

Jerzy Kulczycki

CHOROBA CREUTZFELDTA-JAKOBA - NAJSZERZEJ WYSTĘPUJĄCA U LUDZI ENCEFALOPATIA GĄBCZASTA

I Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii
Kierownik: *Danuta Ryglewicz*

W latach dwudziestych ubiegłego stulecia z grupy chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego człowieka wyodrębniono postępującą postać o dość różnorodnej symptomatologii klinicznej, ale o dość jednorodnej strukturze obrazu neuropatologicznego. Dominowały w nim zawsze trzy elementy: zgąbczenie (spongioza) istoty szarej, zanikanie neuronów i rozplam z rozrostem gleju astrocytarnego (9). Żadna z tych zmian występująca osobno nie ma charakteru swoistego, jednak jednoczesna ich obecność w tkance mózgu była na tyle charakterystyczna, że pozwoliła na wyodrębnienie jednostki chorobowej, określanej do dziś nazwiskami H.G. Creutzfeldta i A. Jakoba (C.-J. Disease - CJD). Opublikowali oni odpowiednio w roku 1920 i 1921 (3, 8) pierwsze opisy podobnych do siebie przypadków (nota bene: nie wszystkie one zostały później przez innych patologów potwierdzone).

Objawy kliniczne (neurologiczne) u pacjentów opisywanych w następnych latach były bardzo zróżnicowane, co spowodowało wprowadzenie dla tej choroby wielu nazw „syndromologicznych” (np. zwyrodnienie piramidowo-pozapiramidowe, zespół mózdkowy z miokloniami, zwyrodnienie piramidowe z otępieniem), a wraz z nimi duży chaos w jej klinicznej diagnostyce. Jedyłą pomocą w przyżyciowym rozpoznawaniu CJD był przez wiele lat bardzo charakterystyczny zapis eeg, występujący u ogromnej większości chorych. W ostatnich latach wykryto ponadto, że u ponad 90% pacjentów z CJD pojawia się w płynie mózgowo-rdzeniowym (pmr) pewien rodzaj białka określanego jako 14-3-3, rzadko spotykanego w innych chorobach (12).

Obecnie wiemy, że różnorodność obrazów klinicznych jest tu głównie wynikiem, nieprzypadkowej zresztą, odmiennej u poszczególnych chorych topografii procesu mózgowego. Niezależnie od typu objawów klinicznych proces chorobowy jest we wszystkich przypadkach postępujący, na ogół podostro, i prowadzi nieuchronnie do śmierci w okresie kilku miesięcy do (rzadko) kilku lat.

Charakter zwyrodnieniowy CDJ wydawał się przez wiele lat nie ulegać wątpliwości, nie znajdowano bowiem nigdy w badanych mózgach zmian o typie zapalenia, a w pmr i w surowicy, cech reakcji immunologicznej.

Częstość zachorowań nie jest wysoka; zapadalność oceniana w wielu krajach waha się w granicach od 0,5 do 1 na milion mieszkańców rocznie. Przypadki występują zwykle sporadycznie, rzadko rodzinnie, a ewentualne zewnętrzne przyczyny choroby są na ogół zupełnie nieuchwytnie.

Od lat wiadomo było, że u owiec, a również kóz, występuje choroba zwana scrapie, posiadająca obraz neuropatologiczny bardzo zbliżony do CJD i również uważana za proces zwyrodnieniowy. Pierwszym, jak się wydaje, sygnałem, że może ona być przenoszona z zewnątrz z materiałem biologicznym było, w latach czterdziestych, zachorowanie na scrapie 1500 owiec po zaszczepieniu 18 000 tych zwierząt szczepionką przeciw chorobie wirusowej (louping ill), przygotowaną w zawieszynie owczego mózgu i śledziony (6). Zaczęto wówczas mówić o „czynniku scrapie”, który wykazał w tym przykrym incydencie nie spotykaną u wirusów odporność na wyjaławianie formaliną.

Obecność podobnego czynnika zakaźnego wykazano następnie u osób zmarłych na kuru, chorobę o neuropatologii zbliżonej do CJD, występującą we wschodniej części Nowej Gwinei i przenoszoną w drodze rytualnego kanibalizmu. W roku 1966 kuru przeszczepiono z dodatnim wynikiem szympansom (4), a w 1968 dokonano podobnej, również udanej próby wywołania encefalopatii gąbczastej u szympansov po wszczepieniu im domózgowo materiału pobranego od zmarłych na CJD (5).

