
Antrasis patvirtintas Creutzfeldt-Jacob ligos atvejis Lietuvoje

V. Budrys*
R. Parnarauskienė*
G. Kaubrys*
R. Mameniškienė*
D. Petroška**
J. Liutkienė*

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

***Valstybinis patologijos centras*

Santrauka. Straipsnyje aprašomas antrasis Lietuvoje patomorfologiškai patvirtintas sporadinės Creutzfeldt-Jacob ligos klinikinis atvejis. Tai – ligonė G. K., 54 m. amžiaus moteris, gydyta VUL Santariškių klinikose 2007 01 04 – 2007 01 16. Klinikiniai ligos požymiai, EEG pokyčiai leido įtarti sporadinę Creutzfeldt-Jacob ligą. Diagnozė buvo verifikuota atlikus postmirtinį histopatologinį imunohistocheminį tyrimą, naudojant monokloninius antikūnius prieš proteazę rezistentišką priono baltymą (PrP). Rastos pataloginio PrP sancaupos plokštelių pavidalu ir perivakuoliškai smegenų žievėje, taip pat kiek mažiau smegenėlių žievėje. Šis atvejis straipsnyje lyginamas su pirmuoju 2004 metais imunohistochemiškai patvirtintu Creutzfeldt-Jacob ligos atveju – lyginami ligos klinikiniai požymiai, jų išreikštumas, eiga, pokyčiai EEG ir patomorfologinio tyrimo rezultatai.

Raktažodžiai: Creutzfeldt-Jacob liga, priono baltymas, imunohistocheminis tyrimas.

Neurologijos seminarai 2007; 12(32): 119–123

ĮVADAS

Creutzfeldt-Jacob liga (CJL) yra infekcinis arba sporadinis susirgimas, viena iš spongiforminių encefalopatijų, kurią sukelia priono baltymas, susijęs su natūraliais žmogaus genetiniais polimorfizmais, pataloginėmis mutacijomis ir pasireiškiantis centrinės nervų sistemos degeneracija [1]. Dažniausiai liga pasireiškia greitai progresuojančia demencija, ataksija, mioklonijomis. Specifinio CJL gydymo nėra. Liga nepaliaujamai progresuoja, dažniausiai mirštama per vienerius metus nuo respiracinių komplikacijų. Pastaraisiais metais CJL ir kitos spongiforminės encefalopatijos sulaukia vis didesnio mokslininkų dėmesio ir visuomenės susirūpinimo. Mokslininkai šia liga domisi dėl iki šiol išsamiai neišnagrinėtų jos etiopatogenezinių mechanizmų, tuo tarpu visuomenės nuogąstavimus lemia galimas CJL ryšys su gyvulių spongiformine encefalopatija (kempinlige).

Šių metų pradžioje Lietuvoje, VUL Santariškių klinikų Neurologijos centre buvo kliniškai įtarta CJL, o vėliau, ligonei mirus, ši diagnozė patvirtinta ir patomorfologiškai. Tai antrasis patvirtintas CJL atvejis Lietuvoje.

Adresas:

V. Budrys
VUL SK Neurologijos centras
Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius
Tel. (8-5) 236 52 20, el. paštas: valma@takas.lt

KLINIKINIS ATVEJIS

Ligonė G. K. 54 metų amžiaus (gim. 1952 m.) 2007 01 04 hospitalizuota į VUL Santariškių klinikų Neurologijos centro Nervų ligų skyrių, įtariant neurodegeneracinę ligą su išreikštu ataksiniu ir hiperkineziniu sindromu.

Ligos anamnezė surinkta iš artimųjų ir medicininės dokumentacijos, kadangi pati ligonė dėl savo būklės nusi-skundimų neišsako, ligos anamnezės patikslinti negali. Remiantis medicininės dokumentacijos duomenimis, prieš daug metų ligonei buvo diagnozuotas dermatomiozitas (ilgai gydyta metilprednizolonu), jaunystėje turėjusi dvi galvos traumas (autoįvykiai). Operacijų nepatyrusi. Gimdžiusi du kartus. Prieš du mėnesius buvo įkandusi erkė.

