

Choroba Creutzfelda-Jakoba

The Creutzfeld-Jakob disease

JADWIGA POCHCIAŁ-WĘLNIAK, ANNA PIEKARSKA-KONSTANTY

Z Oddziału Neurologii Szpitala Górniczego w Bytomiu

STRESZCZENIE: *Na podstawie publikacji autorów polskich i zagranicznych omówiono patogenezę, obraz neuropatologiczny, objawy kliniczne, badania dodatkowe, a także rokowanie w chorobie Creutzfelda-Jakoba. W uzupełnieniu zasygnalizowano istnienie poważnego ryzyka zakażenia wirusem powolnym wywołującym chorobę Creutzfelda-Jakoba w trakcie operacji przeszczepiania narządów.*

SUMMARY: *On the grounds of Polish and foreign literature the pathogenesis, neuropathological pattern, clinical symptoms and signs, additional tests and the prognosis in the Creutzfeld-Jakob disease are described. Besides, a serious risk is emphasized: a slow virus producing the Creutzfeld-Jakob disease may be contracted in the course of organ transplant surgery.*

Słowa kluczowe: choroba Creutzfelda-Jakoba / prion / białko PrP

Key words: Creutzfeld-Jakob disease / prion / PrP protein

Choroba Creutzfelda-Jakoba (CCJ) została opisana po raz pierwszy w 1920 roku i stanowi dotychczas jedyną występującą na wszystkich kontynentach jednostkę chorobową u człowieka, w której udowodniono istnienie niekonwencjonalnego czynnika etiologicznego zwanego wirusem powolnym, prionem lub virino.

Przyjmuje się obecnie, że z wyjątkiem ogniska endemicznego wśród Żydów pochodzenia libijskiego, gdzie zapadalność na CCJ jest szczególnie wysoka (40/mln. rocznie) częstość zachorowania w różnych krajach waha się w granicach 0,1-5/mln. ludności rocznie (5). Wiadomości z zakresu epidemiologii CCJ są jednak bardzo niepewne, głównie ze względu na ograniczone możliwości jej przyżyciowego rozpoznawania. Przy dość zróżnicowanych obrazach klinicznych brak jest bowiem dotychczas - poza EEG - badań laboratoryjnych, które miałyby tu wyraźną wartość diagnostyczną. A ponieważ weryfikacja neuropatologiczna obejmuje w wielu krajach, w tym również i u nas, jedynie niewielką część zmarłych, można przypuszczać, że szereg

przypadków o nieco mniej typowym przebiegu pozostaje nierozpoznawanych. Niemniej jednak zestawienie danych epidemiologicznych we Francji wykazało, że w latach 1968-82 rozpoznano tam 329 przypadków, z których 230 zweryfikowano neuropatologicznie (5).

PATOGENEZA

Choroba Creutzfelda-Jakoba - to choroba zwyrodnieniowa ośrodkowego układu nerwowego wywołana przez niesklasyfikowany czynnik zakaźny zaliczany do tzw. wirusów niekonwencjonalnych. Czynnikiem ten posiada szereg atypowych właściwości, zwłaszcza wysoką odporność na dekontaminację ciepłem (do 360^o) oraz promieniowaniem jonizującym i ultrafioletowym. Pomimo licznych prób i zastosowania dostępnych w biologii molekularnej metod, nie udało się wyizolować specyficznego dla tego "wirusa" DNA lub RNA, natomiast w oczyszczonych frakcjach zawierających wysokie miano wirusa odkryto białko

nazwane PrP 27-30 (od *prion protein*, o ciężarze cząsteczkowym 27-30 kilodaltonów). Białko to jest produktem ograniczonej proteolizy białka prekursorowego o ciężarze cząsteczkowym 33-35 kDa (PrP 33-35^{sc}).

PrP 33-35^{sc} posiadają cechy białek amyloidu. PrP 33-35^{sc} jest kodowane przez gen komórkowy (PRNP - od *prion protein*), zlokalizowany u człowieka na krótszym ramieniu chromosomu 20. Bezpośrednim produktem transkrypcji i translacji tego genu jest białko występujące także w niezakażonych komórkach i oznaczone PrP 33-35^c (od *cellular*). Sekwencja aminokwasów PrP 33-35^c jest identyczna. Po zastosowaniu proteiny K, PrP 33-35^c ulega całkowitej, natomiast 33-35^{sc} ograniczonej proteolizie, pozostawiając PrP 27-30, które można uwidocznic pod mikroskopem elektronowym w homogenatach mózgu jako tzw. włókna towarzyszące *scrapie* (SAF). Przyczyna tak wyraźnie różniących się właściwościami fizykochemicznymi PrP 33-35^{sc} i PrP 33-35^c jest nieznana (6). Otrzymanie polii i monoklonalnych przeciwciał skierowanych przeciwko PrP umożliwiło jego lokalizację metodami immunohistochemicznymi. PrP występują w neuronach oraz pozakomórkowo w płytkach typu "kuru" (*kuru plaques*, nazwa od kuru, choroby układu nerwowego występującej na wyspie Papua/Nowa Gwinea, wywołanej też przez wirus niekonwencjonalny). PrP-immunopoztywne płytki występują w około 90% japońskich przypadków CCJ o długim przebiegu i w 10-15% przypadków CCJ innego pochodzenia (6, 12).