Udowodniona w ten sposób „zakaźność”, a właściwie „przeszczepialność” encefalopatii gąbczastych, w tym CJD, stała się bodźcem do wielokierunkowych badań nad istotą czynnika etiologicznego. Dość szybko okazało się, że różni się on bardzo od konwencjonalnych czynników infekcyjnych. Jest bardzo oporny na działanie licznych środków wyjaławiających (alkohole, formaldehyd), a również na promienie jonizujące i ultrafioletowe, co przemawia za brakiem w nim kwasów nukleinowych. Przez pewien czas czynnik ten określano mianem „wirusa powolnego”. Ten wprowadzający zamieszanie termin oraz 24 (!) inne hipotetyczne nazwy (głównie nawiązujące do różnych typów wirusów i ich komponentów), zostały wreszcie zarzucone po żmudnych badaniach Prusiner'a i jego współpracowników, z początkiem lat osiemdziesiątych (14). W badaniach tych wykazano, że w patogenezie encefalopatii gąbczastych istotną rolę odgrywa nieprawidłowo skonformowane białko PrP^{sc}, odporne na działanie niektórych proteaz, będące formą prawidłowego białka PrP^c, obecnego w każdym organizmie.

Czynnik patogenny zawierający to białko nazwano prionem, co jest skrótem, a właściwie akronimem pojęcia „proteinaceous infectious particle.” Encefalopatie gąbczaste można zatem określić jako choroby prionowe.

Wadliwie skonformowane białko prionowe może być wynikiem mutacji w obrębie genu kontrolującego jego syntezę. U człowieka gen ten został zlokalizowany na krótkim ramieniu 20 chromosomu. Występowanie CJD u niektórych członków pewnych rodzin jest związane z różnymi jego mutacjami (w kodonach 178, 180, 183, 200, 208, 210). Fenotypy wrodzonych postaci CJD (w zakresie neuropatologii i kliniki) wykazują różnice w zależności od miejsca mutacji. Istnieją również mutacje (w kodonach 102, 105, 117, 145) o charakterze dominującym, których wynikiem jest zespół Gerstmann-Strausslera-Scheinkera, wykazujący odmienną symptomatologię, uważany niekiedy za odmianę CJD (10). Nieco odmiennie uwarunkowanie genetyczne (ale również z mutacją w kodonie 178) ma inny, rzadko opisywany zespół rodzinnej śmiertelnej bezsenności (fatal familial insomnia - FFI), obserwowany również w przypadkach sporadycznych (2).

Genetycznie uwarunkowane przypadki CJD stanowią jednak jedynie 10%-15% wszystkich zachorowań. Pozostałe ponad 80% stanowią zachorowania sporadyczne, w których nie można się doszukać wpływu czynnika genetycznego, a również jakiegokol-

wiek egzogenego źródła „infekcji”. Trudność w wykryciu tego ostatniego wyniku, jak się wydaje, głównie z bardzo długiego okresu wylegania choroby (być może 15-30 lat), uniemożliwiającego przesledzenie w anamnezie wszystkich momentów, które mogłyby mieć tu jakieś znaczenie. O tym, że choroba ma zazwyczaj, a może zawsze podłoże egzogenne, przekonują nas coraz częściej wykrywane jatrogenne przypadki CJD. Znane są zachorowania po zabiegach neurochirurgicznych, w których użyto narzędzi wyjąłowanych w sposób nie usuwający prionów (np. przy użyciu formaliny). W kilku przypadkach, źródłem choroby była rogówka oka, pobrana od zmarłego, którego można było podejrzewać o CJD (7). Liczne (ponad 100) są przypadki zachorowań na CJD wśród osób, którym dokonano wszczepienia fragmentu opony twardej, otrzymanej z banku tkanek. Przed dwudziestu laty zauważono większą zapadalność na CJD osób, którym podawano hormon wzrostu, uzyskany na drodze ekstrakcji przysadek osób zmarłych. Na całym świecie podjęto wówczas, mimo dużego oporu firm przygotowujących hormony, decyzję o zaniechaniu tego typu produkcji.

