

Jerzy Kulczycki

CHARAKTERYSTYKA RÓŻNYCH POSTACI CHOROBY CREUTZFELDTA-JAKOBA (CJD)

I Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii w Warszawie
Kierownik: Danuta Ryglewicz

W artykule przedstawiono główne postaci choroby Creutzfeldta-Jakoba z omówieniem ich etiopatogenezy, symptomatologii klinicznej, epidemiologii i kryteriów rozpoznawania przyżyciowego. Omówiono wartość diagnostyczną stosowanych obecnie metod badań pracownianych.

Słowa kluczowe: choroba Creutzfeldta-Jakoba, sCJD, vCJD, zespół GSS
Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, sCJD, vCJD, GSS-syndrome

Choroba Creutzfeldta-Jakoba (*Creutzfeldt-Jakob Disease - CJD*) znana jest od dwudziestych lat ubiegłego stulecia i do lat sześćdziesiątych traktowana była jako proces zwyrodnieniowy układu nerwowego, o nieustalonej etiologii. Jej różnorodna symptomatologia kliniczna, prowadząca często do pomyłek w badaniu neurologicznym, stała się przedmiotem doniesień kazuistycznych i przyczyną nadawania jej w opisywanych przypadkach rozmaitych nazw syndromologicznych. Wspólną klamrą spinającą te obserwacje była weryfikacja neiropatologiczna, która ujawniała charakterystyczny obraz zgąbczenia (spongiozy) istoty szarej z przerostem i rozplemem astrogleju, o często odmiennej lokalizacji.

Od czasu poznania możliwości przeszczepiania doświadczalnego i wynikającej stąd „zakaźności” chorób należących do grupy encefalopatii gąbczastych, a szczególnie po ogłoszeniu teorii prionów, zainteresowanie CJD znacznie wzrosło. Sprawa ta zaczęła mieć duże - i już nie tylko teoretyczne - znaczenie od chwili pojawienia się w W. Brytanii „choroby szalonych krów” (*Bovine Spongiform Encephalopathy - BSE*) w drugiej połowie lat osiemdziesiątych XX-go wieku. Przyspieszony postęp wiedzy w tej dziedzinie doprowadził do poszerzenia możliwości diagnostycznych i lepszego, choć z pewnością jeszcze nie idealnego, sprecyzowania cech różnych postaci CJD.

Postać sporadyczna (sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease). Są to przypadki spotykane we wszystkich krajach, w których diagnostyka neurologiczna osiągnęła pewien podstawowy poziom. Uważa się, że częstość zachorowań na sCJD jest mniej więcej stała i wynosi 0,5-1,0 na milion ludności rocznie. Istotną cechą tej postaci CJD jest brak tendencji do częstszego pojawiania się w określonych regionach geograficznych. Nie zauważono również przenoszenia się tej choroby z osobnika na osobnika. To spostrze-

zenie należy traktować jednak ostrożnie, ponieważ wiadomo jest, że okres inkubacji chorób prionowych może być bardzo długi (20-30 lat), co bardzo utrudnia uchwycenie momentu „zainfekowania”. Średni wiek zachorowania wypada około 65 lat, ale znane są przypadki, w których choroba rozpoczęła się znacznie wcześniej (14 rż.) lub później (92 rż.). W naszym materiale posiadamy trzy zweryfikowane przypadki, w których pierwsze objawy choroby wystąpiły w wieku 18, 23 i 27 lat. Badania epidemiologiczne, z zastosowaniem przypadków kontrolnych i zbieraniem bardzo szczegółowej anamnezy, prowadzone w kilku krajach Europy, m.in. w Polsce (1), w latach dziewięćdziesiątych, nie doprowadziły do wykrycia czynników ryzyka CJD. Przebyte choroby i zabiegi operacyjne, kontakty ze zwierzętami (również profesjonalne), przyzwyczajenia dietetyczne, zawód i styl życia nie różniły w badanych grupach chorych z sCJD od osób zdrowych, pochodzących z tych samych środowisk.