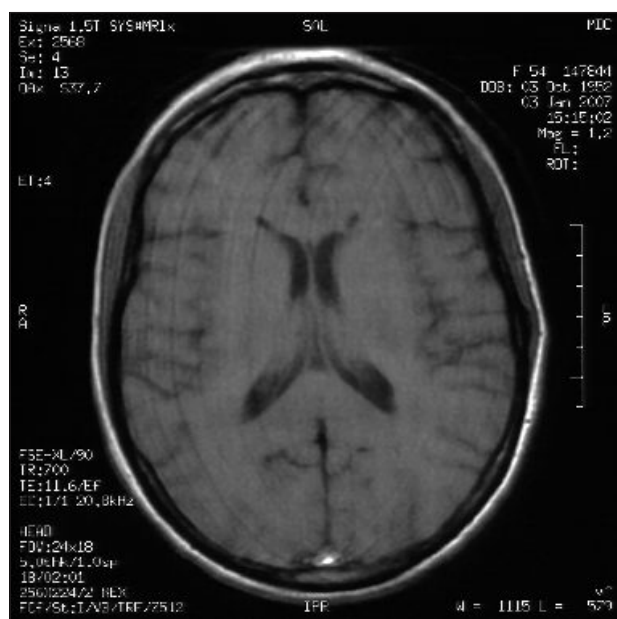
Nuo 2006 m. vasaros ėmė kristi svoris, rugsėjo mėn. atsirado bendras silpnumas, nuovargis, atminties, kalbos sutrikimas, spalio mėnesį buvę trumpalaikių sąmonės sutrikimo epizodų, lapkričio mėn. atsirado galvos svaigimas, gruodžio mėn. ėmė trikti pusiausvyra, elgesys. 2006 m. gruodžio mėnesio pradžioje ambulatoriškai konsultuota neurologo, paskirtas gydymas piracetamu ir vitaminais. Tačiau po kelių dienų būklei pablogėjus, ryškėjant atminties, elgesio sutrikimams, hospitalizuota į Respublikinę Vilniaus psichiatrijos ligoninę (RVPL), iš kur 2006 12 21 atsiųsta į Vilniaus greitosios pagalbos universitetinę ligoninę (VGPUL) neurologo ir neurochirurgo konsultacijai. VGPUL atlikta galvos smegenų KT. Joje patologijos nenustatyta, ligonė persiųsta į VUL Santariškių klinikas galvos MRT atlikti. Kadangi tuo metu vyravo ūminiai psichiatriniai simptomai, ligonė hospitalizuota į VUL Santariškių klinikų Neurologijos centro Psichiatrijos skyrių. Šiame skyriuje ligonė vaikščiojo prilaikoma, kalbėjo sun-

kiai parinkdama žodžius, dezorientuota laike ir erdvėje, stebėti nevalingo juoko epizodai, fiksuojami regos haliucinacijų ir psichomotorinio sujaudinimo epizodai. 2006 12 29 atsirado raumenų trūkčiojimai, pablogėjo kognityvinės funkcijos, ligonė nebevykdė paliepiimų. Laboratoriniuose tyrimuose (bendras kraujo tyrimas, inkstų funkcijos rodikliai, glikemija, TTH) pakitimų nerasta. 2007 01 03 atliktame galvos smegenų MRT – galvos smegenys be pakitimų, sinusito požymiai. Esant neaiškiai ligos diagnozei, toliau blogėjant ligonės būklei, įtariant nepatikslintą neurodegeneracinę ligą, 2007 01 04 ligonė perkelta į VU ligoninės Santariškių klinikų Neurologijos centro Nervų ligų skyrių.

