

Pirmasis Lietuvoje patomorfologiškai patvirtintas sporadinės Creutzfeldt-Jacob ligos (žmogaus spongiforminės encefalopatijos) atvejis

V. Budrys*
G. Kaubrys*
D. Petroška**
R. Parnarauskienė*
A. Rauličkis*

**Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Neurologijos ir neurochirurgijos klinikos Neurologijos centras*
***Valstybinis patologijos centras*

Santrauka. Straipsnyje aptariami Creutzfeldt-Jacob ligos istoriniai bruožai, epidemiologija, etiopatogenezė, klinika, diferencinė diagnostika su kitomis spongiforminėmis encefalopatijomis ir aprašomas pirmasis Lietuvoje patomorfologiškai patvirtintas sporadinės Creutzfeldt-Jacob ligos (žmogaus spongiforminės encefalopatijos) klinikinis atvejis. Tai ligonė E.O.V., 72 m. amžiaus, gydyta VUL Santariškių klinikose 2004 03 16–2004 04 11. Ligonės diagnozė verifikuota atlikus pomirtinį histologinį imunohistocheminį tyrimą, naudojant monokloninius antikūnius prieš proteazę rezistentišką priono baltymą (PrP). Rastas specifinis ligai šio baltymo kaupimasis smegenėlių žievėje, ypač grūdėtųjų ląstelių sluoksnyje, ir menkesnis kiekis smegenų žievėje. Aprašoma būdinga sporadinei Creutzfeldt-Jacob ligai ligonės klinika, eiga, pateikiama tipiška EEG, MRT vaizdai ir specifiniai pomirtinio histologinio tyrimo preparatai.

Raktažodžiai: Creutzfeldt-Jacob liga, spongiforminė encefalopatija
Neurologijos seminarai 2004; 4(22): 41–47

ĮVADAS

Istoriniai Creutzfeldt-Jacob ligos bruožai

H. G. Creutzfeldt 1920 m., aprašęs nevisiškai tipiškos ligos eigos sergančiąją, ir A. M. Jakob 1921 m., aprašęs 3 tipiškus ligonius, vieni pirmųjų atkreipė dėmesį į specifinį klinikinį bei patologinį sindromą, kuris dabar vadinamas Creutzfeldt-Jacob liga (CJL). Klatzo 1959 m. pastebėjo CJL ir *kuru* neuropatologinių pokyčių panašumą. 1966 m. *kuru* pavyko eksperimentiniu būdu perduoti primatams taikant intracerebrinę CNS audinių inokuliaciją [1, 2].

Dar prieš kelis dešimtmečius CJL buvo neaiški ir mažai žinoma demencijos bei ataksijos forma. Pastaraisiais metais ši liga sukėlė didelį profesionalų susidomėjimą bei visuomenės nuogaštavimų. Liga buvo plačiai išgarsinta visuomenės informavimo priemonių dėl ryšio su galvijų spongiformine encefalopatija (galvijų kempinlige). Serga-

mumas CJL per pastaruosius metus nepasikeitė, tačiau atsirado naujas šios ligos variantas, susijęs su galvijų spongiformine encefalopatija. Tačiau tai yra labai reta liga. Didžiulis profesionalų susidomėjimas šia ligų grupe aiškina tas, kad atrasti prionai ne tik įrodė, kad liga gali būti kartu ir infekcinė, ir genetinė, bet ir atskleidė iki šiol nežinotą nervų sistemos ligų tipą [1, 2].

CJL, kaip ir kitas spongiformines encefalopatijas, sukiantis veiksnys yra sergančiojo organizmo membranos glikoproteinas, vadinamas priono baltymu. *Prionai* yra infekciniai baltymai, skatinantys normalų ląstelės priono baltymą virsti į ligą sukeliančią izoformą. Pagrindinis skirtumas tarp prionų ir virusų yra tas, kad prionas yra koduojamas paties sergančiojo organizmo chromosomoje esančio geno. Priono ligos gali pasireikšti kaip infekcinės, genetinės ar sporadinės. Patologiniai spongiforminių encefalopatijų požymiai yra smegenų atrofija, neuronų degeneracija, vakuolizacija (spongiforminiai pokyčiai), reaktyvinė astrocitinė gliozė ir priono baltymui imunoreaktyvios amiloidinės plokštelės [1, 2, 3, 4].

Priono ligos pasireiškia demencija, elgsenos sutrikimais, mioklonijomis, ataksija, nemiga, paraplegija ir parastezijomis. Dauguma priono ligų baigiasi ligonio mirtimi per keletą mėnesių. Dar nėra patvirtinto nė vienos iš priono ligos efektyvaus gydymo [1, 2].

Adresas:

Doc. Valmantas Budrys
VUL Santariškių klinikos Neurologijos centras
Santariškių g. 2, 80661 Vilnius
Tel. (8-5) 236 5220, el. paštas: valma@takas.lt

Epidemiologija

Žinomos kelios gyvūnų ir žmonių priono ligos. Visų jų inkubacijos periodas yra nuo kelių mėnesių iki dešimtmečių. Jos visos progresuoja ir neišvengiamai baigiasi sergančiojo mirtimi per kelis ar keliolika mėnesių. Kai kurios iš šių ligų gali pereiti tarprūšinius barjerus. Kelios jų įgijo epidemijų pobūdį patekus infekciniam veiksniai į pramoninius maisto ar pašarų gamybos procesus, kitos yra perduodamos paveldėjimo būdu per priono baltymo (PrP) geno mutacijas.

