

Wariant choroby Creutzfeldta-Jakoba: wiadomości złe i jeszcze gorsze

Paweł P. LIBERSKI *

Zakład Patologii Molekularnej i Neuropatologii Katedry Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi i Krajowy Ośrodek Referencyjny Chorób Wywołanych przez Priony

W grudniu 2002 roku do mediów przedostała się wiadomość, że bliżej nieokreślony odsetek przypadków sporadycznej postaci choroby Creutzfeldta-Jakoba (ang. *Creutzfeldt-Jakob disease*, CJD) jest także wynikiem zakażenia prionem encefalopatii gąbczastej bydła (ang. *Bovine spongiform encephalopathy*, BSE) lub choroby szalonych krów (ang. *Mad cow disease*).¹ Ten niepokojący fakt tłumaczy obserwowany w ostatnim czasie wzrost zachorowań na CJD w niektórych krajach, np. Szwajcarii, a jednocześnie sugeruje, że liczba ofiar BSE wśród ludzi będzie jeszcze większa.

W sierpniu 2004 roku *Lancet* opublikował doniesienie o drugim przypadku zakażonym poprzez transfuzję krwi od chorego z wariantem CJD (vCJD).² Przypadek ten jest szczególnie i wymaga omówienia.

Był to starszy chory (z powodów prawnych nie podano ani wieku ani płci chorego), który zmarł nagle po 5 latach od transfuzji z powodu pęknięcia tętniaka aorty brzusznej. Wykonano autopsję, ponieważ wiadomo było iż osoba ta, jak i 18 innych (z których jedna już zmarła na vCJD),³ otrzymała krew od zakażonego vCJD dawcy. W mózgu chorego nie wykryto ani zmian neuropatologicznych ani akumulacji patologicznej izoformy białka prionu (PrP^{Sc}), natomiast wykryto ją w śledzionie i w szyjnych węzłach chłonnych, immunohistochemicznie i z pomocą techniki typu Western blot. Chory był heterozygotą w kodonie 129^{MetVal} w genie *PRNP*.

Doniesienie to jest szczególne z dwóch względów. Po pierwsze, ostatecznie kończy dyskusję,⁴ czy krew od chorych z vCJD jest zakaźna. Krew jest zakaźna, a krótki okres inkubacji (jedynie 5 lat, w porównaniu z przynajmniej 10-letnim okresem inkubacji w przypadku pasażu BSE na człowieka) świadczy, że droga krwiopochodna jest bardzo wydajna. Jest to pierwsza zła wiadomość. Jednocześnie jest to pierwszy chory z vCJD będący heterozygotą w kodonie 129^{MetVal}, a dotąd wszystkie przypadki vCJD były homozygotami w kodonie 129^{MetMet}. Wynika z tego, że populacja osób wrażliwych na zakażenie BSE, jak i osób wrażliwych na wtórny pasaż

*Adres korespondencyjny: Prof. dr hab. n. med. Paweł P. Liberski, Kierownik Zakładu Patologii Molekularnej i Neuropatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź; tel./fax: (42) 679-14-77; e-mail: pplibers@csk.am.lodz.pl

vCJD na człowieka jest większa niż przypuszczano do tej pory. Jest to druga zła wiadomość z tego roku. Większość każdej populacji europejskiej i amerykańskiej to heterozygoty 129^{MetVal}. Co więcej, przedkliniczne przypadki vCJD mogą wtórnie przenosić chorobę poprzez procedury chirurgiczne, stomatologiczne lub okulistyczne.

