. Psychiatr.* 1920; 57: 1-18.
13. Jakob A.: Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischen Befunde (spastische Pseudosklerose-Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). *Vorläufige Mitteilung. Deut. Z. Nervenheilk* 1921; 70: 132-146.
14. Jakob A.: Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischen Befunde (spastische Pseudosklerose-Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). *Z. Ges. Neurol. Psychiatr.* 1921; 64: 147-228.
15. Jakob A.: Über eine der multiplen Sklerose klinisch nahestehende Erkrankung des Zentralnervensystems (spastische Pseudosklerose) mit bemerkenswertem anatomischen Befunde. *Med. Klin.* 1921; 17: 382-386.
16. Will R.G., Ironside J.W., Zeidler M. i wsp.: A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921-925.
17. 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.
18. 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.
19. Budka H.: The human prion diseases: from neuropathology to pathobiology and molecular genetics. Final report of an EU concerted action. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1997; 23: 416-422.
20. Hainfellner J.A., Jellinger K., Diringer H. i wsp.: Creutzfeldt-Jakob disease in Austria. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr* 1996; 61: 139-142.
21. Liberski P.P.: Pasażowalne encefalopatie gąbczaste u człowieka i zwierząt. W: Liberski P.P. (red.): Pasażowalne encefalopatie gąbczaste. Polska Akademia Nauk, Warszawa 1999: 13-51.
22. Zerr I., Kallenberg K., Summers D.M. i wsp.: Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009; 132: 2659-2668.
23. Atarashi R., Satoh K., Sano K. i wsp.: Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. *Nat. Med.* 2011; 17: 175-178.
24. Polak M.P., Zmudzinski J.F., Jacobs J.G., Langeveld J.P.: Atypical status of bovine spongiform encephalopathy in Poland: a molecular typing study. *Arch. Virol.* 2008; 153: 69-79.
25. Parchi P., Capellari S., Chin S. i wsp.: A subtype of sporadic prion disease mimicking fatal familial insomnia. *Neurology* 1999; 52: 1757-1763.
26. Liberski P.P., Ironside J.W.: An outline of the neuropathology of transmissible spongiform encephalopathies (prion diseases). *Folia Neuropathol.* 2004; 42 suppl. B: 39-58.
27. 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.
28. Liberski P.P., Sikorska B., Bratosiewicz-Wasik J. i wsp.: Neuronal cell death in transmissible spongiform encephalopathies (prion diseases) revisited: from apoptosis to autophagy. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2004; 36: 2473-2490.
29. Sikorska B., Liberski P.P., Giraud P. i wsp.: Autophagy is a part of ultrastructural synaptic pathology in Creutzfeldt-Jakob disease: a brain biopsy study. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2004; 36: 2563-2573.
30. Kovács G.G., Kalev O., Budka H. i wsp.: Contribution of neuropathology to the understanding of human prion disease. *Folia Neuropathol.* 2004; 42 suppl. A: 69-76.
31. Sikorska B.: Mechanisms of neuronal death in transmissible spongiform encephalopathies. *Folia Neuropathol.* 2004; 42 suppl. B: 89-95.
32. Liberski P.P.: Astrocyty w pasażowalnych encefalopatiach gąbczastych. W: Liberski P.P. (red.): Pasażowalne encefalopatie gąbczaste. Polska Akademia Nauk, Warszawa 1999: 162-176.
33. Korth C., Stierli B., Streit P. i wsp.: Prion (PrP^{Sc})-specific epitope defined by a monoclonal antibody. *Nature* 1997; 390: 74-77.
34. Paramithiotis E., Pinard M., Lawton T. i wsp.: A prion protein epitope selective for the pathologically misfolded conformation. *Nat. Med.* 2003; 9: 893-899.
35. Curin Serbec V., Bresjanac M., Popovic M. i wsp.: Monoclonal antibody against a peptide of human prion protein discriminates between Creutzfeldt-Jacob's disease-affected and normal brain tissue. *J. Biol. Chem.* 2004; 279: 3694-3698.
36. Gambetti P., Kong Q., Zou W. i wsp.: Sporadic and familial CJD: classification and characterisation. *Br. Med. Bull.* 2003; 66: 213-239.
37. Parchi P., Strammiello R., Giese A., Kretschmar H.: Phenotypic variability of sporadic human prion disease and its molecular basis: past, present, and future. *Acta Neuropathol.* 2011; 121: 91-112.
38. Hirose K., Iwasaki Y., Izumi M. i wsp.: MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with widespread neocortical pathology. *Acta Neuropathol.* 2006; 112: 503-511.
39. 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: 162-72.
40. Mead S.: Prion disease genetics. *Eur. J. Hum. Genet.* 2006; 14: 273-281.
41. Krischbaum W.: Zwei eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems nach Art der spastischen Pseudosklerose (Jakob). *Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie* 1924; 92: 175-220.