2007 01 04 objektyviai apžiūrint ligonė sąmoninga, vežama ratukuose, produktyvaus kontakto nėra: ligonė dairoosi, į klausimus neatsakinėja, paliepiimų nevykdo. Apsunkintas rijimas, seilėtekis. Sausgysliniai refleksai simetriški. Parezių nėra. Išreikšta ataksija abipus. Stebimos rankų raumenų spontaninės ir prisilietimo provokuojamos mioklonijos (*startle myoclonus*), atetoziniai rankų pirštų judesiai. Patologinių refleksų, meninginių simptomų nėra. Ligonės somatinė būklė stabili, AKS 110/70 – 120/80 mmHg. ŠSD 80–110 k/min., ritmiškas. Plaučiuose alsavimas vezikulinis, pilvas minkštas, neskausmingas.

Ligonei taikytas simptominis gydymas: lašinės skysčių infuzijos, kraujotaką gerinantys medikamentai, empirinė antibiotikoterapija ampicilinu 2 g 4 k/d į veną, B grupės vitaminai. Ligonė pakartotinai konsultuota psichiatro – progresuojant kognityviniams sutrikimams ir ryškėjant psichozinei simptomatikai skirtas gydymas Seroquel 50 mg nakčiai.

Ligonės būklė greitai blogėjo. Kateterizuota šlapimo pūslė, pradėtas enterinis maitinimas per zondą. 2007 01 06 ligonė pradėjo subfebriliai karščiuoti, nuo 2007 01 08 karščiavo febriliai, tapo nesąmoninga ir 2007 01 16 mirė.



ATLIKTI TYRIMAI

Laboratoriniai tyrimai

Bendras hematologinis kraujo tyrimas be esminių pakitimų.

Biocheminiame kraujo tyrime nustatytas C-reaktyvus baltymo kiekio padidėjimas iki 10,6 mg/l. Šio uždegiminio rodiklio pagausėjimą galima paaiškinti uždegiminiais pokyčiais organizme (yra šlapimo takų infekcijos požymių bendrame šlapimo tyrime). Biocheminiai kepenų, skydliaukės ir inkstų funkcijos rodikliai – be pakitimų, bendras baltymo kiekis ir baltymų elektroforezė, glikemija – normos ribose.

Bendrame šlapimo tyrime nustatyti pakitimai (leukociturija, eritrociturija, proteinurija) gali būti paaiškinti išoriniu užterštumu, tačiau, kadangi ligonė karščiavo iki 38–39°C, kliniškai negalima atmesti šlapimo takų infekcijos.

Likvoras bespalvis, skaidrus. Citozė: 7/3, limfomonocitinė. Biocheminis likvoro tyrimas be esminių pokyčių, stebimas saikingas baltymo kiekio likvoro pagausėjimas (0,46 g/l).

Infekcinių žymenų pakitimai kliniškai nereikšmingi.

12-kos derivacijų EKG:

ŠSD – 98 k/min. Ritmas sinusinis.

Krūtinės ląstos rentgenografija

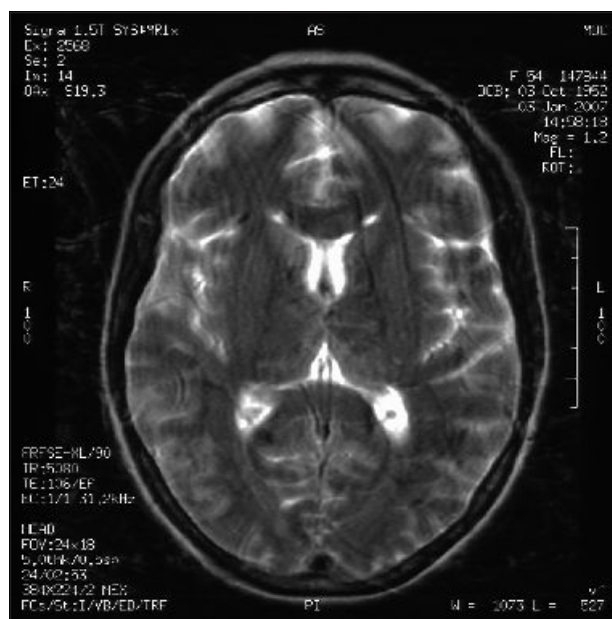
Plaučiai be matomų pataloginių pakitimų.