Istnienie vCJD zostało ogłoszone w marcu 1996 roku, podczas *IIIrd International Symposium Transmissible Subacute Spongiform Encephalopathies; Prion Diseases, 18-20 March 1996, Val de Grace, Paris, France*.^{5,6}

Dwa przypadki u ludzi były zgłoszone już wcześniej do *National CJD Surveillance Unit*, NCJDSU, Edynburg, UK, pomiędzy majem a październikiem 1995 roku, ale ponieważ dotyczyły 16- i 18-latka, traktowano je jako CJD u ludzi młodych.^{7,8} W lutym 1996 pojawił się kolejny chory, a 4 marca wykluczono obecność mutacji genu *PRNP*,⁶ co wykluczyło możliwość, że przypadki CJD u ludzi młodych są przypadkami rodzinnej postaci CJD. 20 marca przysłała odpowiedź z innych krajów Unii Europejskiej, fenotyp CJD u młodych ludzi z Wielkiej Brytanii był unikalny – jest to vCJD.

Pojawienie się w Wielkiej Brytanii vCJD o charakterystycznym i odmiennym od sCJD obrazie klinicznym i zmianach neuropatologicznych w ośrodkowym układzie nerwowym (oun) sugerowało związek tej jednostki chorobowej z epidemią BSE, której szczyt przypadł na 1992 rok, kiedy to odnotowano około 36 000 przypadków (łącznie w latach 1987-2001 zachorowało 187 870 krów). W chwili obecnej istnieją niepodważalne dowody, iż szczep czynnika infekcyjnego (prionu), który wywołał BSE i vCJD jest identyczny:

- obraz neuropatologiczny BSE po pasażu na naczelnie jest identyczny, łącznie z obecnością tzw. blaszek kwitnących (ang. *florid plaques*);⁹
- wzorzec glikozylacji z przewagą form dwuglikozylowanych (tzw. czwarty typ glikozylacji) PrP w BSE i vCJD jest identyczny;^{10,11}
- profil uszkodzenia (ang. *lesion profile*) BSE i vCJD przepasażowanych na myszy jest identyczny;¹²
- okres inkubacji i obraz neuropatologiczny BSE i vCJD po pasażu na myszy transgeniczne jest identyczny.¹³

W chwili obecnej, istnieje *konsensus* ekspertów, że BSE jest czynnikiem sprawczym vCJD.^{14,15}

Obraz kliniczny vCJD różni się w znaczący sposób od obrazu sCJD.¹⁶ Will i wsp.¹⁶ opracowali kryteria rozpoznawcze vCJD (Tabela 1).

Tabela 1. Kryteria rozpoznawcze vCJD (wg¹⁶; zmodyfikowane)

I
A. postępująca choroba neuropsychiatryczna
B. przebieg choroby > 6 miesięcy
C. badania rutynowe nie sugerują innego rozpoznania
D. brak wywiadu sugerującego potencjalne źródło narażenia jatrogennego
II
A. wczesne objawy psychiatryczne (depresja, lęk, apatia, wycofanie, halucynacje)
B. przetrwałe objawy bólowe (silny ból i nieprzyjemne dysestezje)
C. ataksja
D. mioklonie lub płasawica lub dystonia
E. otępienie
III
A. EEG - nie wykazuje typowego wzorca dla sCJD
B. MRI - obustronny wzmożony sygnał w poduszce wzgórza
Rozpoznanie:
A. definitywne: IA (postępująca choroba neuropsychiatryczna i neuropatologiczne potwierdzenie vCJD (zmiany gąbczaste i nasilona akumulacja PrP z obecnością blaszek kwitnących w mózgu i w mózdzku)
B. prawdopodobne: I i 4/5 z II i IIIA i IIIB
C. możliwe: I i 4/5 z II i IIIA