W obrazie klinicznym dominuje najczęściej (może nawet zawsze) ośpienie, które szybko narasta. Jest ono zwykle, po dwu - czterech tygodniach, trudne do oceny ze względu na rozwijające się zaburzenia świadomości. Wśród równoległe pojawiających się objawów neurologicznych częste są ruchy mimowolne - zwykle mioklonie o różnym umiejscowieniu. Rzadziej dominują zaburzenia równowagi i inne oznaki uszkodzenia mózgdzku: niezborność kończyn, skandowana mowa, oczopląs. U części chorych rozwija się ślepotą korową. Obecnie wiemy, że te różnice fenotypowe wynikają z konfiguracji kodonu 129 w genie PrP i typu prionu, który jest przyczyną choroby. W typie najczęstszym, gdy osobnik jest homozygotą i posiada w tym kodonie układ metionina-metionina, a patogenem jest PrP typu 1 - w obrazie klinicznym dominują ośpienie i mioklonie. Krańcowo odwrotną możliwość: walina-walina w kodonie 129 oraz typ 2 PrP wiąże się z dominowaniem zaburzeń mózgdzkowych i pniowych na początku choroby. Istnieją - oczywiście - i inne, pośrednie możliwości genetyczno-fenotypowe (2). W późniejszych fazach choroby początkowe różnice zacierają się; rozwijają się niedowłady piramidowo-pozapiramidowe, a w końcowym okresie - zespół opuszkowy, który prowadzi do śmierci.

W rozpoznaniu przyżyciowym istotną rolę odgrywa badanie eeg. U ok. 66% chorych w okresie pierwszych objawów neurologicznych pojawia się typowy zapis z trójfazowymi, rytmicznymi i symetrycznymi wyładowaniami, występującymi co kilka sekund. Swoistość tego obrazu ocenia się na ok. 74%. Gdy jest on w pełni rozwinięty, posiada dużą wartość diagnostyczną. Niekiedy obserwujemy „dojrzewanie” zapisu: początkowo jest on nietypowy, a następnie, w kolejnych badaniach, staje się coraz bardziej charakterystyczny dla CJD. W pewnej liczbie przypadków trójfazowe wyładowania nie pojawiają się w ciągu całego trwania choroby. Dotyczy to chorych z układem walina-walina w kodonie 129 i z drugim typem prionu.

Poszukiwania markerów immunologicznych dla tej choroby nie przyniosły żadnych efektów, natomiast biochemiczne badania płynu mózgowo-rdzeniowego wykazały u chorych z sCJD obecność enolazy neuronalnej oraz białka 14-3-3, które pojawia się w wyniku rozpadu neuronów. Ten ostatni związek, choć może pojawiać się w innych chorobach, jest na tyle typowy dla sCJD, że przy symptomatologii nasuwającej to rozpoznanie posiada ponad 90% swoistości. Ostatnio stwierdzono, że badanie ilościowe (testem ELISA), które ujawnia szczególnie wysokie i stale utrzymujące się stężenie tego białka w sCJD, ma ok. 98% swoistości dla tej choroby (3, 4).

Dużą niespodzianką było wykrycie w badaniach tomograficznych rezonansu magnetycznego (MRI) mózgu obrazu charakterystycznego dla sCJD. Zmiany te polegają na hiperintensywności sygnału w obrębie *neostriatum* (jądro ogoniaste i skorupa). Są one zazwyczaj symetryczne i dobrze widoczne w niektórych sekwencjach (FLAIR i PD). Zauważono je już przed laty, ale ich wartość diagnostyczną potwierdzono dopiero w roku 2000. Ich czułość ocenia się na 67%, a swoistość na 93%, a więc nieco wyżej niż EEG (5, 6, 7).