Žinomos kelios gyvūnų spongiforminės encefalopatijos: *scrapie* (serga avys ir ožkos), perduodama audinių encefalopatija; išsekianti elnių ir briedžių liga; kačių spongiforminė encefalopatija; galvijų spongiforminė encefalopatija [5].

Žmogaus spongiforminės encefalopatijos yra: kuru, sporadinė CJL, šeiminė CJL; Gerstmann-Straussler-Scheinker liga; fatali šeiminė insomnija; CJL naujasis variantas.

Kuru yra pirmoji žmogaus spongiforminė encefalopatija, kuriai buvo įrodyta perdavimo kitam asmeniui galimybė. Ši liga – poūmė, visada mirtina smegenėlių degeneracija, tapusi epidemija Fore etniniam gyventojams, gyvenantiems kalnuotose Naujosios Gvinėjos teritorijose. Liga išplito ritualinio kanibalizmo būdu ir pamažu išnyko per 40 metų šiems ritualiniams papročiams pasibaigus.

CJL gali būti sporadinė ir šeiminė. Jos epidemiologiniai ir klinikiniai požymiai skiriasi nuo kitų žmogaus spongiforminių encefalopatijų, bet ji sukelia panašius spongiforminius nervų sistemos pokyčius.

Etiologija ir patogenezė

Stanley Prusiner įrodė, kad priono ligų infekcinis veiksnys yra baltymas, bei pasiūlė terminą „*prionas*“, žymintį „mažą baltyminių infekcinių veiksnių, atsparų daugumai procedūrų, modifikuojančių nukleorūgštis“. Pagrindinis skirtumas tarp priono ir viruso yra tas, kad prionas (ir normali, ir patogeninė forma) yra koduojamas paties sergančiojo organizmo chromosomoje esančio geno. Su priono ligomis susijęs proteazėms rezistentiškas baltymas, žymimas PrP^(res) arba PrP^(Sc), yra normalaus, proteazėms jautraus organizmo ląstelių baltymo, žymimo PrP^(sen) arba PrP^(C), izoforma. Polipeptidinės PrP^(C) ir PrP^(Sc) grandinės skiriasi pagal trimatę struktūrą – konfirmaciją [1, 2].

Spongiforminės encefalopatijos patogenezės esmę sudaro proteazėms jautrios PrP^(sen) formos konformacinis pasikeitimas į proteazėms nejautrią PrP^(res) formą. Dėl šių pokyčių normalus priono baltymas vietoj jam įprastos alfa spiralinės struktūros įgauna konformaciją, kuriai būdingas aminorūgščių išsidėstymas vadinamaisiais beta lakštais, taip jis virsta patogenine priono baltymo forma. Patogeninė proteazėms atspari izoforma kaupiasi neuronuose, sutrikdydama jų funkcionavimą bei sukeldama vakuolių susidarymą, neuronų degeneraciją ir žūtį. Šiuo metu daugėja įrodymų, kad neurotoksiškas yra ne pats priono proteinas, o jo metabolizmo produktai, arba patogeninė priono pro-

teino forma sutrikdo kitų gyvybiškai svarbių organizmo medžiagų metabolizmą [6]. Tyrimai su transgeninėmis pelėmis rodo, kad PrP baltymą koduojančio geno mutacijos ar padidėjusi ekspresija taip pat gali būti spongiforminių nervų sistemos pokyčių priežastis. Susergant priono ligomis yra būtinas PrP koduojantis genas. Pelės, neturinčios šio geno, negali būti užkrėstos *scrapie* sukėlėju. Normalaus priono proteino geno funkcija sveikame organizme išlieka neaiški [7].

Sporadinė Creutzfeldt-Jacob liga

Epidemiologija. Sergamumas vienodas visame pasaulyje – 0,5–1,5 atvejo milijonui gyventojų per metus. Nėra sezoninių ar regioninių sergamumo skirtumų, jis nekinta per pastaruosius dešimtmečius. Atlikta nemažai tyrimų ieškant ligos rizikos veiksnių. Tyrinėta dieta, kontakto su gyvūnais galimybės, profesiniai veiksniai. Nustatyta, kad nei smegenų vartojimas maistui, nei visą gyvenimą trukęs vegetarizmas nekeičia rizikos susirgti. Nenustatyta, kad šia liga dažniau sirgtų chirurgai, patalogai, mėsininkai, virėjai. Neįrodytas ir transplacentinis užsikrėtimas. Šie epidemiologiniai duomenys prieštarauja nuomonei, kad sporadinė CJL gali būti užkrečiama [1, 8].