Podsumowując, średni wiek zachorowania wynosił 29 lat (18–53 lat; nieco później wykryto najmłodszy przypadek vCJD u 13-latka, a najstarszy u 74-latka¹⁷), średni czas trwania choroby wynosił 14 miesięcy (8–38 miesięcy). Wszyscy chorzy, poza jednym, wykazywali wczesne i nasilone (ang. *frank*) objawy psychotyczne (depresję, lęk i wycofanie).¹⁸ W pojedynczym przypadku bez objawów psychotycznych obserwowano labilność emocjonalną poprzedzająca wystąpienie objawów neurologicznych. U większości chorych rozpoznano czystą psychozę (ang. *pure psychiatric disorder*); u 6 odnotowano zaburzenia poznawcze. Objawy neurologiczne pojawiły się średnio po 6 miesiącach trwania choroby; u 13 chorych nieswoiste zaburzenia pamięci (ang. *forgetfulness*) i przetrwałe objawy czuciowe obserwowano od początku choroby; najbardziej charakterystyczne objawy to przetrwałe dysestezje lub parastezje; u czterech chorych występowały bóle kończyn dolnych. Inne wymienione objawy neurologiczne

to zaburzenia smaku (*dysgeusia*) i zaburzenia wzroku (zmiany w polu widzenia i diplopia u 2 chorych). Ataksję, prowadzącą do upadków, i ruchy mimowolne obserwowano u wszystkich chorych; zaburzenia równowagi pojawiały się w czasie „psychiatrycznej” fazy choroby. W fazie terminalnej obraz vCJD nie odbiega już od obrazu sCJD; śmierć następuje średnio po 14 miesiącach. vCJD nie przenosi się z matki na płód, aczkolwiek w prasie pojawiły się i takie doniesienia, ponieważ jedna z chorych na vCJD urodziła dziecko z objawami neurologicznymi, które były nie postępujące lecz stacjonarne.¹⁹

Zaburzenia psychiatryczne w vCJD^{18*}

Analiza 14 przypadków vCJD, w tym 8 kobiet, wykazała obecność zaburzeń psychicznych obecnych w początkowym stadium choroby. Obserwowane zaburzenia obejmowały depresję, zaburzenia urojeniowe, stany lękowe i apatyczno-abuliczne. Dziewięciu chorych wykazywało umiarkowane zaburzenia snu, ustępujące w przebiegu choroby. Przymglenie świadomości obserwowano u większości pacjentów przed rozpoczęciem leczenia psychiatrycznego. Jadłowstręt z utratą masy ciała występował w każdym przypadku.

Tabela 2. Dystrybucja objawów psychopatologicznych w 14 przypadkach vCJD (wg ¹⁸; zmodyfikowane)

Chwiejność emocjonalna	Lek Apatia /Abulia	Agresja	Bezsenność	Depresja	Urojenia	Iobj.Schnei dera schizofrenii	Omamy słuchowe	Omamy wzrokowe
-	+	+	+	+	+	+	-	+
+	+	-	+	-	+	-	-	-
+	+	+	+	+	+	-	-	-
+	+	+	-	+	+	-	+	-
+	+	+	-	-	+	-	+	+
-	+	+	-	+	+	-	+	+
+	+	-	+	+	+	-	-	+
+	+	+	-	-	+	-	-	+
-	+	+	+	+	+	-	-	-
-	+	+	+	+	+	-	-	-
-	+	+	+	-	+	+	+	+
+	-	+	-	+	+	-	-	+
+	+	+	+	+	-	-	-	-

Zaburzenia depresyjne i organiczne zaburzenia depresyjne rozpoznano w większości przypadków. Objawy zaburzeń depresyjnych bez zaburzeń poznawczych obserwowano w 7 przypadkach. Organiczne zaburzenia depresyjne, w formie łagodnych zaburzeń pamięci i dezorientacji z depresją, wystąpiły w 7 przypadkach w ciągu 6 miesięcy trwania choroby.¹⁸ Objawy urojeniowe występowały u 12 pacjentów i miały charakter paranoidalny. Omamy wzrokowe są częstsze od słuchowych i obserwowano tendencję do współwystępowania urojeń i omamów.¹⁸

* Podrozdział opracowany przez dra A.R. Gramsa z I Kliniki Psychiatrycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Obraz neuropatologiczny

