

Encefalopatie gąbczaste

PAWEŁ LIBERSKI

Z Kliniki Neurologicznej Akademii Medycznej w Łodzi

Przedstawiono, wraz z krótkim omówieniem, klasyfikację encefalopatii wywoływanych u ludzi i zwierząt przez tzw. wirusy powolne. Podano charakterystyczne cechy tego czynnika etiologicznego i wskazano na jego powiązanie z mutacjami określonych genów, zlokalizowanych u człowieka na 20 chromosomie (red.).

Słowa kluczowe: encefalopatie gąbczaste

Podostre gąbczaste encefalopatie wirusowe (subacute spongiform virus encephalopathies) są to choroby zwyrodnieniowe ośrodkowego układu nerwowego wywołane przez czynnik wiruso-podobny, którego struktura fizykochemiczna nie została dotychczas całkowicie poznana. Do chorób tych należą:

u ludzi:

- kuru,
- Choroba Creutzfeldta-Jakoba (CJD),
- zespół Gerstmann-Sträusslera-Scheinkera (GSSS);

u zwierząt:

- naturalne scrapie (mało używana nazwa polska - trzęsawka) u owiec i kóz,
- transmisyjna encefalopatia norek (scrapie przepasażowana na norki),
- przewlekła choroba wyniszczająca (chronic wasting disease) u jeleni i łosi w Madison, USA,
- encefalopatia gąbczasta bydła (BSE, bovine spongiform encephalopathy), zwana też "chorobą szalonych krów" (mad cow disease).

EPIDEMIOLOGIA

Kuru, choroba odkryta przez D. Carletona Gajduska (Nagroda Nobla 1976) występuje wyłącznie w górskim obszarze Nowej Gwinei (rejon lingwistyczny Fore). Choroba ta szerzyła się w wyniku rytualnego kanibalizmu, w którym brały udział głównie kobiety oraz dzieci przed inicjacją, niezależnie od płci. Po zaprzestaniu

kanibalizmu, w latach pięćdziesiątych naszego wieku zapadalność na kuru zmniejszyła się stopniowo - obecnie odnotowuje się 2-3 przypadki rocznie. W 1991 r. z nieznanych przyczyn odnotowano kilkanaście przypadków kuru.

Choroba Creutzfeldta-Jakoba (CJD) występuje na całym świecie z częstością 1-2 przypadki na milion. Poza przypadkami sporadycznymi występują przypadki rodzinne (5-10%), dziedziczące się jako cecha autosomalna dominująca. Znane są także przypadki zakażenia w wyniku zastosowania elektrod domózgowych EEG, przeszczepów rogówki lub opony twardej oraz po wstrzyknięciu ludzkiego hormonu wzrostu. Okres inkubacji (tj. czas upływający od zakażenia do wystąpienia objawów choroby) dla przypadków jatrogennych wynosi od 16 do 28 miesięcy po zakażeniu domózgowym (EEG) lub doocznym (przeszczep rogówki) i 4 do 20 lat po zakażeniu podskórnym lub domięśniowym.

Zespół Gerstmann-Sträusslera-Scheinkera - jest to bardzo rzadka choroba dziedziczna autosomalnie dominująca. Częstość występowania nie jest znana.

Scrapie występuje prawie na całym świecie u owiec i kóz z różną częstością w różnych stadach (owce wykazują różną wrażliwość na infekcje, natomiast kozy są jednolicie wrażliwe). Uważa się, że obecnie scrapie w Polsce nie występuje.

Encefalopatia gąbczasta bydła (BSE) występuje epidemicznie w Wielkiej Brytanii (pier-

wsze przypadki opisano w 1987 r.), natomiast sporadyczne przypadki opisano w Szwajcarii i Francji. Do chwili obecnej zanotowano około 25.000 przypadków. BSE jest to scrapie przepasazowane na krowy poprzez żywność (meat and bone meal, cow cake) zawierającą przerozbione odpadki owiec zakażonych scrapie. Poza przypadkami BSE u krów opisano także encefalopatie gąbczaste w Wielkiej Brytanii u kilku gatunków antylop w ogrodzie zoologicznym oraz u kota domowego.

KLINIKA

Kuru

Kuru charakteryzuje się ataksją mózdkową oraz drżeniem (kuru - drżenie w języku Fore) i ruchami mimowolnymi. Zespół otępienny nie występuje w ogóle lub pojawia się późno. Charakterystyczny jest płacz i śmiech przymusowy ("the laughing death" - śmiejąca się śmierć). W końcowej fazie choroby pojawiają się nasilone ruchy mimowolne (mioklonie oraz "flapping tremor", przypominający chorobę Wilsona). Śmierć następuje zwykle w ciągu 2 lat i zwykle jest spowodowana zachyłstowym zapaleniem płuc. Badania laboratoryjne nie wnoszą nic do rozpoznania, EEG jest zwykle prawidłowe lub wykazuje zwolnienie czynności podstawowej z falami theta i delta.