Klinika ir diagnostika. 80% atvejų sporadinė CJL prasideda 50–70 metų žmonėms. Pradinė ligos simptomatika įvairi: trečdalis ligonių skundžiasi nuovargiu, sutrikusiu miegu, sumažėjusiu apetitu. Kitam trečdaliui jau ligos pradžioje sutrinka atmintis, pakinta elgsena. Dar kitiems liga prasideda neurologine židinine simptomatika: ataksija, afazija, regos sutrikimais, hemipareze, amiotrofija [8].

Įtarti CJL leidžia greitai ir nuolat blogėjančios pažintinės funkcijos ir mioklonijos, ypač *startle myoclonus* (atsako į garsą ar prisilietimą atsiradimas). Jei klinikinėje simptomatikoje vyrauja ataksija, choreoatetozė ar periferinio motorinio neurono pažeidimas, CJL neretai diagnozuojama jau pavėluotai. Kognityvinių defektų (demencija), psichikos bei elgsenos sutrikimų būna visiems ligoniams, sergantiems CJL. Kiti simptomai pasitaiko ne visiems: mioklonijos – 80%, piramidinių laidų pažeidimo simptomai – 50%, smegenėlių pažeidimas – 50%, ekstrapiramidinės sistemos pažeidimas – 50%, žieviniai regos sutrikimai – 20%, periferinio motorinio neurono pažeidimas – <20%, vestibulinis sindromas – <20%, traukuliai – <20%, jutimų sutrikimai – <20%, autonominiai (vegetaciniai) sutrikimai – <20%. Vėlyvai ligos stadijai būdingas akinezinis mutizmas, sumažėja netgi mioklonijų [1, 8].

Vidutinė ligos trukmė – 5 mėnesiai. 80% ligonių, sergančių sporadine CJL, miršta per vienerius metus, paprastai dėl kvėpavimo sistemos komplikacijų.

Laboratoriniai kraujo tyrimai nerodo uždegimo požymių, nenustatoma ligą sukeliantį veiksnių neutralizuojančių antikūnų. Smegenų skysčio spaudimas yra normalus, ląstelių skaičius ir imunoglobulinų kiekis nepadidėjęs, baltymo kiekis smegenų skystyje normalus arba šiek tiek padidėjęs. Smegenų skystyje būna padidėjęs *baltymo 14-3-3* kiekis. Tačiau tai nėra specifiška priono ligoms. Šio baltymo smegenų skystyje gali padaugėti sergant virusiniu

encefalitu arba pirmąjį mėnesį persirgus ūminiu smegenų kraujotakos sutrikimu [1, 8].

Ligos pradžioje EEG gali būti normali, arba registruojamas nespecifiškai sulėtėjęs ritmas. Vėlesnėse ligos stadijose EEG būna periodinių, dvifazių ar trifazių, sinchroninių smailių bangų kompleksų lėto pagrindinio aktyvumo fone. Šie būdingi ligai kompleksai nyksta terminalinėse ligos stadijose nykstant mioklonijoms [9].

Neurovizualiniais metodais ankstyvose ligos stadijose ryškesnių pokyčių nenustatoma. Ligai progresuojant, smegenų KT rodo progresuojančią generalizuotą smegenų atrofią. Tiriant MRT T2 režimu, galima pastebėti hiperintensines zonas pamato mazgų srityje [1, 2, 8].

Jei yra teigiama ligos šeiminė anamnezė, PRNP geno polimerazės grandininė reakcija ir šio geno sekvenavimas panaudojant leukocitų DNR, gali padėti nustatyti patogenezines šio geno mutacijas.

Diagnostinis „aukso standartas“ yra imunohistocheminis smegenų audinio tyrimas. Pagrindiniai patomorfologiniai radiniai – spongiforminiai pokyčiai, lydimi neuronų degeneracijos ir gliozės. Amiloidinių plokštelių būna 10% sergančiųjų sporadine CJL, dažniau – sergantiems *kuru*, kai kuriomis šeiminiėmis spongiforminėmis encefalopatijomis ir naujuoju CJL variantu [1, 2, 3, 4, 8].

Diferencinė diagnostika. Greitai progresuojanti demencija su mioklonijomis ir kita neurologine židinine simptomatika leidžia manyti, kad ligonis serga CJL, bet būtina iširti smegenų skystį tretiniam sifiliui, AIDS, grybelinei CNS infekcijai ar poūmiam sklerozuojančiam panencefalitui paneigti. Taip pat reikia ekskliuduoti apsinuodijimą bismutu, bromidais, ličiu.

Sergant CJL, priešingai negu toksinėmis ar metabolinėmis ligomis, mioklonijos retai pasireiškia ligos pradžioje, o traukuliai, jei iš viso yra, būdingi vėlyvai ligos stadijai. Taip pat reikėtų skirti nuo sisteminio vaskulito ar tūrinio galvos smegenų proceso. Alzheimerio ligos šeiminiai ar ankstyvos pradžios atvejai su mioklonijomis yra viena iš sunkiausių diferencinės diagnostikos problemų [1, 2, 8].

Gydymas. Patvirtinto efektyvaus CJL gydymo nėra.