Obraz neuropatologiczny vCJD jest niezwykle charakterystyczny.^{5,6,20} Elementem patognomicznym jest obecność blaszek amyloidowych otoczonych wianuszkami wakuoli (ang. *florid plaques*) (Ryc. 1). Blaszkę taką są rozsiane w korze mózgu i mózdzku, jądrach kresomózgowia, wzgórz i podwzgórz. Badanie immunohistochemiczne z użyciem przeciwciał przeciwko PrP wykazuje w mózgu chorych z vCJD obecność bardzo licznych blaszek kuru i blaszek „wielordzeniowych” różnej wielkości oraz PrP-dodatnich depozytów okołokomórkowych i wokół wakuoli, a także linijnie ułożone złogi w istocie szarej.

Badania laboratoryjne

Wyniki badania EEG są całkowicie nieswoiste;^{6,16} w kilku przypadkach badanie nie wykazywało zmian, pomimo obecności objawów neurologicznych w badaniu przedmiotowym, w 2 przypadkach badanie sugerowało CJD, ale w żadnym nie zaobserwowano charakterystycznych dla sCJD kompleksów iglica-fala wolna. Badanie białka 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym było pozytywne w 57%; w 10 przypadkach stwierdzano podwyższony całkowity poziom białka w płynie mózgowo-rdzeniowym (średnio 0,83 g/L; w jednym przypadku 2,9 g/L). Natomiast w sCJD badanie białka 14-3-3 posiada czułość rzędu 94%, swoistość rzędu 90%, a pozytywną wartość predykcyjną – 92%.²¹ Badanie MRI wykazuje hiperintensywny sygnał (Ryc. 2) w poduszce wzgórza w większości, ale nie we wszystkich przypadkach (*circa* 90%). Badanie to nie ma zatem 100% swoistości dla vCJD. Badanie SPECT (ang. *single photon emission tomography*) wykazuje hipoperfuzję, najbardziej nasiloną w płatach skroniowym i ciemieniowym.²²

Badanie migdałków podniebiennych wykazuje immunoreaktywność PrP.²³ PrP^{Sc} w vCJD wykrywa się również w migdałku robaczkowym.²⁴ Badanie to przeprowadzono celem oceny częstości zakażenia vCJD w generalnej populacji Wielkiej Brytanii. W kohorcie ca 7000 migdałków znaleziono jeden immunododatni dla PrP^{Sc}, co przekłada się na częstość zakażenia 120 na milion mieszkańców (120 razy częściej niż sCJD, występująca z częstością 1/milion).²⁵ Ponadto, w laboratorium Johna Collinge’a w St. Mary w Londynie trwa całkowicie anonimowe badanie wielu tysięcy migdałków; wyniki nie są jednak znane.

Badania molekularne

Wszystkie (poza jednym, będącym biorcą krwi) przypadki vCJD są homozygotami w kodonie 129^{Met Met}, w genie białka prionu (*PRNP*),⁶ co sugeruje, że osoby będące homozygotami 129^{Met Met} wykazują albo zwiększoną wrażliwość albo krótszy okres inkubacji vCJD. Białko PrP

posiada dwa miejsca glikozylacji i w badaniu typu Western blot pojawia się jako trzy prążki o różnej ruchliwości elektroforetycznej; di- mono i deglikozylowane.^{10,11} W vCJD występuje tak zwany IV typ glikozylacji z przewagą najcięższych diglikozylowanych (z dwoma resztami cukrowymi) form PrP (Ryc. 3).¹¹ Analiza regionu promotorowego *PRNP* nie wykazała sprzężenia fenotypu vCJD ze znalezionymi w tym rejonie polimorfizmami.²⁶

Epidemiologia

Tabela 3 pokazuje dynamikę epidemii vCJD (www.cjd.ed.ac.uk/figures.htm). Do chwili obecnej odnotowano 152 przypadki w Wielkiej Brytanii, 8 we Francji,^{27,28} jeden w Irlandii,²⁹ jeden w Hong-Kongu³⁰ oraz jeden na Florydzie, USA i w Kanadzie. Dwa ostatnie (kanadyjski i amerykański) byli to chorzy, którzy długo przebywali w Wielkiej Brytanii i przypadki te należy