Teoria prionów jest czymś zupełnie nowym w biologii i wprowadza nieznanne dotychczas i nadal niejasne elementy do nauki o infekcjach. Pomijając niezwykle cechy czynnika etiologicznego (głównie oporność na wyjąławianie) musimy przyjąć, że cząstka PrP^{sc}, lub jakaś większa liczba tych cząstek po wniknięciu do organizmu gospodarza powoduje wadliwe przekształcanie się jego własnych cząstek białka PrP^c (14). Choroba rozwija się w przebiegu postępującej przemiany tych cząstek, a nie w wyniku rozmnażania się obcego czynnika patogennego. Dowiodły tego liczne badania doświadczalne i laboratoryjne. Wiadomo również, że wpływ obcego PrP prionowego jest zależny od podatności własnego prawidłowego PrP. Istnieje zatem pewna bariera osobnicza, która może przeciwdziałać chorobie. Znacznie wyraźniejsza jest bariera międzygatunkowa, czego dowodzą liczne obserwacje eksperymentalne.

Ta ostatnia okoliczność ma niekiedy ogromne znaczenie praktyczne. Przekonujemy się o tym obserwując współczesną nam historię epidemii „choroby szalonych krów” w Wielkiej Brytanii (13,16). Ta klasyczna encefalopatia gąbczasta (Bovine Spongiform Encefalopaty - BSE) rozwinęła się w połowie lat osiemdziesiątych ubiegłego stulecia i w ciągu kilku lat objęła ponad 170 tysięcy sztuk bydła. Zarządzenia sanitarne i profilaktyczne były początkowo mało skuteczne: w latach 1992-1993 notowano miesięcznie około 3 tysiące nowych zachorowań. Z później przeprowadzonych obliczeń, po uwzględnieniu średniego okresu inkubacji choroby i odsetka urodzonych z „zakażeniem” cieląt wynika, że do uboju i konsumpcji skierowano w tych latach co najmniej 300 tysięcy zwierząt z całą pewnością chorych (co było trudne początkowo do przewidzenia). Nic więc dziwnego, że w roku 1990 wznowiono w Zjednoczonym Królestwie działalność nieczynnego już od lat Centrum Nadzoru nad Chorobą Creutzfeldta - Jakoba w Edynburgu. W celach porównawczych uruchomiono badania nad CJD w krajach Unii Europejskiej, a od 1995 r. również, w Słowacji, w Polsce i na Węgrzech. Celem badań było stwierdzenie zapadalności na CJD w tych krajach i ewentualne uchwycenie zmian, które mogłyby być wynikiem przenoszenia choroby prionowej z bydła na ludzi (16).

Intensywne zbieranie informacji o nowych zachorowaniach na CJD spowodowało w wielu krajach zwiększenie liczby zgłaszanych przypadków. Jednak zarówno w Wielkiej Brytanii jak i w Polsce u około 50% zgłoszonych chorych rozpoznanie CJD nie

zostało ostatecznie potwierdzone. Po 10 latach zbierania materiału nie stwierdzono tak dużego wzrostu informacji o nowych zachorowaniach na CJD, żeby nie można go było wytłumaczyć jedynie zwiększeniem doświadczenia i wzmożeniem zainteresowania chorobami, prionowymi lekarzy w przychodniach i szpitalach. Zapadalność na CJD w latach 1990-1999 oceniono w Wielkiej Brytanii jak następuje: Anglia - 0,74, Walia - 1,03 i Szkocja - 0,84 na milion mieszkańców rocznie. Jednak w roku 1996, w edynburskim Centrum Nadzoru nad CJD natrafiono po raz pierwszy na nietypowe przypadki tej choroby dotyczące ludzi młodych i wykazujące symptomatologię różniącą się od spotykanej w dotychczas zebranych materiale (15,17). Różnice te przedstawiono w tabeli I.