Virškinimo sistemos ir inkstų sonoskopija

Akmenys tulžies pūslėje. Kitų pakitimų nėra.

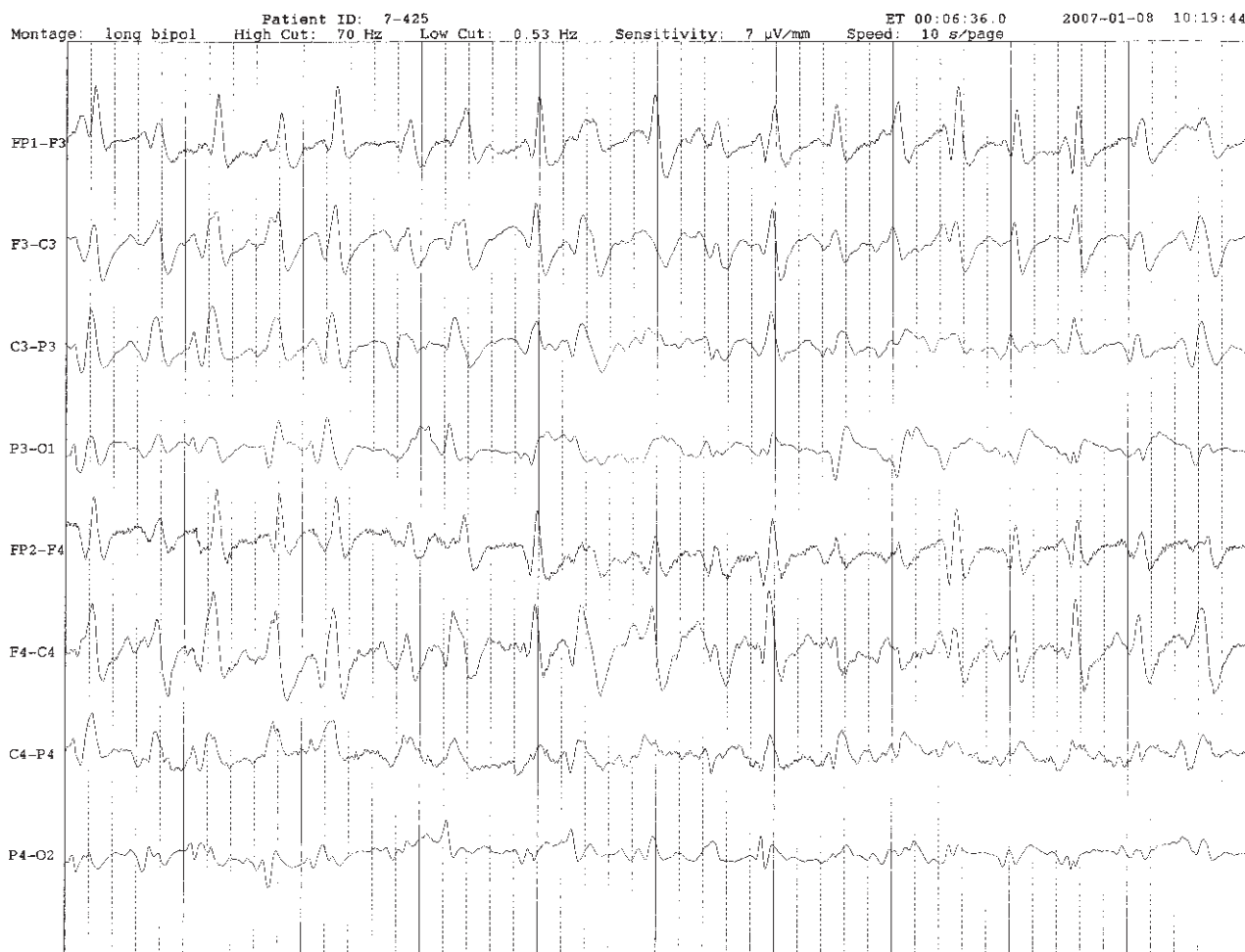
Magnetinio rezonanso tomografija

Galvos smegenų MR tomogramos atliktos T1, T2 ir FLAIR sekose, ašinėje ir koronarinėje plokštumose. Kadangi pacientė nekontaktiška ir negali ramiai gulėti, gautuose vaizduose daug dinaminių artefaktų. Atliktose to-



1 pav. Galvos smegenų MRT.