Tabela 3. Dynamika epidemii vCJD. Wg *National CJD Surveillance Unit* (www.cjd.ed.ac.uk; zmodyfikowane)

Rok	sCJD	jCJD	fCJD	GSS	vCJD	Ogółem
1990	28	5	0	0	–	33
1991	32	1	3	0	–	36
1992	45	2	5	1	–	53
1993	37	4	3	2	–	46
1994	53	1	4	3	–	61
1995	35	4	2	3	3	47
1996	40	4	2	4	10	60
1997	60	6	4	1	10	81
1998	63	3	3	2	18	89
1999	62	6	2	0	15	85
2000	50	1	2	1	28	82
2001	58	4	3	2	20	87
2002	72	0	4	1	17	94
2003	76	5	4	2	18	105
2004*	45	0	1	1	8	55
Ogółem	756	46	42	23	147	1014

*dane z grudnia 2004

liczba żyjących chorych o rozpoznaniu „prawdopodobny vCJD” – 5

całkowita liczba definitywnych i prawdopodobnych przypadków vCJD – 152

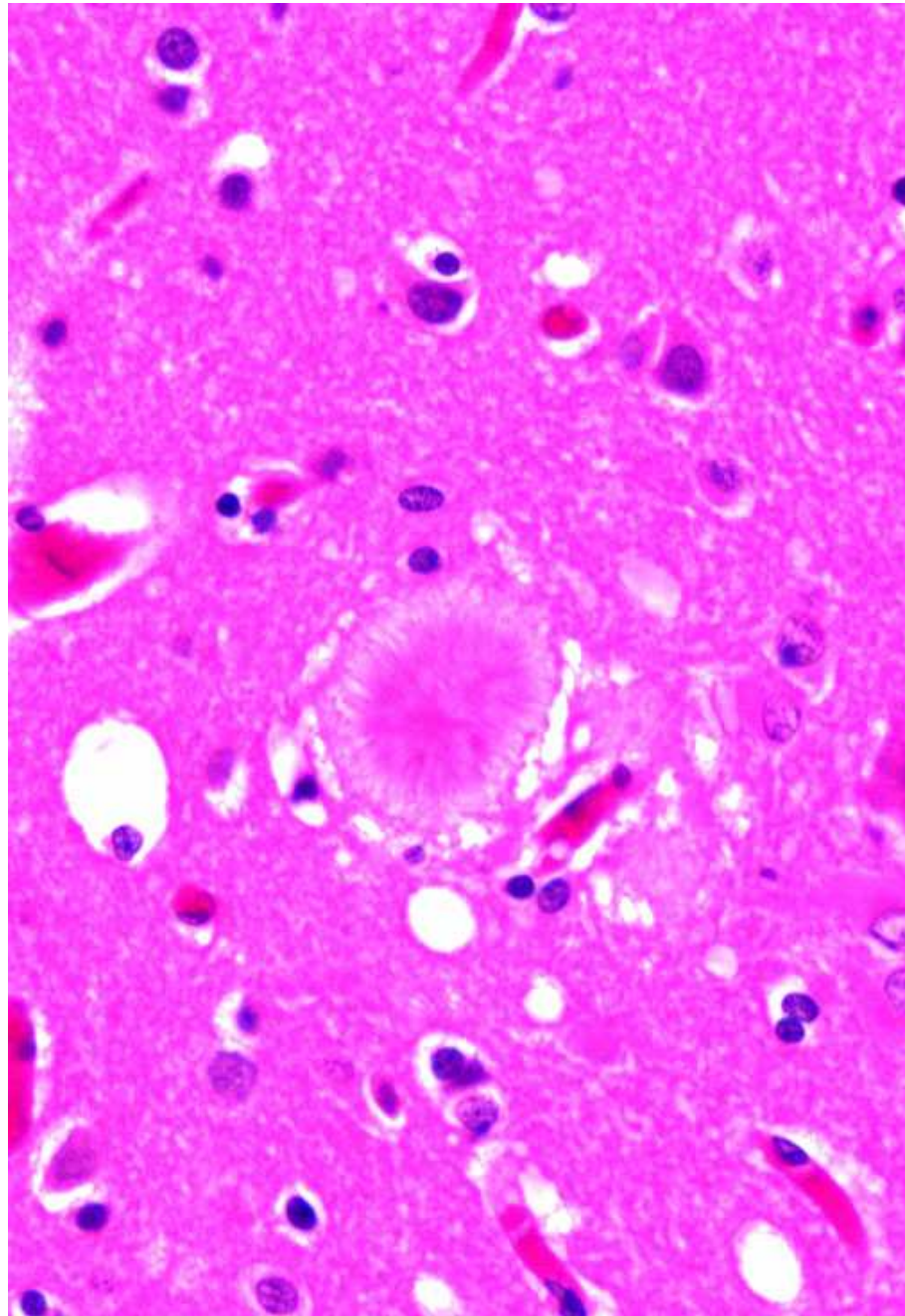
traktować jako przypadki „brytyjskie”, a nie „amerykańskie”. Źródło zakażenia vCJD nie jest znane, ale analiza klastru z Queniborough (populacja ca 2500), Leicestershire, w którym to miejscu w ciągu 12 tygodni 1998 roku zdiagnozowano 3 przypadki vCJD,³¹ a następnie dodatkowe 2 przypadki u 19- i 24-letnich młodych ludzi, sugeruje takie źródło. Na uwagę zasługuje młody wiek zachorowania i *eo ipso* jeszcze młodszy wiek zakażenia, ale badanie kohorty 885 dzieci z PIND (ang. *progressive intellectual and neurological deterioration*) wykazało jedynie 2 definitywne przypadki vCJD i jeden prawdopodobny.³² Badanie jest prospektywne. Warto zaznaczyć, że od 2002 roku liczba chorych na vCJD zaczęła spadać i wydaje się, że szczyt epidemii już minął ale można oczekiwać epidemii wtórnej.