Rodzinna postać CJD (familial Creutzfeldt-Jakob Disease - fCJD). Jest to szereg form tej choroby, opisywanych w różnych krajach. Ocenia się, że ok. 15% wszystkich przypadków CJD ma charakter rodzinny. Przyczyną są mutacje w genie PrP na 20-tym chromosomie. Dotychczas zidentyfikowano 41 takich, głównie punktowych mutacji. W rodzinach obciążonych taką mutacją pojawiają się osoby z określonym fenotypem choroby. Różnice między typami wrodzonej CJD dotyczą zarówno wieku zachorowania jak i symptomatologii neurologicznej. Najbardziej znanym typem rodzinnej CJD jest zespół Gerstmann-Strausslera-Scheinkera. Może być on wynikiem kilku różnych mutacji tego samego genu. Opisano go po raz pierwszy w Austrii, a następnie we Francji, USA, Niemczech Włoszech, Anglii i Japonii. W Polsce również natrafiliśmy na rodzinę z zespołem GSS, z mutacją P102L (8). Tak jak w innych rodzinach, symptomatologia polegała na narastającym otępieniu i wybitnie wyrażonych objawach mózdkowych. Przypadek dotyczył pacjenta w wieku 54 lat. Podobnie chorował jego ojciec. Warto wspomnieć, że siostra chorego była leczona latami z rozpoznaniem stwardnienia rozsianego (?). Podobne anamnezy rodzinne zdarzyły się w zespołach GSS w W. Brytanii. Istotne jest to, że obraz neuropatologiczny w naszym przypadku, podobnie jak w innych rodzinach, był bardzo podobny do spotykanego w przypadkach wariantu CJD, związanego etiologicznie z BSE. Główna lokalizacja zmian dotyczyła mózdzku. Inną dziedzicznie uwarunkowaną postacią CJD jest zespół śmiertelnej rodzinnej bezsenności (*Fatal Familial Insomnia - FFI*). Bezsenność jest tu pierwszym objawem choroby, która w późniejszym okresie przebiega już typowo dla CJD. Okres bezsenności jest tu zupełnie niezwykły: chory przez okres dwu lub trzech tygodni nie odczuwa zupełnie potrzeby snu, może pracować i nie zasypia ani w nocy ani w czasie dnia. Zmiany neuropatologiczne koncentrują się we wzgórzu. Obserwaliśmy dwu chorych z tym zespołem. W ich rodzinach nikt podobnie nie chorował. Obecnie wiemy jednak, że przypadki insomni mogą występować również sporadycznie (SFI).

Jatrogena postać CJD (iatrogenic Creutzfeldt-Jakob Disease - iCJD). Możliwość transmisji encefalopatii gąbczastych metodą przeszczepienia na zwierzęta jest znana od lat sześćdziesiątych ubiegłego wieku. Pierwszy przypadek nieumyślnego przeniesienia CJD na człowieka wykryto w roku 1974. Tkanką, która stała się nośnikiem patogenu była rogówka oka, pobrana od osoby, która zmarła, jak się okazało, z objawami demencji. Dotychczas opisano 3 podobne przypadki. Inne jatrogenne zachorowania wiązały się z nieskutecznie wyjąłowionymi sondami do korytkografii eeg (2 chorych) i innymi narzędziami neurochirurgicznymi (5 chorych), przeszczepianiem opony twardej liofilizowanej w bankach tkanek (114 chorych). Ponadto stwierdzono, że wśród osób leczonych hormonem wzrostu lub gonadotropiną, pochodzącymi z ekstrakcji przysadek osób zmarłych, liczba przypadków CJD jest wyraźnie wyższa niż w ogólnej populacji. Przyczynowy związek z leczeniem tymi hormonami ustalono odpowiednio:

u 139 i 4 chorych. W sumie, obecnie przyjmuje się, że liczba znanych przypadków vCJD przekracza 250. Ich cechy kliniczne nie odbiegają od obrazu sCJD. Zauważono jednak, że w przypadkach, w których miało miejsce wprowadzenie patogenu wprost do mózgu, pierwszym objawem choroby jest otępienie, zaś u chorych zakażonych obwodowo - dominują od początku objawy mózdkowe. Okresy wylegania są różne: od 16-tu miesięcy po zaszczepieniu domózgowym (elektrodą eeg) do 30-tu lat po leczeniu hormonami z ekstrakcji.