CCJ jest chorobą na ogół sporadyczną, jednak 10-15% są to przypadki rodzinne. Wyłącznie rodzinną odmianą CCJ jest tzw. zespół Gerstmana-Strausslera-Scheinlera (GSSS), charakteryzujący się zespołem otępiennym i objawami mózdkowymi oraz wieloogniskowym występowaniem PrP-immunopozywnych płytek. Bezpośrednie sekwencjonowanie alleli PRNP wykazało obecność mutacji u chorego z GSSS. Wiadomo, że dochodzi do mutacji kodonu 102, powodującej substytucję proliny leucyną. Mutacja kodonu 102 została

znaleziona u chorych należących do brytyjskiej, niemieckiej i japońskich rodzin z GSSS. Mutacja kodonu 102 nie jest jedyną stwierdzoną w przypadku rodzinnych CCJ. W rodzinnych, lecz nie sporadycznych przypadkach choroby Creutzfelda-Jakoba w Europie Wschodniej, w Izraelu u Żydów Sefardyjskich pochodzenia libijskiego, greckiego i tunezyjskiego, w przypadkach epidemicznego ogniska CCJ w okolicach Orawy i Lucena na Słowacji ("orawskie kuru") wykryto mutację kodonu 200 PRNP prowadzącą do substytucji kwasu glutaminowego lizyną (6). Znaczenie przedstawionych powyżej danych nie jest zupełnie jasne. Przedstawione mutacje mogą być odpowiedzialne za zwiększoną wrażliwość na infekcje wirusem CCJ, bądź zmutowany PRNP może kontrolować bliżej nieokreślone zjawiska w patogenezie CCJ (6).

Neuropatologia

Pod względem neuropatologicznym u podłoża choroby leży rozlane schorzenie komórek nerwowych ze zwyrodnieniem gąbczastym struktur istoty szarej, któremu towarzyszy odczyn rozplemowy i rozrostowy, głównie gleju gwiaździstego. Do miejsc predystrykcyjnie objętych procesem chorobowym należą: zakręt przyśrodkowy, bezzianista kora czołowa, płat skroniowy, przednia część prążkowiec (zwłaszcza jądra ogoniastego), przyśrodkowe ugrupowanie jąder wzgórza, jądra ruchowe rdzenia przedłużonego i kręgowego oraz komórki Purkiniego. Największe nasilenie zmian występuje w układzie piramidowym i pozapiramidowym.

W zależności od nasilenia zmian w poszczególnych strukturach wyróżnia się *postacie*: korową, korowo-pozapiramidową, korowordzeniową i korowo-pozapiramidowo-rdzeniową. Niektórzy rozróżniają jeszcze postać korowo-pozapiramidowo-mózdkową. Choroba Creutzfelda-Jakoba zajmuje pozycję pośrednią pomiędzy zanikiem układowym a rozlanym.

We wczesnej fazie choroby spozstrzega się duże, jasne, ubogie w chromatykę jądra astro-

gleju, zbliżone swoim wyglądem do nagich jąder Alzheimerera. Występują w skupieniach lub rozsiane. Czasami w ich obrębie występują wtręty jądrowe kwasochłonne lub barwnikoporne typu Cowdry A, a wokół jądra gromadzą się grudki glikogenu. Zmiany te mogą wyprzedzać uszkodzenie parenchymy nerwowej, zazwyczaj jednak obecne są już i w tej fazie choroby ogniskowe lub rozlane ubytki komórek nerwowych, rozplem gleju gwiaździstego oraz zgębczenie wokół stosunkowo dobrze zachowanych komórek nerwowych.

W pełnym rozwoju choroby obserwuje się dwa typy zmian. W pierwszym - dominują ogniskowe lub rozlane zgębczenia istoty szarej z nieznacznym komponentem rozrostowym gleju gwiaździstego i znacznym ubytkiem komórek nerwowych. W impregnacji srebrem stwierdza się uszkodzenie włókienek nerwowych, w komórce nerwowej zachowane są tylko ich fragmenty. Drugi typ zmian - to ogniskowe lub rozlane ubytki komórek nerwowych z zupełną destrukcją danego pola korowego lub ugrupowania jądrowego. W korze zanikają przede wszystkim duże komórki nerwowe III i IV warstwy, w mózdzku zgębczenia występują głównie w obrębie warstwy komórek Purkiniego i gleju Bergmana. W miarę trwania choroby zmiany typowe dla odpowiednich faz schorzenia mogą w poszczególnych strukturach szarych CUN pojawiać się obok siebie. Oligodendroglej z reguły również zanika. Mikroglej na ogół nie ulega ani przerostowi, ani rozplemowi. Istota biała jest zazwyczaj nie uszkodzona. Układ naczyniowy nie wykazuje większych zmian strukturalnych. Komórki śródbłonka zawierają czasami kropelki lipofuscyny.