Užkrečiamumas. Asmenims, slaugantiems ligonį, sergantį CJL, bei jį gydantiems medikams ypač aktualus yra galimybės nuo jo užsikrėsti klausimas. Eksperimentiniai tyrimai patvirtina galimybę perduoti infekciją per smegenų homogenatus ir akies audinius. Vartojant plaučių, kepenų, inkstų, blužnies, limfmazgių preparatus bei smegenų skystį, perduoti infekciją pavyksta mažiau nei usei primatų. 2004 metais užregistruoti 2 užkrėtimo CJL naujuoju variantu perpilant kraują atvejai [10].

Slaugant ligonį, sergantį CJL, būtina prisilaikyti visuotinai priimtų atsargumo priemonių, tačiau nereikia kaukės ar specialios aprangos. Juosmeninę punkciją reikia atlikti atsargiai naudojant dvigubas gumines pirštines ir apsauginius akinius, o paimtas smegenų skystis turi būti traktuojamas kaip užkrečiamoji medžiaga. Atliekant biopsiją ir autopsiją, būtina prisilaikyti panašių atsargumo priemonių. Dirbant su ligonio audiniais, būtina naudoti gumines pirštines, vienkartinę prijuostę, apsaugines priemones akims ir burnai. Instrumentai turi būti arba vienkartiniai, arba pa-

daromi nekenksmingais pamerkiant į viennormalinį (1N) natrio šarmo tirpalą vienai valandai, o paskui 1 valandą autoklavuojant 134 C temperatūroje. Archyviniai formalinu fiksuoti ligonio audinių preparatai parafine, laikomi kambario temperatūroje, gali būti užkrečiami daugelį metų. Pozicija kraujo perpylimų atžvilgiu dar turi būti aptariama ir tikrinama, nes daugelį metų buvo manoma, kad užsikrėtimas per kraują neįmanomas.

KLINIKINIO ATVEJO APRAŠYMAS

Ligonė E.O.V., 72 m. amžiaus, 2004 03 16 perkelta tyrimui ir gydymui į VUL Santariškių klinikas (Nr. 4-5981) iš Klaipėdos ligoninės, įtariant nepatikslingą neurodegeneracinę ligą.

Iki 2004 m. ligonė iš esmės buvusi sveika, tik keletą metų dėl padidėjusio kraujo spaudimo vartojo antihipertenzinius medikamentus.

Pastarųjų metų laikotarpiu pasikeitė ligonės charakteris, atsirado baimė, dėl visko labai jaudinosi, niekur nenorėjo eiti. 2004 m. sausio mėn. viduryje pasilpo kairė ranka, vėliau joje atsirado trūkčiojimų, pradėjo trikti kalba. 2004 02 16 dar labiau nusilpo kairė ranka ir koja, visiškai sutriko kalba, vystėsi žymūs psichikos, elgesio ir kognityviniai sutrikimai (demencija), pašaukus vardu ligonė atsakydavo tik neadekvačiu šauksmu. Nuolat progresavo kairės rankos ir kojos ataksinis sindromas.

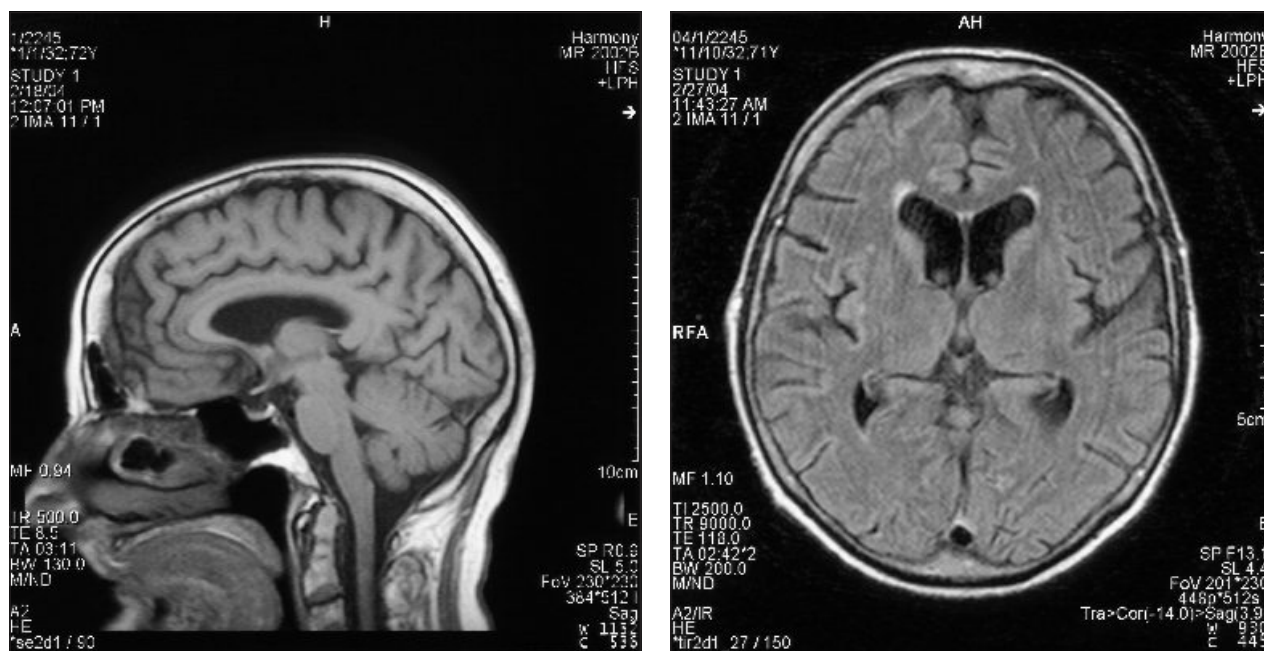
2004 03 16 atvykus į VUL SK ligonė nekontaktiška, į dirgiklius reaguoja tik nesuprantamais garsais. AS: 120/80–130/70 mmHg. ŠSD: 80–105 k/min., ritmiškas. Plaučiuose alsavimas vezikulinis, pilvas minkštas, neskausmingas. Tiriant neurologiškai: bulbarinis sindromas, kairės kūno pusės hemiparezė, miokloniniai trūkčiojimai (grimasos) veide, liežuvyje, kairėje rankoje, periodiniai staigūs visų galūnių įsitempimai. Barre simptomas teigiamas iš kairės. Sausgysliniai refleksai s>d, abipusiai pataloginiai Babinskio refleksai. Meninginių simptomų nėra.