T₁ ir T₂ režimai, ašinė plokštuma. Dinaminiai artefaktai.



2 pav. EEG.

mogramose akivaizdžių pataloginių darinių, pakitusio MR signalo židinių nematyti. Skilveliai ir subarachnoidiniai tarpai įprastinio dydžio ir formos, be dislokacijos. Subtilių smegenų struktūros signalo pokyčių vertinti negalima. Kairiajame žandiniame antyje ir pleišiniame antyje matyti sustorėjusi gleivinė.

Išvada: MRT duomenimis, galvos smegenys be aiškių pataloginių pokyčių (gausu dinaminių artefaktų). Sinusito požymiai (1 pav.).

Elektroencefalografinis tyrimas

2007 01 04 – Patologinė EEG: ryškiai dezorganizuotas pagrindinis aktyvumas – deformuotos, aukštos (iki $103 \mu\text{V}$) delta (3–4 Hz) bangos su pseudoperiodiniais plačiais pikais, kurių gausiau kairėje kaktinėje srityje su įsiterpiančiomis trifazėmis bangomis, labiau išreikštomis dešiniajame pusrutulyje.

2007 01 08 EEG dinamikoje išlieka grubūs bioelektrinio aktyvumo pakitimai – dezorganizuotas pagrindinis aktyvumas – difuziškai išplitęs 3–4 Hz delta aktyvumas su gausiais periodiniais pikais. Tarppusrutulinės asimetrijos nėra.

2007 01 16 EEG deformuoto 3–4 Hz vidutinės amplitudės ($35 \mu\text{V}$) pagrindinio aktyvumo fone viso tyrimo me-

tu registruoti periodiniai vienfaziai, dvifaziai ir trifaziai pikai, polipikai, pikas banga kompleksai iš trifazės bangos be ryškesnės tarppusrutulinės asimetrijos (2 pav.).

Remiantis klinikiniais požymiais (greitai blogėjančiomis kognityvinėmis funkcijomis, psichikos sutrikimais, ataksija, spontanineis ir provokuojamomis mioklonijomis), buvo galima įtarti CJL. Šią diagnozę parėmė būdingi pakitimai EEG (ryškiai deformuotas delta dažnio aktyvumas, kuriame periodiškai registruojami platūs pikai ir įsiterpiančios trifazės bangos). Diagnozei neprieštaravo instrumentiniai (aiškių pakitimų galvos MRT nebuvimas) ir laboratoriniai (nėra kliniškai reikšmingų pakitimų kraujyje, likvoro) tyrimai.

Kliniškai įtarus CJL, ligonei mirus atliktas **pomirtinis makroskopinis ir mikroskopinis galvos smegenų tyrimas**.

Autopsinio galvos smegenų tyrimo metu specifinių makroskopinių pakitimų nerasta: smegenų pusrutulių vingiai patikimai nesusiaurėję, vagos nepraplėtos, šoniniai skilveliai nepadidėję (3 ir 4 pav.).

Mikroskopiškai tiriant galvos smegenų audinį, rasta mikrovakuolizacija smegenų žievėje. Kadangi vakuolizacija yra nespecifinis degeneracinis požymis, reikalingas pataloginio proteazėms rezistentiško priono baltymo (PrP)



3 pav. Galvos smegenų frontoparietalinis vaizdas.