W mikroskopie elektronowym obserwuje się wodniczkowe zwyrodnienie dendrytów, rzadziej części perykaryalnej neuronu i neurytów, jak również ogniskowe obrzmienie cytoplazmy wypustek komórek nerwowych i astrocytów. Uszkodzeniu ulegają rybosomy, siateczka śródplazmatyczna i mitochondria (10).

CCJ i GSSS nie są jedynymi chorobami charakteryzującymi się odkładaniem amyloidu

w tkance mózgowej. Prototypem amyloidozy nietransmisyjnej jest choroba Alzheimerera. Chociaż amyloid w ch. Alzheimerera jest różny chemicznie od amyloidu w CCJ, patogenеза obu chorób wykazuje pewne podobieństwa. Obie one są amyloidozami mózgowymi. Brown i wsp. opisali przypadek 73-letniego pacjenta ze stwierdzoną neuropatologicznie CCJ, stwierdzano: gąbczastość istoty szarej, rozrost astrogleju, ale również blaszki starcze i neurofibrille reagujące z przeciwciałami przeciw amyloidowi beta-proteiny, charakterystycznemu dla ch. Alzheimerera (2).

OBRAZ KLINICZNY

Choroba występuje zazwyczaj (w ok. 90% przypadków) między 35 a 65 rokiem życia, szczyt zachorowania przypada ok. 40 roku życia. Objawy choroby stopniowo narastają, przeciętnie w ciągu kilku miesięcy prowadząc do zgonu.

W przebiegu klinicznym, w pierwszej fazie choroby dominują zaburzenia zachowania: apatia, drażliwość, niepokój, później stan splątania i osłabienie pamięci. Natomiast ruchy choreoatetotyczne, zaburzenia spastyczno-ataktyczne, mioklonie, ruchy baliczne, trudności w połykaniu, jądrowy zanik mięśniowy są charakterystyczne dla drugiej fazy choroby, w której również ujawniają się zaburzenia afatyczne, obok objawów pogłębiania się regresji psychicznej. W trzeciej fazie choroby nadmiar ruchowy zostaje wyparty przez sztywność mięśniową, narastającą do sztywności odmóżdzeniowej. W tym stanie chory jest wyniszczony i głęboko otepiały (10).

Mandell i wsp. opisali przypadek 61-letniego mężczyzny z udowodnioną przyżyciowo CCJ, której głównym objawem była postępująca afazja, bez mioklonii, a charakterystyczne zmiany w zapisie EEG pojawiły się późno (7).

Natomiast Bertoni i wsp. opisali przypadek choroby Creutzfelda-Jakoba występującej u spokrewnionych osób i przebiegającej pod postacią porażenia nadjądrowego, bez mioklonii i również bez charakterystycznego zapisu

EEG. U wszystkich tych osób stwierdzano mutację kodonu 200 (1).

Mimo szerokiej gamy objawów uszkodzenia układu nerwowego w przebiegu CCJ można wyróżnić pewne *state cechy* tego schorzenia, które umożliwiają z dużym prawdopodobieństwem ustalenie prawidłowego rozpoznania. Są to:

-
-
- szybko narastające otępienie u osoby dorosłej
 - podostro rozwijające się zaburzenia ruchowe z komponentem pozapiramidowym
 - charakterystyczny obraz EEG
-
-

Wśród badań dodatkowych, głównym i w zasadzie jedynym istotnym dla rozpoznania CCJ jest zapis elektroencefalograficzny, a mianowicie: na tle zmienionego rytmu podstawowego występują w sposób rytmiczny zespoły fal ostrych i fal wolnych. Są to zmiany istotne, ale nie specyficzne dla CCJ (10). Natomiast naukowcy z *Orlando Regional Medical Center* opisali obraz CCJ w magnetycznym rezonansie jądrowym, jako hiperdensyjne ogniska w jądrze ogoniastym, występujące obustronnie (11). Holthoff i wsp. opisują na podstawie badania przypadku 73-letniej kobiety z CCJ, obraz pozytronowej tomografii emisyjnej. Badanie to było najbardziej skorelowane ze stanem klinicznym i badaniami histologicznymi, podczas gdy obraz TC mózgu był zupełnie nieadekwatny do stanu chorej. Badanie ujawniło duże go stopnia hipometabolizm i nasilony stan gąbczasty, prawidłowe neurony były obecne tylko w móżdżku.