Piśmiennictwo

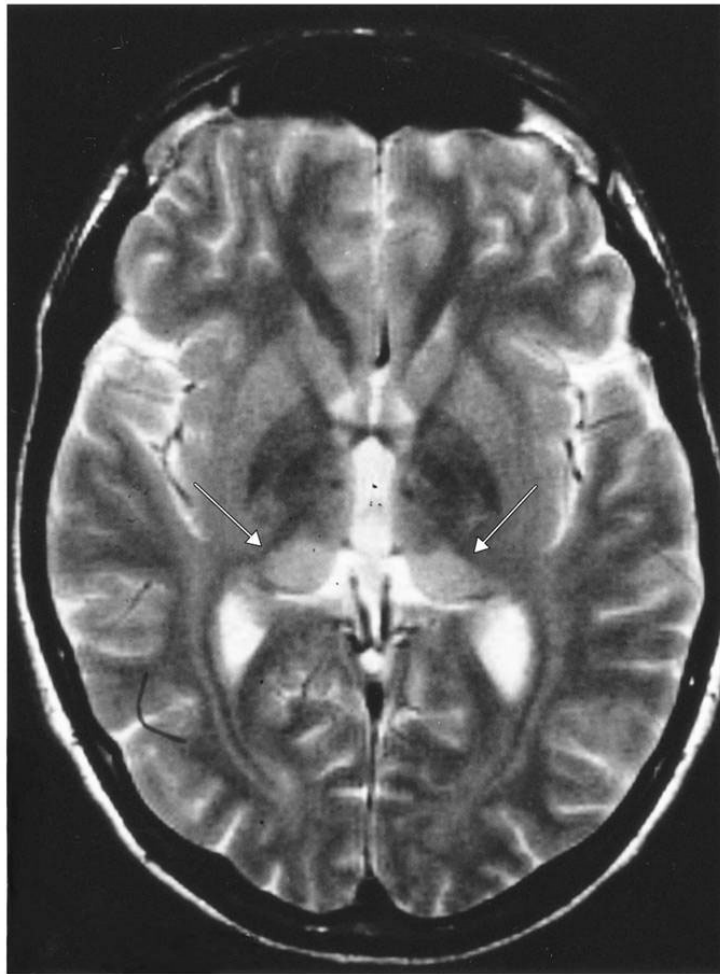
1. **Asante EA, Linehan, Desbruslais M, et al.** BSE prions propagate as either variant CJD-like or sporadic CJD-like prion strains in transgenic mice expressing human prion protein. *EMBO J* 2002; 21: 6358-6366
2. **Peden AH, Head MW, Ritchie DL, et al.** Preclinical vCJD after blond transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004; 363: 527-528
3. **Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RSG, et al.** Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004; 363: 417-421
4. **Aguzzi A, Glatzel M.** vCJD tissue distribution and transmission by transfusion – a worst case scenario coming true? *Lancet* 2004; 363: 411-412
5. **Brown P, Will RG, Bradley R, et al.** Bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease: background, evolution, and current concerns. *Emerg Infect. Dis* 2001; 7: 6-11
6. **Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al.** A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921-925
7. **Bateman D, Hilton D, Love S, et al.** Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a 18-year old in the UK. *Lancet* 1996; 346: 1155-1156
8. **Britton TC, Al-Sarraj S, Shaw C, et al.** Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a 16-year old in the UK. *Lancet* 1995; 346: 1155
9. **Lasmezas CI, Deslys JP, Demaimay R, et al.** BSE transmission to macaques, *Nature* 1996; 381: 743-744
10. **Collinge J, Sidle KCL, Meads J, et al.** Molecular analysis of prion strain variation and

- the aetiology of „new variant” CJD. *Nature* 1996; 383: 685-670
- 11. Hill AF, Desbruslais M, Joiner S, et al.** The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 1997; 389: 448-450
 - 12. Bruce ME, Will RG, Ironside JW, et al.** Transmission of mice indicate that „new variant” CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997; 389: 498-501
 - 13. Scott MR, Will R, Ironside J, et al.** Compelling transgenetic evidence for transmission of bovine spongiform encephalopathy prions to humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 15137-15142
 - 14. Collinge J.** Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. *Annu Rev Neurosci* 2001; 24: 519-550
 - 15. Ironside J.W.** Neuropathology of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *C R Acad Sci III* 2002; 325: 27-31
 - 16. Will RG, Zeidler M, Stewart GE, et al.** Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 575-582
 - 17. Lorains JW, Henry C, Agbamu DA, et al.** Variant Creutzfeldt-Jakob disease in an elderly patient. *Lancet* 2001; 357: 1339-1340
 - 18. Zeidler M, Johnstone EC, Bamber RW, et al.** New variant Creutzfeldt-Jakob disease: psychiatric features. *Lancet* 1997; 350: 908-910
 - 19. Ashraf H.** The first case of mother-to-child transmission of vCJD. *Lancet* 2000; 356: 1085
 - 20. Ironside JW, Bell JB.** Florid plaques and new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1997; 350: 1475
 - 21. Otto M., Wiltfang J., Cepek L., et al.** Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2002; 58: 192-197
 - 22. de Silva R, Patterson J, Hadley D, et al.** Single photon emission computed tomography in the identification of new variant Creutzfeldt-Jakob disease: case reports. *BMJ* 1998; 16: 593-594
 - 23. Hill AF, Zeidler M, Ironside J, et al.** Diagnosis of new variant or Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. *Lancet* 1997; 349: 99-100
 - 24. Hilton DA, Fathers E, Edwards P, et al.** Prion immunoreactivity in appendix before clinical onset of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1998; 352: 703-704
 - 25. Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, et al.** Accumulation of prion protein in tonsil and appendix: review of tissue samples. *BMJ* 2002; 325: 633-634