Skirtas simptominis gydymas prieštraukuliniais vaistais (karbamazepinai, benzodiazepinai, tiopentalis), antihipertenziniais preparatais (enalaprilis), antibiotikais, antipiretikais, nuolat koreguotas skysčių ir elektrolitų balansas. Ligonė maitinta per zondą.

Ligonės būklė nuolat blogėjo, miokloniniai trūkčiojimai ryškėjo ir tapo abipusiai. Visiškai sutriko sąmonės būklė, vystėsi akinezinis mutizmas. Paskutinę savaitę prieš mirtį ligonė karščiavo iki 38,8–39,4 C, vystėsi masyvos minkštųjų audinių pragulos, išsivystė hipostazinė pneumonija, ir ligonė 2004 04 11 mirė.

Atlikti tyrimai

Bendras hematologinis ir biocheminis kraujo, kraujo krešumo, šlapimo tyrimai be esminių pakitimų. Gliukozė kraujyje: 4,89–6,2 mmol/l. Likvoras bespalvis, skaidrus, biocheminis likvoro tyrimas be pakitimų.



1 pav. Galvos smegenų MRT matyti atrofiniai galvos smegenų pakitimai.
 a) T2 W režimas, sagitalinė plokštuma; b) T2 W *dark-fluid* režimas, aksialinė plokštuma.



2 pav. Ligonės EEG, kurioje matomi būdingi dvifazių ir trifazių pseudoperiodinių, simetriškų, smailių bangų kompleksai difuziškai sulėtėjusio pagrindinio aktyvumo fone.

EKG: kairiojo skilvelio hipertrofijos požymiai, sinusinė tachikardija.

Ekstrakranijinių kraujagyslių spalvinė monografija: hemodinamiškai nereikšminga aterosklerozinė arteriopatija.

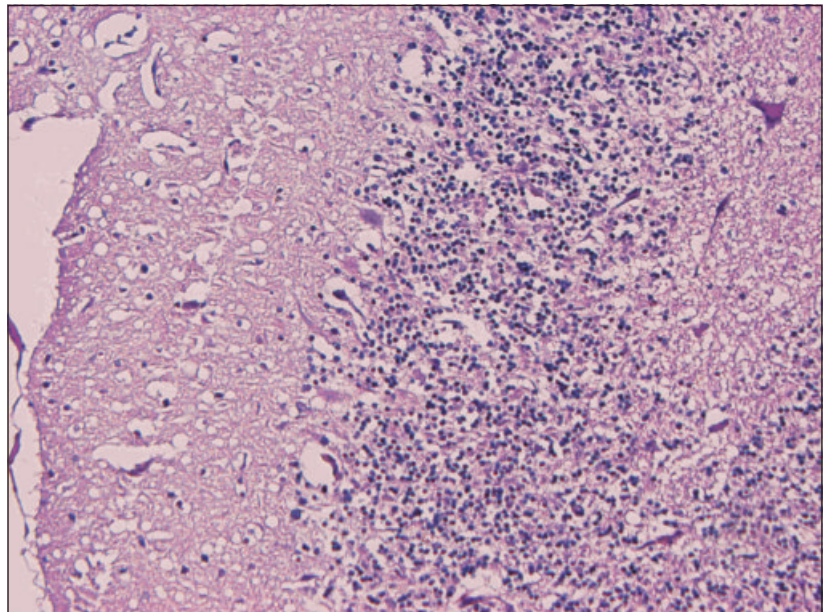
Videoezofagogastroduodenoskopija: be patologinių pokyčių.

Galvos smegenų MRT (1 pav): galvos smegenyse abipus frontotemporo-parietaliai, periventrikulariai stebimi hiperintensinio signalo T2 ir T2 *dark-fluid* režimuose židiniai – kraujagyslinės encefalopatijos požymiai. Šoniniai skilveliai simetriškai, praplėsti, Hu 7,0 cm., III skilvelis 8 mm, IV skilvelis 12 mm. Vidurio struktūros be dislokacijos. Bazalinės cisternos laisvos. Subarachnoidiniai tarpai paryškinti, kiek praplėsti frontotemporaliai. Smegenėlėse židinių pakitimų nematyti, smegenėlių vagos paryškėjusios. Išvada: atrofiniai galvos smegenų pakitimai, kraujagyslinė leukoencefalopatija.