W wielu krajach, również w Polsce, obowiązują już od lat przepisy nie zezwalające na stosowanie ekstraktów przysadki. Również do uzupełniania ubytków opony twardej używa się obecnie (a w naszym kraju od dawna) implantów syntetycznych lub tkanek własnych chorego. Pewien, nie rozwiązany dostatecznie problem stanowi sposób wyjąławiania niektórych precyzyjnych narzędzi okulistycznych i stomatologicznych. W badaniach epidemiologicznych prowadzonych w naszym kraju nie natrafiliśmy dotychczas na przypadek jatrogeny CJD.

Na marginesie można tu dodać, że w światowym piśmiennictwie nie ma ani jednego doniesienia o zachorowaniu na CJD wśród prosektorów, techników sekcyjnych i laborantów neuropatologicznych.

Wariant CJD (variant Creutzfeldt-Jakob Disease - vCJD). W roku 1995, w Ośrodku Nadzoru nad CJD, w Edynburgu, odnotowano pojawienie się przypadków tej choroby o nietypowym przebiegu (9). Nazwano tę postać Nowym Wariantem CJD (obecna nazwa: wariant CJD = vCJD). Do końca roku 2002 wykryto ok. 120-tu podobnych zachorowań w W. Brytanii i kilka na kontynencie europejskim (we Francji). Liczne badania laboratoryjne i doświadczalne dowiodły, że istnieje powiązanie przyczynowe pomiędzy „chorobą szalonych krów” a vCJD.

Obecnie, po zebraniu i opracowaniu całego, niemałego już materiału ustalono, że początek vCJD jest zwykle wcześniejszy niż sCJD: średnia 28 lat (12 do 74 lat). Wyłącznie neurologiczne objawy, którymi najczęściej są parestezje i/lub bóle kończyn oraz tułowia, pojawiają się na początku choroby jedynie u 15% pacjentów. W pozostałych przypadkach towarzyszą im, lub rozwijają się jako pierwsze, zaburzenia psychiatryczne pod postacią pobudzenia i agresji, bądź splątania, omamów i urojeń. Otępienie nie jest uchwytne w tym etapie choroby. Opisana symptomatologia powoduje, że ok. 70% chorych z tym zespołem trafia początkowo do psychiatry i otrzymuje, w związku z rzadkością tej choroby, nieprawidłowe rozpoznanie. Najczęściej psychiatry rozpoznawali u tych chorych depresję, ale na ogół częściej brali pod uwagę istnienie organicznych niż funkcjonalnych przyczyn zaburzeń psychicznych. Objawowe leczenie psychiatryczne przynosiło niekiedy u tych chorych przejściową poprawę. W dalszym przebiegu procesu chorobowego rozwijają się jednak objawy bardziej typowe dla CJD: mioklonie, otępienie i zaburzenia równowagi. Choroba trwa przeciętnie ok. dwu lat, to jest czterokrotnie dłużej niż sCJD. Rozpoznanie przyżyciowe jest tym bardziej trudne, że w żadnym z dotychczas obserwowanych przypadków nie stwierdzono typowego dla CJD zapisu eeg. Również poszukiwanie białka 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym daje u ok. 50% chorych z vCJD wynik ujemny, co tłumaczymy znacznie wolniejszym niż w sCJD rozpadem neuronów w mózgu.

Obrazy MR głowy były początkowo uważane za mało charakterystyczne w przypadkach vCJD. Po zebraniu większego materiału okazało się jednak, że wykazują one

bardzo typowe dla tej choroby zmiany pod postacią symetrycznego wzmocnienia intensywności sygnału w obrębie tylnej grupy jąder wzgórza, w tzw. poduszce wzgórza, *pulvinar thalami* (10).