Poza wymienionymi wyżej badaniami należy również wspomnieć o wykonywanej biopsji mózgu i badaniach histologicznych pozwalających na przyżyciowe rozpoznanie choroby Creutzfelda-Jakoba.

Rokowanie w CCJ jest niepomyślne, choroba wydaje się być w 100% śmiertelna. Najkrótszy podawany w piśmiennictwie czas przeżycia wynosił 5 tygodni, najdłuższy 8 lat (10). W opisywanych przez K. Honczarenko i wsp. sześciu przypadkach CCJ, czas trwania

choroby wahał się od 2 - 42 miesięcy (średnio nieco ponad 12 miesięcy) (5).

Kończąc opisywanie CCJ wydaje się, że warto (sądząc z liczby zawartych w prasie naukowej doniesień na ten temat) poruszyć jeszcze jeden, związany z tą jednostką chorobową problem. A mianowicie, jak wiadomo z wcześniejszego opisu, wirus wywołujący tę chorobę cechuje się wysoką odpornością na działanie temperatury oraz promieniowanie jonizujące i ultrafioletowe. A co za tym idzie, istnieje duże zagrożenie zakażeniem tym wirusem podczas operacji przeszczepiania rogówki oka, opony twardej itp., jak również przy leczeniu substytucyjnym hormonami przysadki ludzkiej.

Dumble i Klein donoszą o zakażeniu CCJ, na terenie Australii, kobiet leczonych ludzką gonadotropiną (3). Natomiast badacze z Niigata University w Japonii, opisują przypadek 26-letniej kobiety z CCJ, której na 33 miesiące przed wystąpieniem objawów choroby przeszczepiono oponę twardą pochodzącą ze zwłok ludzkich. Jest to czwarty przypadek CCJ występujący po przeszczepieniu opony twardej. Wszystkie one miały miejsce przed wprowadzeniem zmian w procesie sterylizacji w 1987 r., prowadzących do inaktywacji wirusa (9). Związany z tym problemem jest artykuł autorów amerykańskich, którzy podkreślają konieczność dokładnej rejestracji zachorowań na CCJ oraz badań materiału przeznaczonego dla banku tkanek (8).

PIŚMIENNICTWO

1. Bertoni J.M. i wsp.: Familial Creutzfeld-Jacob disease (codon 200 mutation) with supranuclear palsy. *JAMA* 1992, 268, 17, 2413-2415.
2. Brown P. i wsp.: Coexistence of Creutzfeld-Jacob disease and Alzheimers disease in the same patient. *Neurology* 1990, 40, 2, 226-228.
3. Dumble L.J., Klein R.D.: Creutzfeld-Jacob legacy for Australian women treated with human pituitary gonadotropins (letter). *Lancet* 1992, 340/8823, 847-848.
4. Holthoff V.A. i wsp.: Positron emission tomography in Creutzfeld-Jacob disease. *Arch. Neurol.* 1990, 47, 9, 1035-1038.

5. Honczarenko K. i wsp.: Diagnostyka kliniczna choroby Creutzfelda-Jakoba - analiza 6 przypadków. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1989, 23, 1, 1-6.
6. Liberski P.P.: Choroba Creutzfelda-Jakoba - choroba o wirusowej etiologii i genetycznej patogenezie: transmisyjna amyloidoza mózgowa indukowana przez infekcje wirusowe. *Neurol. Neurochir. Pol.* 1991, 25, 6, 775-780.
7. Mandell A.M. i wsp.: Creutzfeld-Jacob disease presenting as isolated aphasia. *Neurology* 1989, 39, 19, 55-58.
8. Marks R.E., Carlson E.R.: Creutzfeld-Jacob disease from allogenic dura: a review of risks and safety. *J. Oral. Maxillofac. Surg.* 49, 3, 272-274.
9. Miyashita K. i wsp.: Creutzfeld-Jacob disease in a patient with a cadaveric dural graft. *Neurology* 1991, 41, 6, 940-941.
10. Mossakowski J.M., Dymecki J., Wender M.: Podstawy neuropatologii. PZWL, Warszawa 1981.
11. Pearl G.S., Anderson R.E.: Creutzfeld-Jacob disease: high casdate signal on magnetic resonance imaging. *South. Med. J.* 1989, 82, 9, 1177-1180.
12. Piccardo P. i wsp.: Immunohistochemical localization of prion protein in spongiform encephalopathies and normal brain tissue. *Neurology* 1990, 40/3Pt1/, 518-522.

*Adres: Dr Jadwiga Pochciał-Welniak, Oddział Neurologii Szpitala Górniczego,
Al. Legionów 10, 41-902 Bytom*