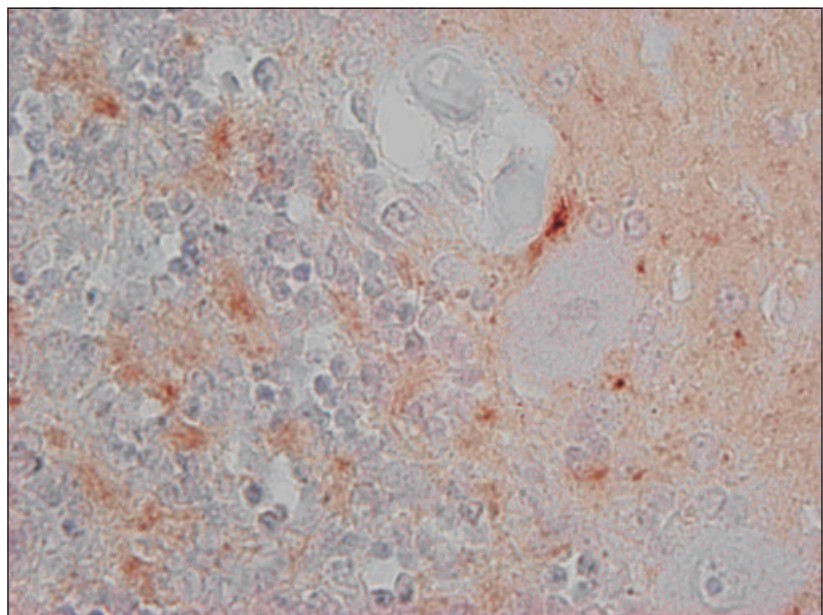
EEG (2 pav): Standartinėje būdravimo EEG registruotas netaisyklingo erdvinio išsidėstymo, nmoduliuotas, difuziškai sulėtėjęs 3–4 (5) Hz dažnumo, nedidelės amplitudės (21–23 mkV) pagrindinis aktyvumas, kurio fone – pseudoperiodinės simetriškos, aukštos amplitudės (77–150 mkV), 5–10 Hz smailios bifazės ir trifazės bangos bilateraliai, nežymiai aukštesne amplitude priekinėse smegenų srityse.

Įtariant CJL ir sutinkant ligonės dukrai, buvo planuojama atlikti galvos smegenų audinio biopsiją šiai diagnozei verifikuoti, tačiau dėl labai sunkios ir kritiškai blogėjančios ligonės būklės šio diagnostinio tyrimo buvo atsisakyta. Ligonei mirus atliktas pomirtinis makroskopinis ir mikroskopinis patomorfologinis galvos smegenų tyrimas.

Autopsiniai (A04 – 61) *galvos smegenų radiniai*. Autopsinio galvos smegenų tyrimo metu makroskopinių pakitimų nerasta. Mikroskopinio tyrimo metu stebimi negausūs ir vidutiniškai išreikšti spongiforminiai (vakuoliniai) pokyčiai smegenų žievėje, smegenėlių molekulinio sluoksnio srityje (3 pav.). Imunohistochemiškai naudojant monokloninius ruda spalva pažymėtus antikūnius prieš proteazei rezistentišką priono baltymą (PrP), rastas šio baltymo kaupimasis smegenėlių žievėje, ypač grūdėtųjų ląstelių sluoksnyje (4 pav.), ir menkesnis kiekis smegenų žievėje. Spongiozinių pakitimų gumburo, smegenų kamieno struktūrose ar PrP amiloidinių plokštelių nerasta.



3 pav. Mikroskopinio histologinio tyrimo preparate stebimi negausūs ir vidutiniškai išreikšti spongiforminiai (vakuoliniai) pokyčiai smegenėlių molekulinio sluoksnio srityje.



4 pav. Mikroskopinio histologinio tyrimo preparate imunohistochemiškai panaudojus monokloninius ruda spalva pažymėtus antikūnius prieš proteazei rezistentišką priono baltymą (PrP), matomas šio baltymo kaupimasis smegenėlių žievėje, ypač grūdėtųjų ląstelių sluoksnyje.

APTARIMAS

Kaip matyti iš ligonės E. O. V. klinikinio atvejo aprašymo, pirmieji objektyvūs klinikiniai simptomai išsivystė maždaug prieš 4 mėn. iki ligonės mirties ir nuolat progresavo. Dominuojanti simptomatika: greitai progresuojantys psichikos, elgesio (pasikeitęs ligonės charakteris, didelis nemotyvuotas jaudinimasis, baimė, nenorėjimas niekur eiti) ir kognityviniai (demencija) sutrikimai, ryški progresuojanti afazija, veido, liežuvio, galūnių trūkčiojimai (mioklonijos), staigūs periodiniai galūnių įsitempimai (*startle my-*

oclonus), progresuojantis ataksinis sindromas. Taip pat pasireiškė kairiųjų galūnių parėzė. Visi šie būdingi klinikiniai požymiai leido įtarti CJL. Šiai diagnozei neprieštaravo ir nepakitę kraujo rodikliai, normalus biocheminis likvoro tyrimas bei galvos smegenų MRT, parodžiusi atrofinius galvos smegenų pakitimus. CJL diagnostiką labai parėmė būdingi EEG pokyčiai: dvifazių ir trifazių pseudo periodinių simetriškų, smailių bangų kompleksai difuziškai sulėtėjusio pagrindinio aktyvumo fone.