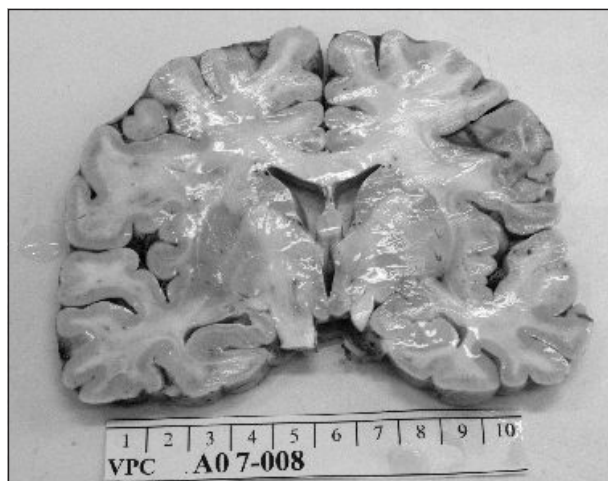
imunohistocheminis nustatymas, patvirtinantis arba paneigiantis priono patologiją. Šiuo atveju, naudojant antikūnius PrP 3F4 buvo rastos pataloginio PrP sankaupos plokštelių pavidalu ir perivakuoliškai smegenų žievėje, taip pat kiek mažiau smegenėlių žievėje (5 pav.). Požievio branduoliai *globus pallidum* ir *putamen* - nepažeisti (4 pav.).

Labai panašūs morfologiniai pakitimai buvo rasti ir pirmuoju CJL atveju, nustatytu 2004 m., kuriame dominavo vakuolės smegenėlių žievėje, o plokštelių tipo sankaupos nebuvo rastos. Tokie įvairaus vakuolizacijos bei plokštelių formacijos intensyvumo ir pasiskirstymo smegenų ir smegenėlių žievėje morfologiniai skirtumai aprašomi sporadinės, jatrogeninės ir šeiminės CJL atvejais, kurių tarpusavio diferencinė diagnostika galima tik remiantis klinikiniais duomenimis [1].

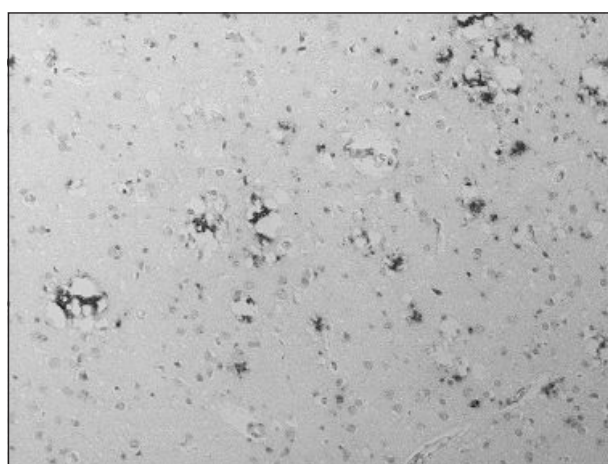
APTARIMAS

2004 metais VUL Santariškių klinikų Neurologijos centre buvo kliniškai diagnozuotas, o vėliau ir histologiškai patvirtintas pirmasis Creutzfeldt-Jacob ligos atvejis Lietuvoje. Palyginame šių dviejų patomorfologiškai patvirtintų atvejų klinikinius požymius, ligos eigą, instrumentinių tyrimų pakitimus, autopsinio tyrimo duomenis.

Pirmasis atvejis – 72 metų moteris E. O. V, gydyta VUL Santariškių klinikų Neurologijos centro Nervų ligų skyriuje 2004 03 16 – 2004 04 11; antrasis atvejis (aprašomas šiame straipsnyje) – 54 metų moteris G. K, gydyta ten pat 2007 01 04 – 2007 01 16. Abi moterys iki susergant CJL iš esmės buvo sveikos (pirmoji moteris turėjo padidėjusį kraujo spaudimą, antroji – kelerius metus galimai sirgo dermatomiozitu), operacijų nepatyrusios. Pirmieji objektyvūs ligos požymiai pasireiškė 4–6 mėnesiai iki mirties ir nuolat progresavo. Pirmuoju atveju, apie metus iki



4 pav. Galvos smegenų pjūvis speninių kūnų projekcijoje.