Zmianę tę można najlepiej uwidocznic w sekwencji FLAIR oraz w obrazach PD-zależnych. Słabiej jest ona widoczna w sekwencji T2. W przypadkach z pełnym badaniem MR objaw „poduszki” wykryto u 79% chorych. Obraz ten jest na tyle odmienny od znanych, innych zespołów, że jego swoistość oceniono na 100%. Hiperintensywność zmian może tu obejmować nie tylko poduszkę ale ciągnąć się wąskim pasmem ku przodowi wzdłuż przyśrodkowo-grzbietowych jąder wzgórza. Obraz ten nazwano objawem „kija hokejowego”.

U chorych z vCJD, w odróżnieniu od osób z innymi postaciami tej choroby, nieprawidłowe PrP znajduje się również w innych tkankach, poza układem nerwowym. Dotyczy to przede wszystkim narządów chłonnych. Obecnie wiemy, że badaniem immunohistologicznym można wykryć PrP w śledzionie, węzłach chłonnych, a przede wszystkim w migdałkach podniebiennych. Biopsję migdałków wykonuje się w uzupełnieniu przyżyciowej diagnostyki wątpliwych przypadków w celu wykluczenia lub potwierdzenia podejrzenia vCJD. Badanie to jest uważane za swoiste niemal w 100 procentach. Biopsja migdałka jest jednak zabiegiem przykrym dla chorego i grozi niekiedy powstaniem krwawienia. W Polsce wykonano to badanie u kilku chorych - zawsze z wynikiem ujemnym. Przypadków vCJD dotychczas u nas nie wykryto.

J Kulczycki

CHARACTERISTICS OF VARIOUS TYPES OF CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE

SUMMARY

The author presents main types of Creutzfeldt-Jakob disease with short description of their etiopathogenesis, clinical symptomatology, epidemiology and diagnostic criteria. Relevancy of currently applied laboratorial methods in diagnosis of CJD is discussed

PIŚMIENICTWO

1. Kulczycki J, Łojkowska W, Niedzielska K. Epidemiological studies on Creutzfeldt-Jakob Disease in Poland. *Folia Neuropath* 2001 ;39/3:175-9.
2. Zerr I, Schulz-Schaeffer W, Giese A, i in. Current clinical diagnosis in Creutzfeldt-Jakob Disease: identification of uncommon variants. *Ann Neurol* 2000;48:323-8.
3. Kulczycki J. Diagnostyka przyżyciowa CJD i vCJD. W: J Żmudziński i M Polak, red. Czy Polsce zagraża epidemia BSE? Państw Inst Wet, Puławy, 2002:54-7.
4. Kulczycki J, Łojkowska W. Kliniczna i laboratoryjna diagnostyka choroby Creutzfeldta-Jakoba (sCJD i vCJD). *Neurol Neurochir Pol suppl* 2/2003;5-12.
5. Colie DA, Sellar AJ, Zeidler M, i in. MRI of Creutzfeldt-Jakob Disease Imaging. Features and Recommended MRI Protocol. *Clin Radiol* 2001;56:726-39.
6. Finkelstaedt A, Szudra A, Zerr I, i in. MR imaging of Creutzfeldt-Jakob disease. *Radiology* 1996;199:793-8.
7. Schroter A, Zerr I, Henkel K, i in. Magnetic Resonance Imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease. *Arch Neurol* 2000;57:1751-9.
8. Kulczycki J, Collinge J, Łojkowska W, i in. Report on the first Polish case of the Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome. *Folia Neuropath* 2001;39/1:27-31.

9. Will RG, Ironside J, Zeidler M, i in. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. Lancet 1996;347:921-5.
10. Zeidler M, Sellar RJ, Ironside J, i in. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet 2000;355:1412-8.

Adres autora:

Jerzy Kulczycki

I Klinika Neurologiczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii

Al. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa

tel. (0-prefiks-22) 321-35-12, fax: 842-27-25