Tab e l a I. Diagnostyka kliniczna choroby Creutzfeldta-Jakoba

Tab l e I. Clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease

A. Przypadki klasyczne - rodzinne lub sporadyczne

Rozpoznanie prawdopodobne

1. Postępujące otępienie
2. Typowy zapis eeg
3. Obecność białka 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym
4. Co najmniej dwa z wymienionych zespołów neurologicznych:
 - a. Mioklonie
 - b. Zaburzenia mózdkowe lub wzrokowe
 - c. Objawy uszkodzenia układu piramidowego lub pozapiramidowego

B. Przypadki wariantu CJD

Rozpoznanie prawdopodobne

1. W pierwszym okresie:
 - a. Objawy polineuropatii
 - b. Bóle kończyn
 - c. Zaburzenia psychotyczne
2. W dalszym przebiegu:
 - a. Otępienie (bez typowego obrazu eeg)
 - b. Mioklonie

Zarówno w A jak i w B rozpoznanie pewne ustala się jedynie neuropatologicznie (typowy obraz histologiczny, dodatni wynik badania immunocytochemicznego na PrP). Według danych brytyjskiego Departamentu Zdrowia liczba osób w Wielkiej Brytanii z rozpoznaniem vCJD wyniosła w końcu roku 2000 osiemdziesiąt osiem (przyp. red.)

Badania neuropatologiczne potwierdziły w tych przypadkach obecność encefalopatii gąbczastej, a zarazem wykazały jej pewne charakterystyczne cechy, pozwalające na wyodrębnienie tej postaci jako nowego wariantu CJD (obecne określenie vCJD). W badaniach doświadczalnych i laboratoryjnych wykazano obecność wspólnych cech prionów pochodzących z przypadków BSE i vCJD w sposób nie budzący wątpliwości (1). W kolejnych latach rozpoznano w edynburskim Centrum następujące liczby przypadków vCJD: 1995 - 8, 1996 - 9, 1997 - 12, 1998 - 17, 1999 - 6 (15).

W sumie rozpoznano to potwierdzono do roku 1999 u 52 chorych. Wszyscy oni byli stałymi mieszkańcami różnych części Wielkiej Brytanii. Poza chorymi Brytyjczykami vCJD rozpoznano jedynie u dwu Francuzów mieszkających we Francji.

W okresie od stycznia 1996 roku do czerwca 2000 w badaniach na terenie Polski rozpoznano klinicznie i neuropatologicznie łącznie 48 przypadków CJD, co może wskazywać na zapadalność nieco wyższą niż 0,25 na milion osób rocznie (11). Wszystkie one - poza jednym - miały charakter typowych zachorowań sporadycznych, z charakterystycznymi objawami klinicznymi. Przypadek nie mieszczący się w tych kryteriach dotyczył pacjenta pochodzącego z rodziny obciążonej genetycznie (mutacja w kodonie 102 genu PrP) zespołem Gerstmana-Streusslera-Scheinkera (11). Stosunkowo niska zapadalność na CJD notowana w polskich badaniach może, przynajmniej częściowo, wynikać z małego doświadczenia lekarzy ogólnych i psychiatrów w rozpoznawaniu tej choroby.

Również w innych, poza Francją, krajach które zostały włączone do badań epidemiologicznych nad CJD nie natknięto się na przypadki o cechach wariantu CJD. Szerzenie się chorób prionowych jest ograniczone istnieniem genetycznie uwarunkowanych barier indywidualnych i gatunkowych. Wrażliwe na priony pochodzące z BSE okazały się koty i niektóre przeżuwacze egzotyczne (w ogrodach zoologicznych). Ostatnio pojawiły się doniesienia o wykrywaniu ich u owiec. Z badań laboratoryjnych wynika, że PrP człowieka jest odporne na patogenny wpływ prionów BSE. Jednak bariera ta nie jest całkowicie szczelna, o czym świadczą, nieliczne na razie, przypadki vCJD. Dalszy rozwój tej choroby u ludzi jest trudny do przewidzenia, ponieważ nie jest poznany jeszcze dokładnie okres jej inkubacji. Pesymiści przewidują nadejście w przyszłości dużej epidemii, optymiści, a wśród nich dobrze zorientowani pracownicy edynburskiego centrum nadzoru, uważają, że liczba nowych zachorowań u ludzi będzie raczej malała.