5 pav. Raudonai žymėto antikūnio prieš proteazėms rezistentią PrP sankaupos plokštelių pavidalu ir perivakuoliškai smegenų žievėje.

pirmųjų objektyvių ligos simptomų atsiradimo ėmė keistis ligonės charakteris – atsirado nemotyvuota baimė, nenorėjimas niekur eiti. Abiem atvejais liga prasidėjo pasikeitusiu elgesiu, atsiradusiais kognityvinių funkcijų sutrikimais, progresuojančiu ataksiniu sindromu, kalbos sutrikimu. Pirmuoju atveju, ligos pradžioje pasireiškė kairiųjų galūnių parėzė su pataloginiu Babinskio simptomu abipus, progresuojantis ryškus kalbos sutrikimas. Antruoju atveju, galūnių parėzių, sausgyslinių refleksų asimetrijos, pataloginių refleksų nebuvo nustatyta iki pat mirties, o ryškus kalbos sutrikimas pasireiškė tik ligai pažengus. Abiem atvejais stacionare nustatytas bulbarinis sindromas su apsunkintu rijimu, seilėtekium. Abiem atvejais buvo stebėtos provokuotos mioklonijos (*startle myoclonus*). Pirmuoju atveju jau hospitalizacijos pradžioje stebėti miokloniniai trūkčiojimai (grimasos) veide, liežuvyje, kairėje rankoje, periodiniai staigūs visų galūnių įsitempimai, kurie buvo fiksuoti ir Klaipėdos ligoninėje, kurioje ligonė gydėsi iki perkėlimo į VUL Santariškių klinikas. Antruoju atveju – stebėtos rankų raumenų spontaniškos ir prisilietimo provokuojamos mioklonijos, atetoziniai judesiai rankų pirštuose atsirado vėliau nei pirmuoju. Tačiau abiem atve-

jais miokloniniai trūkčiojimai ryškėjo, tapo abipusiai, išplitę visame kūne.

Apibendrinant klinikinius duomenis, galima teigti, jog pirmuoju atveju dominavo židininė piramidinė simptomatika (kairiosios pusės galūnių parėzė su abipusiais patologiniais refleksais), progresuojanti afazija, kognityvinė disfunkcija ir miokloniniai trūkčiojimai. Tuo tarpu antruoju atveju ypač ryškūs buvo psichikos ir elgesio sutrikimai – regos haliucinacijos, dezorientacija laike ir erdvėje, nevalingo juoko, psichomotorinio sujaudinimo epizodai, kognityvinė disfunkcija. Ligai progresuojant rankose atsirado mioklonijos, kurios vėliau išplito po visą kūną. Nebūta piramidinės simptomatikos.

Abiem atvejais kraujyje, likvoro reikšmingų pakitimų nenustatyta. Atliktose galvos MRT pirmuoju atveju konstatuoti atrofiniai galvos smegenų pakitimai, kraujagyslinė leukoencefalopatija. Antruoju atveju aiškių galvos smegenų pakitimų nenustatyta.

Abiem atvejais klinikinę CJL diagnozę parėmė elektroencefalografinis tyrimas (EEG), kuriame nustatyti šiai ligai būdingi dvifazių ir trifazių periodinių simetriškų, smailių bangų kompleksai difuziškai sulėtėjusio pagrindinio aktyvumo fone.

Abiejų ligonių atveju atliktas autopsinis tyrimas, kurio metu histologiškai patvirtinta CJL diagnozė. Antruoju atveju, naudojant antikūnius PrP 3F4, buvo rastos patologinio PrP sankaupos plokštelių pavidalu ir perivakuoliškai smegenų žievėje, taip pat kiek mažiau smegenėlių žievėje. Pirmuoju atveju dominavo vakuolės smegenėlių žievėje, o plokštelių tipo sankaupos nebuvo rastos.

Įvertinus klinikinius duomenis (ligonės amžių susirgus, ligos trukmę, greitą fatalinį ligos progresavimą, vyraujančią simptomatiką, operacijų nebuvimą), EEG radinius, labiausiai tikėtina sporadinė CJL diagnozė. Patomorfologinis galvos smegenų tyrimas tik patvirtina CJL diagnozę, tačiau jos varianto nepatiksina, kadangi sporadinė, jatrogeninė ir šeiminė CJL atvejai tarpusavyje nesisiskiria galimu įvairiu vakuolizacijos ir plokštelių formavimosi intensyvumu, o šias ligas atskirti vieną nuo kitos galima tik remiantis klinikiniais požymiais.