72 m. ligonės amžius, tai, kad ligonė iki šio susirgimo buvo sveika, neturėjo jokių operacijų, greitas (apie 4 mėn.) fatalinis ligos progresavimas, būdingi EEG pokyčiai leido įtarti sporadinę CJL formą. Šeiminei CJL formai būdinga gerokai ankstesnė ligos pradžia ir lėtesnis progresavimas. Šeiminei formai nebūdingi ir tipiškai EEG pokyčiai, nustatyti aptariamam klinikiniam atveju. Fataliai šeiminei insomnijai nebūdinga nei ligos klinika, nei toliau aprašyti patomorfologiniai pokyčiai. Jie nebūdingi ir Gerstmann – Strausler-Scheinker ligai, kuri paveldima autosominiu dominantiniu būdu, pasireiškia jauname amžiuje ir trunka keletus metų. Naujasis CJL ligos variantas (nvCJL) skiriasi klinikiniais ypatumais (jaunas ligonių amžius, ilgesnė ligos trukmė, dominuojantys psichikos ir elgsenos sutrikimai, persistuojančios parestezijos ir dizestezijos), jam visiškai nebūdingi EEG pokyčiai ir labai skiriasi patomorfologija.

Atliktas pomirtinis pataloginės anatomijos makroskopinis tyrimas leido konstatuoti nepatikslintą degeneracinę nervų sistemos ligą, tačiau buvo nespecifinis ir nedidžiastinis. Diferencinei galvos smegenų pakitimų diagnostikai galvos smegenų mikropreparatai buvo išsiųsti konsultacijai į Helsinkio (Suomija) Haartman instituto Patologijos skyrių. CJL diagnozę galutinai verifikavo šiame skyriuje atliktas CJL ligos diagnostinis „aukso standartas“ – imunohistocheminis proteazei rezistentiško priono baltymo (PrP) tyrimas, parodęs šio baltymo kaupimąsi smegenėlių žievėje, ypač grūdėtųjų ląstelių sluoksnyje, ir menkesnis kiekis smegenų žievėje. Spongiozinių pakitimų gumburo, smegenų kamieno struktūrose ar PrP amiloidinių plokštelių nerasta.

Imunohistocheminis proteazei rezistentiško PrP patvirtinimas galvos smegenyse atmetė galimybę kitų demenciją sukeliančių neurodegeneracinių ligų: Alzheimerio, Lewy kūnelių, Picko, Huntingtono ligos, taip pat ekskliudavo kraujagyslinę ir presenilinę demencijas.

Mikroskopiniai radiniai – spongiforminė neuronų ir jų ataugų degeneracija, neuronų trūkumas, reaktyvi astrocitozė, amiloidinių plokštelių formavimasis yra pagrindiniai diagnostiniai CJL visų variantų kriterijai, tačiau nespecifiniai kiekvienam variantui atskirai. Tik naujasis CJL ligos variantas (nvCJL) skiriasi nuo likusių variantų išvardytų mikroskopinių pokyčių intensyvumu ir pasiskirstymu galvos smegenų struktūrose: nvCJL būdingas 1) gausus proteazei atsparių PrP amiloidinių (kuru tipo) plokštelių kiekis smegenų žievėje, 2) šių plokštelių grupavimasis, 3) spongiforminė degeneracija bazaliniuose ganglijuose ir gumbure su 4) išreikšta reaktyvia astrocitoze [11]. Kitiems CJL variantams būdingi spongioziniai pokyčiai smegenų žievėje ir nežymi gumburo atrofija su menku neuronų trūkumu.

CJL diferencinės diagnostikos sunkumų su kuru liga nebuvo vien dėl kanibalizmo tradicijų nebuvimo, be to, kuru yra būdinga dominuojanti morfologinė smegenėlių patologija: 1) smegenėlių kirmino atrofija, 2) grūdėtojo sluoksnio ir Purkije ląstelių trūkumas, 3) intensyvi Bergmanno gliozė, 4) būdingų amiloidinių plokštelių – sferinių struktūrų su radialiniais „spygliukais“ gausus kiekis smegenėlių žievėje [3, 4, 11].

CJL morfologiškai skiriasi ir nuo kitos priono ligos – fataliosios šeiminės insomnijos. Pastarajai ligai būdingi neįžymūs spongioziniai pakitimai smegenų žievėje ir ryškus neuronų trūkumas gumburo srityje, priešingai nei CJL atveju [3, 4, 11]. Fatalioji šeiminė insomnija pasižymi ir difuziniu pataloginio priono kaupimusi smegenyse be funkcinės ir kitos morfologinės patologijos.