42. Meggendorfer F.: Klinische und genealogische Beobachtungen bei einem Fall von spastischer Pseudosklerose Jakobs. *Z. Ges. Neurol. Psychiatr.* 1930; 128: 337-341.
43. Kretschmar H.A., Neumann M., Stavrou D.: Codon 178 mutation of the human prion protein gene in a German family (Backer family): sequencing data from 72-year-old celloidin-embedded brain tissue. *Acta Neuropathol.* 1995; 89: 96-98.
44. Roos R., Gajdusek D.C., Gibbs C.J. Jr i wsp.: The clinical characteristics of transmissible Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 1973; 96: 1-20.
45. Pastore M., Chin S.S., Bell K.L. i wsp.: Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) with a mutation at codon 148 of prion protein gene: relationship with sporadic CJD. *Am. J. Pathol.* 2005; 167: 1729-1738.
46. Hsiao K., Meiner Z., Kahana E. i wsp.: Mutation of the prion protein in Libyan Jews with Creutzfeldt-Jakob disease. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324: 1091-1097.
47. Goldfarb L.G., Korczyn A.D., Brown P. i wsp.: Mutation in codon 200 of scrapie amyloid precursor gene linked to

- Creutzfeldt-Jakob disease in Sephardic Jews of Libyan and non-Libyan origin. *Lancet* 1990; 336: 637-638.
48. Brown P., Gálvez S., Goldfarb L.G. i wsp.: Familial Creutzfeldt-Jakob disease in Chile is associated with the codon 200 mutation of the PRNP amyloid precursor gene on chromosome 20. *J. Neurol. Sci.* 1992; 112: 65-67.
 49. Goldfarb L.G., Mitrová E., Brown P. i wsp.: Mutation in codon 200 of scrapie amyloid protein gene in two clusters of Creutzfeldt-Jakob disease in Slovakia. *Lancet* 1990; 336: 514-515.
 50. Goldfarb L.G., Haltia M., Brown P. i wsp.: New mutation in scrapie amyloid precursor gene (at codon 178) in Finnish Creutzfeldt-Jakob kindred. *Lancet* 1991; 337: 425.
 51. Brown P., Goldfarb L.G., Gibbs C.J. Jr i wsp.: The phenotypic expression of different mutations in transmissible familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur. J. Epidemiol.* 1991; 7: 469-476.
 52. Brown P., Goldfarb L.G., Kovanen J. i wsp.: Phenotypic characteristics of familial Creutzfeldt-Jakob disease associated with the codon 178Asn PRNP mutation. *Ann. Neurol.* 1992; 31: 282-285.
 53. Ripoll L., Laplanche J.L., Salzman M. i wsp.: A new point mutation in the prion protein gene at codon 210 in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1993; 43: 1934-1938.
 54. Huang N., Marie S.K., Kok F., Nitri R.: Familial Creutzfeldt-Jakob disease associated with a point mutation at codon 210 of the prion protein gene. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2001; 59: 932-935.
 55. Kitamoto T., Ohta M., Doh-ura K. i wsp.: Novel missense variants of prion protein in Creutzfeldt-Jakob disease or Gerstmann-Straussler syndrome. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993; 191: 709-714.
 56. Liberski P.P., Barcikowska M., Cervenakova L. i wsp.: A case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with a Gerstmann-Sträussler-Scheinker phenotype but no alterations in the *PRNP* gene. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 1998; 96: 425-430.
 57. Bratosiewicz J., Barcikowska M., Cervenakowa L. i wsp.: A new point mutation of the *PRNP* gene in Gerstmann-Sträussler-Scheinker case in Poland. *Folia Neuropathol.* 2000; 38: 164-166.
 58. Parchi P.: Familial Creutzfeldt Jakob disease. W: Dickson D. (red.): *Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders*. ISN Neuropathology Press, Basel 2003: 298-309.
 59. Brown P., Brandel J.P., Preece M., Sato T.: Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: the waning of an era. *Neurology* 2006; 67: 389-393.
 60. Kimura K., Nonaka A., Tashiro H. i wsp.: Atypical form of dural graft associated Creutzfeldt-Jakob disease: report of a postmortem case with review of the literature. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2001; 70: 696-699.
 61. Shimizu S., Hoshi K., Muramoto T. i wsp.: Creutzfeldt-Jakob disease with florid-type plaques after cadaveric dura mater grafting. *Arch. Neurol.* 1999; 56: 357-362.
 62. Ricketts M., Pergami P.: Iatrogenic prion disorders. W: Dickson D. (red.): *Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders*. ISN Neuropathology Press, Basel 2003: 307-309.
 63. National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Diagnostic Criteria. National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance 2010. Adres: <http://www.cjd.ed.ac.uk>.