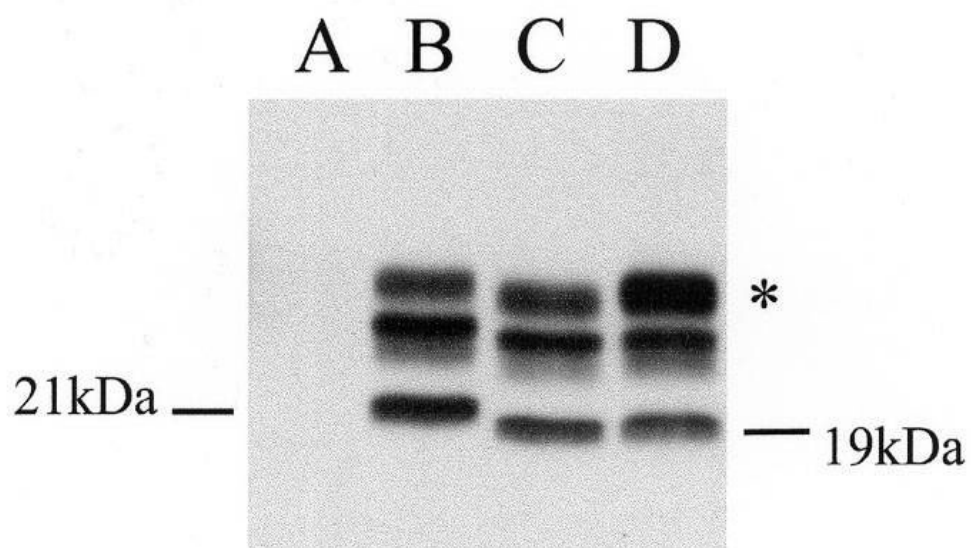
- 26. Mead S, Mahal SP, Beck J, et al.** Sporadic-but not variant-Creutzfeldt-Jakob disease is associated with polymorphisms upstream of PRNP exon 1. *Am J Hum Genet* 2001; 69: 1225-1235
- 27. Deslys J-P, Lasmezas CI, Streichenberger N, et al.** New variant Creutzfeldt-Jakob disease in France. *Lancet* 1997; 349: 30
- 28. Streichenberger N, Jordan D, Verejan I, et al.** The first case of new variant Creutzfeldt-Jakob disease in France: clinical data and neuropathological findings. *Acta Neuropathol* 2000; 99: 704-708
- 29. Birchard K.** Variant Creutzfeldt-Jakob disease found in Ireland. *Lancet* 1999; 353: 2221.
- 30. Kay R, Lau WY, Ng HK, et al.** Variant Creutzfeldt-Jakob disease in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 2001; 7: 296-298
- 31. Allroggen H., Dennis G., Abbott R.J., et al.** New variant Creutzfeldt-Jakob disease: three case reports from Leicestershire, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2000, 68, 375-378.
- 32. Verity C.M., Nicoll A., Will R.G., et al.** Variant Creutzfeldt-Jakob disease in UK children: a national surveillance study, *Lancet* 2000, 356, 1224-1227



Ryc. 1. Typowa blaszka kwitnąca. Dzięki uprzejmości prof. James W. Ironside'a, National CJD Surveillance Unit, Edinburgh, Scotland.



Ryc. 2. Typowy hiperintensywny sygnał w poduszce wzgórza. Dzięki uprzejmości prof. James W. Ironside'a, National CJD Surveillance Unit, Edinburgh, Scotland.



Ryc. 3. Czawarty typ glikozylacji białka prionu w przypadkach vCJD/BSE.