Vienai iš rečiausių spongiforminių encefalopatijų Gerstmann – Strausler-Scheinker ligai patvirtinti be autosominio-dominantinio paveldimumo, kognityvinių bei motorinių pažeidimų derinio, būtinas ir būdingų PrP amiloidinių plokštelių difuzinis pasiskirstymas, dominuojantis smegenėlių žievės molekuliniam sluoksnyje. Šiam sindromui būdingos plokštelės yra multicentrinio tipo, kai plokštelėje yra viena stambi amiloido sanakaupa apsupta mažesniųjų [3, 4, 11].

Šiuo klinikiniu atveju nustatyti galvos smegenų autopsiniai morfologiniai radiniai atitinka sporadinę, jatrogeninę ir šeimines CJL variantų morfologiją, tačiau kartu vertinant ir klinikinius bei EEG duomenis, labiausiai tikėtina sporadinė Creutzfeldt – Jakob ligos diagnozė.

Taigi atlikus pomirtinį smegenų audinio, naudojant specifiškiausią CJL imunohistocheminį proteazei rezistentiško priono baltymo (PrP) tyrimą, pirmą kartą Lietuvoje diagnozuotas patomorfologiškai patvirtintas sporadinė Creutzfeldt-Jacob ligos (žmogaus spongiforminės encefalopatijos) atvejis.

PADEKA

Autopsinio galvos smegenų audinio imunohistocheminis proteazei rezistentiško priono baltymo (PrP) tyrimas atliktas Haartman instituto Patologijos skyriuje (Helsinkis, Suomija). Dėkojame už šį tyrimą ir jo duomenų interpretavimą Anders Paetau, MD, PhD.

Dėkojame Klaipėdos ligoninės Reabilitacijos skyriaus ved. J. Valavičienei, nukreipusiai ligonę E.O.V. į VUL SK Neurologijos centrą, ir VUL SK Neurologijos centro gyd. dr. R. Mameniškienėi, pateikusiai ir interpretavusiai ligonės EEG.

Gauta:
2004 11 17

Primta spaudai:
2004 11 27

Literatūra

1. Johnson RT, Gibbs CJ. Medical progress: Creutzfeldt-Jacob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *NEJM* 1998; 339(27): 1994–2004.

2. Kaubrys G. Creutzfeldt-Jakob liga ir kitos spongiforminės encefalopatijos. In: Budrys V, red. Klinikinė neurologija. Vilnius: Vaistų žinios, 2003; 336–41.
3. Graham DI, Lantos PL. Greenfield's neuropathology. 7th ed. 2002 vol 2; 5: 273–323.
4. Peden AH, Ironside JW. Review: pathology of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Folia Neuropathol* 2004; 42 Suppl A: 85–91.
5. Zoonoses: biology, clinical practice, and public health control. Palmer SR, Soulsby L, Simpson DIH, eds. Oxford, New York: Oxford University Press, 1998; 690–716.
6. Mallucci G, Collinge J. Update on Creutzfeldt-Jakob disease. *Curr Opin Neurol* 2004; 17(6): 641–7.
7. Flechsig E, Weissmann C. The role of PrP in health and disease. *Curr Mol Med* 2004; 4(4): 337–53.
8. Zeidler M, Stewart GE, Barraclough CR, et al. New variant Creutzfeldt Jakob disease: neurological features and diagnostic tests. *Lancet* 1997; 350: 903–7.
9. Wieser HG, Schwarz U, Blattler T, et al. Serial EEG findings in sporadic and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol* 2004; 115(11): 2467–78.
10. Ironside JW, Head MW. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: risk of transmission by blood and blood products. *Haemophilia* 2004; 10(Suppl 4): 64–9.
11. Brown P, Will RG, Bradley R, Asher DM, Detwiler L. Bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease: background, evolution, and current concerns. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 6–16.

V. Budrys, G. Kaubrys, D. Petroška, R. Parnarauskienė, A. Rauličkis

THE FIRST PATHOMORPHOLOGICALLY VERIFIED CASE OF SPORADIC CREUTZFELDT-JACOB DISEASE (HUMAN SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY) IN LITHUANIA

Summary

The article describes historical features, epidemiology, etiopathogenesis, diagnostics of Creutzfeldt-Jacob disease and other spongiform encephalopathies and presents the first pathomorphologically verified case of sporadic Creutzfeldt-Jacob disease (human spongiform encephalopathy) in Lithuania. Patient E. O. V. 72 years old was treated in Vilnius University Santariškių Hospital from 2004 03 16 till 2004 04 11. The diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease was verified postmortem during histopathological immunohistochemical assay using monoclonal antibodies against protease resistant prion protein (PrP). Specific for the disease accumulation of this protein in cerebellar cortex (especially in the granular cells layer) and less prominent in cerebral cortex was found. Clinical features, characteristic EEG, postmortal histological pictures of the patient typical for the sporadic Creutzfeldt-Jacob disease are presented in the article.

Keywords: Creutzfeldt-Jacob disease, spongiform encephalopathy.