J Kulczycki

CREUTZFELDT - JAKOB DISEASE THE MOST FREQUENT SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY IN HUMANS

SUMMARY

Creutzfeldt - Jakob disease (CJD) which for many years was interpreted as one of degenerative brain processes is the most frequent spongiform encephalopathy caused by prions - molecules of erroneously conformed protein. In only few percent ill people occurrence of this pathogenic factor occurs as a result of mutation in gene PrP. Because transmissibility of prions was proved it should be supposed that in other cases CJD is a result of "infection" Susceptibility to prions depends in large part on specificity of host proteins. It creates certain individual and species specific barriers. At the present time we witness, fortunately only in single cases, occurrence in people variant CJD caused by prions originated from animals affected by "mad cow disease". Prognosis for human population is dependent on the effectiveness of between species barrier for prions.

PIŚMIENNICTWO

1. Bruce ME, Will RG, Ironside i wsp. Transmissions to mice indicate that "new variant" CJD is caused by BSE agent. Nature 1997; 389: 498-501.

2. Chen SG, Parchi P, Brown P i wsp. Allelic origin of the abnormal prion isoform in familial prion disease. *Nat Med* 1997; 3: 1009-15.
3. Creutzfeldt HG. Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. *Z Ges Neurol Psychiat* 1920; 57: 1-18.
4. Gajdusek DC, Ascher DM, Gibbs C. Experimental transmission of kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966; 209: 794-6.
5. Gibbs CJ, Gajdusek DC, Asher DM i wsp. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy); transmission to the chimpanzee. *Science* 1968; 161: 388-9.
6. Gordon WS. Advances in veterinary research. *Vet Res* 1946; 58: 516-20.
7. Heckmann JG, Lang CJ, Petruch F i wsp. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease via corneal transplant. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 1997; 63: 388.
8. Jakob A. Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischen Befunde. *Z Ges Neurol Psych* 1921; 64: 147.
9. Kulczycki J. Choroba Creutzfeldta-Jakoba - problemy epidemiologiczne i kliniczne. *Post Psychiat Neurol* 1999; 8: 5-14.
10. Kulczycki J, Łojkowska W, Collinge J i wsp. Niektóre rodzinne postaci chorób neurologicznych przebiegające z otępieniem. *Post Psych Neurol* 2000; 9: 87-94.
11. Kulczycki J, Łojkowska W, Niedzielska K i wsp. Creutzfeldt-Jakob disease in Poland. Epidemiological, clinical and neuropathological study. *J neurol* 2000; 37: 1099-105.
12. Poser S, Zerr I, Schulz-Scheffer W i wsp. Die Creutzfeldt-Jakob Krankheit. Eine Sphinks der heutigen Neurobiologie. *Dtsch Med Wochenschr* 1997;37:1099-105.
13. Prusiner SB. Prion disease and the BSE crisis. *Science* 1997; 278: 245-51.
14. Prusiner SB red. *Prion Biology and Diseases*. Nowy York: Cold Spring Harbor; 1999.
15. The National CJD Surveillance Unit, Eight Annual Report. Edinburgh; 1999.
16. Willams N. New studies affirm BSE - human link. *Science* 1997; 278: 31.
17. Zeidler M, Johnstone E, Bamber R i wsp. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: psychiatric features. *Lancet* 1997; 350: 903-7.

Addendum:

Sytuacja w zakresie zagrożenia ludzi wariantem CJD ulega w ostatnich miesiącach zmianom, o których otrzymujemy raczej skąpe informacje w czasopismach medycznych i znacznie bardziej obfite, a niekiedy zabarwione sensacją, a więc nie całkiem pewne, w prasie niefachowej. Do tych ostatnich należy wiadomość o pojawieniu się tu przypadków BSE u bydła na terenie Francji. Ponadto w ostatnim półroczu w Wielkiej Brytanii miała wzrosnąć do około siedemdziesięciu liczba osób z rozpoznany wariantem CJD. Wiadomości te należy zweryfikować, a sytuacja epidemiologiczna obejmująca te choroby powinna podlegać dokładnej kontroli na terenie całej Europy. Już po oddaniu artykułu do druku otrzymałem zawiadomienie, że Światowa Organizacja Zdrowia zamierza niebawem rozpocząć takie badania w dziewięciu krajach, w tym również w Polsce.

JK

Adres autora:

Jerzy Kulczycki
I Klinika Neurologiczna
Instytutu Psychiatrii i Neurologii
ul Sobieskiego 1/9
00-957 Warszawa