Choroba Creutzfeldta-Jakoba (CJD)

Choroba Creutzfeldta-Jakoba klinicznie manifestuje się najczęściej jako szybko narastający zespół otępienny z towarzyszącymi ogniskowymi objawami neurologicznymi. Mnogość objawów klinicznych obserwowanych w CJD powoduje, że istnieje około 80 synonimów tej choroby. Należy podkreślić, że tzw. amiotroficzna postać CJD nie jest obecnie zaliczana do CJD, lecz jest uważana za stwardnienie zanikowe boczne z towarzyszącym otępieniem.

Choroba zaczyna się zwykle około 60 roku życia (55-75 lat). Obserwowano jednak przypadki CJD w wieku lat 16 lub po 85 roku życia. Cechą charakterystyczną choroby jest zespół otępienny. Zaburzenia wyższych czynności móz-

gowych (zaburzenia pamięci, afazja, splątanie, zaburzenia zachowania) pojawiają się jako objaw początkowy u 40% chorych. Ogniskowe objawy neurologiczne (zaburzenia chodu, ataksja, diplopia lub inne objawy wzrokowe, np. ślepotą korową) stanowią objaw początkowy u 35% przypadków. U 25% przypadków występuje dowolna kombinacja wyżej wymienionych objawów.

Choroba rozwija się stale jako postępujący zespół otępienny z towarzyszącymi i narastającymi objawami neurologicznymi. W przebiegu choroby pojawiają się prawie zawsze mioklonie lub inne ruchy mimowolne. Obserwuje się objawy piramidowe z objawem Babińskiego oraz pozapiramidowe (w tym zespoły parkinsonowskie), mózdkowe (np. zespół B. Brownella będący ataktyczną postacią CJD). Występuje też czasem ślepotą korową (zespół Heidenhaina). Przebieg choroby jest na ogół szybki (średnio 2 lata); 90% chorych umiera w ciągu 1 roku, pozostałe 10% może przeżyć nawet do 10 lat.

Badania laboratoryjne: EEG - uważane jest za charakterystyczne. Zapis charakteryzuje się periodycznym (1-2 cykle na sekundę) pojawianiem się ostrych, często trójfazowych fal wolnych na tle zwolnionej czynności podstawowej. Zespół otępienny, mioklonie i typowy zapis EEG, to cechy klinicznie diagnostyczne dla rozpoznania CJD.

Płyn mózgowo-rdzeniowy jest niezmienny. Badania radiologiczne, w tym CT i MRI mogą wykazać cechy zaniku mózgu.

Zespół Gerstmann-Sträusslera-Scheinkera

Jest to choroba dziedziczna z zespołem objawów mózdkowych i zespołem otępiennym. W odróżnieniu od CJD przebieg choroby jest długi - do kilkunastu lat.

NEUROATOLOGIA

Zmiany patologiczne są w encefalopatiach gąbczastych ograniczone do mózgu. Makroskopowo, poza niestałe występującymi oznakami zaniku, mózg nie jest zmieniony. Histopatologicznie występują zmiany gąbczaste (wakuole wewnątrzkomórkowe, często przypominające

“morule”) oraz zwyrodnienia i zaniki neuronów, a także glejoza, w wykryciu której bardzo pomocne są badania immunohistochemiczne na obecność kwaśnego włókienkowego białka gleju - GFAP. W niewielkim odsetku przypadków występują płytki gwiaździste typu kuru (kuru plaques). Nazwa ich pochodzi od tego, że w 75% przypadków występują w chorobie kuru; są one na ogół zlokalizowane w mózdzku. Płytki są słabo srebrochłonne i PAS dodatnie oraz wykazują obecność “amyloidu” (barwienie czerwienią Congo i thioflawiną S; dwójłomność w świetle spolaryzowanym). Płytki wykazują ekspresję PrP w badaniach immunohistochemicznych (patrz niżej). Triada, którą stanowią zmiany gąbczaste, zaniki neuronów i astrocytoza uważana jest za wystarczającą do rozpoznania CJD. Jeśli występują PrP - immunopoztywne płytki “kuru” - rozpoznanie CJD jest pewne.

Zespół *Gerstmann-Sträusslera-Scheinkera* - choroba ta charakteryzuje się rozszanymi PrP - immunopoztywnymi płytkami typu kuru oraz tzw. *plytkami wieloogniskowymi* - składającymi się z centralnej płytki otoczonej licznymi mniejszymi wtórnymi złoгами amyloidu.