Literatūros duomenimis, 80% atvejų sporadinė CJL prasideda 50–70 metų žmonėms. Ligos pradžioje 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 [3]. Vieni iš svarbiausių požymių, kuriais remiantis galima įtarti CJL, yra greitai ir progresuojančiai blogėjančios kognityvinės (pažintinės) funkcijos ir mioklonijos, ypač *startle myoclonus* (atsako į garsą ar prisilietimą atsiradimas). Demencija, psichikos bei elgsenos sutrikimų būna visiems ligoniams, sergantiems CJL. Kiti simptomai pasitaiko ne visiems: mioklonijos – 80%, piramidinių laidų pažeidimas – 50%, smegenėlių pažeidimas – 50%, ekstrapiramidinės sistemos pažeidimas – 50%, žieviniai regos sutrikimai – 20%, periferinio motorinio neurono pažeidimas – < 20%, vestibulinis sindromas – < 20%, traukuliai – < 20%, juti-

mų sutrikimai – < 20%, autonominiai (vegetaciniai) sutrikimai – < 20%. Vėlyvai ligos stadijai būdingas akinezinis mutizmas, gali sumažėti mioklonijų [3, 4]. Taigi abiejų VUL Santariškių klinikų Neurologijos centre diagnozuotų CJL atvejų klinikiniai požymiai atitinka aprašomus literatūroje.

PADEKA

Autopsinio galvos smegenų audinio imunohistocheminis proteazei rezistentiško PrP tyrimas atliktas Norvegijoje, Osle, Nacionalinės ligoninės (Rikshospitalet) patologijos skyriuje. Dėkojame už šį tyrimą ir jo duomenų interpretavimą David Scheie, MD.

Dėkojame VUL Santariškių klinikų Neurologijos centro gyd. A. Rauličiui ir Nervų ligų skyriaus vedėjui V. Kleziui, gydytusiems ligonę G. K.

Gauta:
2007 06 03

Priimta spaudai:
2007 06 15

Literatūra

1. Kaubrys G. Creutzfeldt-Jakob liga ir kitos spongiforminės encefalopatijos. Klinikinė neurologija / red. Budrys V. V., Vaistų žinios, 2003; p. 336.
2. Graham DI, Lantos PL. Greenfield's neuropathology. Vol. 2. 7th ed. 2002; 5: 284–5.
3. Johnson RT, Gibbs CJ. Medical progress: Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. NEJM 1998; 339(27): 1994–2004.
4. Zeidler M, Stewart GE, Barraclough CR, et al. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: neurological features and diagnostic tests. Lancet 1997; 350: 903–7.

V. Budrys, R. Parnarauskienė, G. Kaubrys,
R. Mameniškienė, D. Petroška, J. Liutkienė

THE SECOND PATHOMORPHOLOGICALLY VERIFIED CASE OF CREUTZFELDT-JACOB DISEASE IN LITHUANIA

Summary

The article presents the second pathomorphologically verified case of sporadic Creutzfeldt-Jacob disease (CJD) in Lithuania. Patient G. K., 54 years old woman, was treated in Vilnius University Santariškių Hospital from 2007 01 04 till 2007 01 16. Clinical features, EEG of this patient were typical for the sporadic Creutzfeldt-Jacob disease. The diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease was verified postmortem by histopathological immunohistochemical assay using monoclonal antibodies against protease resistant prion protein (PrP). Specific for the CJD accumulation of this protein in cerebral cortex and less in cerebellar cortex was found. We compared the clinical features, EEG findings and immunohistochemical data of this case with the first pathomorphologically verified case of Creutzfeldt-Jacob disease in Lithuania (2004).

Keywords: Creutzfeldt-Jacob disease, prion protein, immunohistochemical assay.