WIRUS CJD I POZOSTAŁYCH ENCEFALOPATHII GĄBCZASTYCH

Czynnik wywołujący CJD i inne encefalopatie gąbczaste nie został do chwili obecnej wyizolowany i w pełni scharakteryzowany. O wirusopodobnej naturze tego czynnika świadczą:

- możliwość przeniesienia choroby na zwierzęta laboratoryjne (naczelnie, gryznie, koty, świnię, przeżuwacze) przez domózgową lub obwodową inokulację materiałem od chorych na CJD;
- replikacja czynnika mierzona narastaniem miana infekcyjności (10^6 - 10^{10} dawek infekcyjnych/gram tkanki) i szerzenie się infekcji; po inokulacji obwodowej początkowo w układzie chłonnym (węzły chłonne, śledziona), a następnie w rdzeniu kręgowym i mózgu;
- izolacja różnych szczepów czynnika charakteryzujących się różnicami w topografii zmian wywołanych w mózgu, różnie długim okresem inkubacji oraz zakresem wrażliwych na

infekcje gatunków zwierząt (np. CJD łatwo pasażuje się na szympanse, a trudno na myszy, scrapie nie pasażuje się na szympanse, a względnie łatwo na myszy, transmisyjna encefalopatia nerek nie pasażuje się na myszy);

- możliwość zakażenia hodowli tkankowych, zwłaszcza neuroblastoma.
- Omawiany czynnik etiologiczny posiada szereg *atypowych właściwości*:
- długi okres inkubacji (od tygodni do dziesiątków lat),
 - brak odpowiedzi immunologicznej (zarówno komórkowej, jak i humoralnej),
 - brak rozpoznawalnych wirionów w mikroskopii elektronowej, zamiast których w homogenatach mózgu występują pałeczkowate włókna przypominające włókna *amyloidu* (tzw. *scrapie - associated fibrils, SAF, włókienka towarzyszące scrapie*),
 - wyjątkowa oporność na inaktywację cieplną, radiacyjną i chemiczną,
 - brak danych o obecności kwasu nukleinowego.

W wysoce oczyszczonych homogenatach, uzyskiwanych z mózgow zakazonych CJD, wykryto białko nazwane PrP (od *prion protein*; w nomenklaturze grupy Prusiner, który wykrył PrP, czynnik CJD (scrapie) nosi nazwę *prion* od *proteinaceous infectious particle*, z przestawionymi samogłoskami). Białko to o ciężarze 33-35 tysięcy daltonów (kDa) jest kodowane przez gen komórkowy, u człowieka zlokalizowany na chromosomie 20. U niezakażonych organizmów, analogiczne białko (PrP^C, od *cellular*) jest całkowicie trawione proteinazą K, natomiast po zakażeniu scrapie (CJD) proteinaza K usuwa tylko część tego białka (PrP^{SC}, od *scrapie*) pozostawiając oporny na trawienie fragment tzw. PrP 27-30 (od ciężaru 27-30 kDa). Sekwencja aminokwasów obu izoform PrP^{SC}, tj. PrP33-36^C i PrP33-35^{SC}, jest identyczna i różnią się one jedynie właściwościami fizykochemicznymi, uzyskiwanymi najprawdopodobniej podczas posttranslacyjnych modyfikacji. PrP 27-30 jest komponentem SAF. *Obecność PrP 27-30 w homogenatach mózgowych* (wykry-

wanego w elektroforezie w żelu poliakryloamidowym - PAGE lub za pomocą przeciwciał poli- lub monoklonalnych przeciw PrP w tzw. Western blot) *jest diagnostyczna dla CJD*.

Mutacje w obrębie genu dla PrP są ściśle związane z występowaniem rodzinnego lub endemicznego CJD. Obecnie znanych jest 6 takich mutacji, w tym mutacja kodonu 200 prowadząca do substytucji Gln do Lys (charakterystyczna dla rejonu Europy Wschodniej) oraz - dla - zespołu Gerstmann-Sträusslera-Scheinkera mutacja kodonu 102 (substytucja Pro w Leu). Mutacje te mogą być odpowiedzialne za zwiększoną wrażliwość na infekcje wirusem CJD lub, o ile czynnik CJD jest utworzony tylko z białka PrP33-35, mogą tak zmieniać jego konformację, że staje się infekcyjne. Istnieje dodatkowa możliwość, że czynnik CJD jest hybrydą molekularną składającą się z białka PrP33-35^{SC} oraz

kwasy nukleinowego, którego jednak do tej pory nie udało się wyizolować.

Jest rzeczą interesującą, iż myszy transgeniczne (tzn. myszy, które posiadają wbudowany obcy gen (transgen), w tym przypadku zmutowany w kodonie 101 (analogicznym do kodonu 102 zmutowanym w GSSS), wykazują cechy spontanicznej choroby zwyrodnieniowej identycznej neuropatologicznie z CJD.

METODY DEZYNFEKCYJNE

Mózgi chorych z CJD zawierają około 10^3 do 10^6 dawek infekcyjnych na gram tkanki. Do dekontaminacji należy używać:

- autoklaw 132°C 60 minut
- 1.0 N wodorotlenek sodowy (NaOH)

Formalina, glutaraldehyd i inne typowe środki dezynfekcyjne nie są skuteczne.

Adres: Prof. Paweł Liberski, Klinika Neurologiczna AM, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź.