

Nagle pogorszenie stanu neurologicznego

Mikael L. Rinne, MD, PhD,¹ Scott M. McGinnis, MD,¹ Martin A. Samuels, MD,¹ Joel T. Katz, MD,² Joseph Loscalzo, MD, PhD²

¹ Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Stany Zjednoczone

² Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, Stany Zjednoczone

Adres do korespondencji:
 Joel T. Katz, 75 Francis St.,
 Boston, MA 02115, lub
 jkatz@partners.org.

N Engl J Med 2012;366:836-42

Neurologia po Dyplomie
 2012; 7 (4): 50-56

Informacje o pacjencie podzielono na fragmenty (czcionka pogrubiona), poniżej których zamieszczono komentarze eksperta klinicysty odnoszące się do tych informacji i omawiającego proces diagnostyczny i terapeutyczny (zwykła czcionka). Na końcu znajduje się komentarz autorów.

89-letni mężczyzna został przywieziony na szpitalny oddział ratunkowy przez żonę i syna, których zaniepokoiły zmiany, jakie zaszły w jego stanie umysłowym i osobowości. Sześć miesięcy wcześniej pojawiły się trudności w prowadzeniu finansów, chory stracił umiejętność posługiwania się komputerem. Pogorszeniu uległa pamięć dotycząca bieżących wydarzeń, pojawiły się trudności w wysławianiu się, chory stał się bardziej drażliwy. Pojawiły się dziwaczne zachowania, na przykład pacjent próbował jeść skórkę od banana, wylał mleko na stół i rozbierał się natychmiast po ubraniu się. Pojawiły się trudności w chodzeniu, czasami zdarzało mu się nietrzymanie moczu i stolca. W ciągu kilku miesięcy chory przestał się samodzielnie ubierać, kąpać, korzystać z toalety, nie był też w stanie samodzielnie chodzić.

Pacjent prezentuje objawy zaburzeń neurologicznych dotyczących głównie myślenia i zachowania. Upośledzenie funkcji poznawczych jako objaw dominujący, w tym zaburzenia pamięci, mowy i osobowości, jest charakterystyczne dla otępienia. Otępienie definiowane jest jako stopniowo narastające zaburzenia pamięci, zaburzenia zachowania lub połączenie tych objawów o nasileniu, które upośledza codzienne funkcjonowanie, przy jednoczesnym braku zaburzeń świadomości. U pacjentów z otępieniem należy rozważyć różne jego przyczyny, w tym choroby neurodegeneracyjne, naczyniowe, zakaźne lub zapalne, nowotwory, uszkodzenia toksyczne lub choroby metaboliczne, wodogłowie, a także zaburzenia psychiczne. Najistotniejszą cechą powyższego wywiadu jest szybkie narastanie zaburzeń funkcji poznawczych i ruchowych: pacjent z osoby zupełnie niezależnej zmienił się w ciągu kilku miesięcy w osobę niezdolną do wykonywania podstawowych czynności życia codziennego. W wywiadzie nie ma informacji, które mogłyby sugerować majaczenie, np. nagły początek objawów, fluktuujący przebieg, zaburzenia świadomości, zmiany cyklu dobowego snu i czuwania oraz objawy psychotyczne. Powyższy opis podostro narastających zaburzeń funkcji poznawczych wydaje się najbardziej odpowiadać szybko postępującemu otępieniu.

Najczęstszymi przyczynami otępienia, którego objawy narastają w ciągu kilku tygodni do kilku miesięcy, są choroby prionowe, w tym sporadyczna postać choroby Creutzfeldta-Jakoba (CJD), nabyta choroba Creutzfeldta-Jakoba i choroby prionowe uwarunkowane genetycznie. Do innych przyczyn szybko postępującego otępienia należą choroby neurodegeneracyjne (takie jak otępienie czołowo-skroniowe, zwyrodnienie korowo-podstawne, postępujące porażenie nadjądrowe, otępienie z ciałami Lewy'ego oraz nietypowo przebiegająca choroba Alzheimera) i encefalopatie autoimmunologiczne. Rzadziej przyczyną szybko postępującego otępienia mogą być choroby naczyniowe, infekcje, choroby nowotworowe, uszkodzenia toksyczne, choroby metaboliczne i psychiczne.

Według danych z wywiadu pacjent cierpiał na chorobę wieńcową, migotanie przedsionków, łagodny rozrost prostaty i stenozę kanału kręgowego w odcinku lędźwiowym, 18 miesięcy przed

aktualnym zachorowaniem, po badaniach wykonanych z powodu niedokrwistości i niewydolności nerek, rozpoznano u niego makroglobulinemię Waldenströma. Podstawą rozpoznania było badanie elektroforezy białek osocza, w którym stwierdzono podwyższone stężenie paraproteiny IgM (1638 mg/dl, zakres normy: 40-230 mg/dl). Ocena stopnia zaawansowania choroby wykazała lokalizację pozaszpikową oraz zajęcie szpiku kostnego. Pacjent był leczony czterema cyklami rytuksymabu, po których stężenie paraproteiny IgM zmniejszyło się do 671 mg/dl. Mężczyzna przebył wcześniej operacje: wszczęcia czterech pomostów aortalno-więcicznych, operację zaćmy i discektomię lędźwiową. Do leków przyjmowanych przewlekłe należały: furosemid, tamsulozyna, finasteryd i warfaryna oraz preparat wielowitaminowy. Wywiad w kierunku alergii na leki był ujemny. Pacjent był wieloletnim palaczem tytoniu (150 paczkolet), jednak zaprzestał palenia 20 lat wcześniej, alkohol pił okazjonalnie, narkotyków nie zażywał. Nie wyjeżdżał w przeszłości za granicę, a w jego rodzinie nie było przypadków chorób neurologicznych.

Mimo że dodatkowe dane z wywiadu mogą sugerować kilka potencjalnych przyczyn pogorszenia funkcji poznawczych, żadna z nich nie wyjaśnia takiego przebiegu choroby. Migotanie przedsionków zwiększa ryzyko udaru niedokrwiennego mózgu o etiologii zatorowej, a liczne ogniska naczyniopochodne mogą powodować otępienie. Podobnie makroglobulinemia Waldenströma może powodować nadmierną lepkość krwi, która z kolei może być przyczyną mnogich zawałów, a w konsekwencji zaburzeń funkcji poznawczych. U tego pacjenta obserwowano co prawda szybkie pogarszanie się funkcji poznawczych, ale nie występowały epizody nagłego pogorszenia, które mogłyby sugerować udary mózgu, co przemawia przeciwko naczyniowej przyczynie otępienia. Makroglobulinemia Waldenströma może również prowadzić do powstawania okołonaczyniowych nacieków limfoplazmatycznych, które są powiązane z zaburzeniami poznawczymi w zespole Binga-Neela, jednak jest to rzadka choroba, w której zwykle występują także ogniskowe czuciowe i ruchowe deficyty neurologiczne. W rzadkich przypadkach podanie rytuksymabu może spowodować reaktywację utajonego wirusa JC, potencjalnego czynnika patogennego postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii (PML). Mimo że u pacjentów z PML mogą nagle pojawić się zaburzenia funkcji poznawczych, typowe dla tego zespołu są ogniskowe objawy ruchowe lub czuciowe. W diagnostyce wymienionych chorób pomocne jest wykazanie ogniskowych deficytów w badaniu neurologicznym oraz stwierdzenie charakterystycznych zmian w badaniu rezonansu magnetycznego.

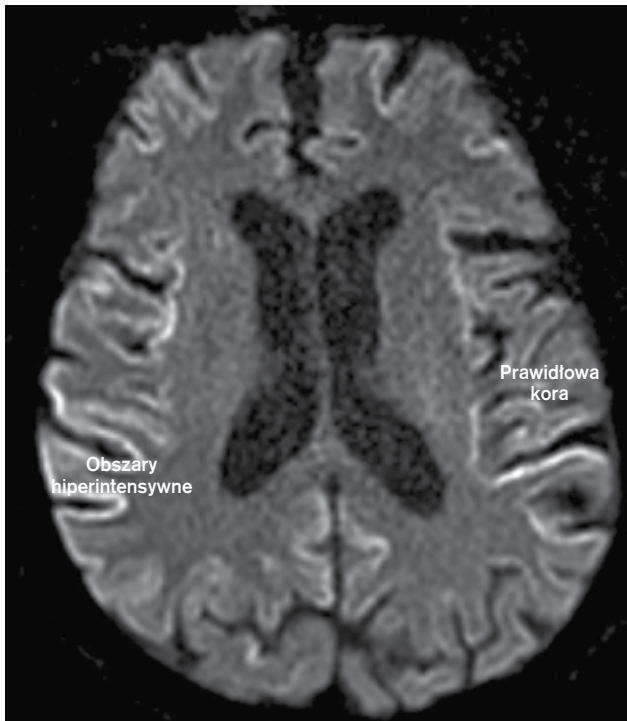
Temperatura ciała pacjenta wynosiła 36,5°C (97,7°F), tętno – 61 uderzeń na minutę, czynność serca była niemierna (migotanie przedsionków), ciśnienie krwi wynosiło 144/78 mm Hg, a częstość oddechów – 18 na minutę. W badaniu przedmiotowym szyi, płuc, brzucha, kończyn oraz węzłów chłonnych nie stwierdzono nieprawidłowości. Pacjent

był przytomny i zorientowany co do własnej osoby i do miejsca, nie był zorientowany co do czasu. Pacjent często przeżywał egzaminatorowi, wykazywał nieadekwatną skłonność do żartów. Wielokrotnie wyciągnął rękę, aby chwycić rzeczy znajdujące się przed nim, w tym krawat badającego, czy próbował dotknąć jego twarzy. Nie był w stanie przeliterować słowa „świat” wspak, nie był też w stanie wykonać seryjnego odejmowania od 100 po 7. Jego mowa była płynna, ale często zastępował słowa innymi brzmiącymi podobnie (co odpowiadało parafazjom fonemicznym). Pacjent był w stanie natychmiast powtórzyć trzy słowa, ale po 5 minutach nie pamiętał już żadnego z nich. Nie był w stanie spełniać złożonych poleceń ani wykonywać prostych obliczeń. Nie umiał pokazać, jak zapala się papierosa ani naśladować ruchów rąk.

W badaniu nerwów czaszkowych nie stwierdzono zaburzeń pola widzenia, źrenice były równe, okrągłe i prawidłowo reagowały na światło, stwierdzono prawidłowe ruchy sakadowe gałek ocznych oraz prawidłową siłę i symetrię ruchów mięśni twarzy. Siła mięśni proksymalnych i dystalnych kończyn górnych i dolnych była prawidłowa. Stwierdzano wyraźną sztywność mięśni, tzw. gegenhalten (objaw czynnego oporu stawianego przez pacjenta przy próbie poruszenia jego kończynami – przyp. tłum.). W kończynach górnych odruchy były żywe i symetryczne, obustronnie widoczne były zrywania miokloniczne. Odruchy w kończynach dolnych były prawidłowe. Nie stwierdzano objawu Babińskiego ani nieprawidłowej reakcji zaskoczenia. Czucie lekkiego dotyku, temperatury i wibracji było prawidłowe. Pacjent nie chodził samodzielnie.

Badanie neurologiczne wykazało zaburzenia w wielu domenach poznawczych. Dominujące były jednak dysfunkcje czołowe w postaci nieadekwatnej skłonności do żartów, odhamowania, nadmiernej zależności od bodźców otoczenia (automatycznie sięganie po różne przedmioty lub ich używanie) i nieuwagi. Jeżeli zaburzenia uwagi są bardzo głębokie, inne składowe badania stanu psychicznego mogą być trudne do interpretacji. Dominujące objawy uszkodzenia płata czołowego w połączeniu ze zmianami osobowości mogą nasuwać podejrzenie behawioralnego wariantu otępienia czołowo-skroniowego, jednak bardzo szybki postęp choroby, obecność obustronnych mioklonii i ogniskowe objawy uszkodzenia wyższych funkcji korowych (afazja i apraksja) mogą sugerować chorobę Creutzfeldta-Jakoba. Charakterystyczne zmiany w badaniu elektroencefalograficznym (EEG), czyli okresowo występujące kompleksy fal ostrych oraz zmiany w badaniu MR, takie jak ograniczenie dyfuzji w korze mózgu lub jądrach podkorowych, mogą przemawiać za takim rozpoznaniem.

Wyniki badań laboratoryjnych: stężenie elektrolitów, aktywność enzymów wątrobowych i morfologia krwi, były prawidłowe. Stężenie witaminy B₁₂ wynosiło 223 pg/ml (165 pmol/l) (zakres referencyjny: 250-900 pg/ml [184-664 pmol/l]), a stężenie tyreotropiny 1,4 mIU/l. Test serologiczny w kierunku nosicielstwa ludzkiego wirusa



RYCINA 1. Badanie MR mózgu. Obrazy dyfuzji MR potwierdziły wiele obszarów hiperintensywnych w rejonach korowych. Dzięki uprzejmości Adama Cohena, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston.

niedoboru odporności (HIV) był ujemny, podobnie jak wyniki testów toksykologicznych w surowicy i moczu. Stężenie IgM wynosiło 163 mg/dl (zakres referencyjny: 40-230). Stężenia IgG i IgA w surowicy były w normie. Lepkość osocza wynosiła 1,3 względnych jednostek lepkości (zakres referencyjny: 1,4-1,8).

U pacjenta z zaburzeniami funkcji poznawczych w poszukiwaniu potencjalnie odwracalnych przyczyn zaburzeń pamięci rutynowo wykonywane są badania biochemiczne krwi, pełna morfologia krwi, oznaczenie stężenia witaminy B₁₂ i hormonów tarczycy. Może się zdarzyć, że przyczyną odwracalnych zaburzeń poznawczych jest jawna niedoczynność tarczycy, jednak zwykle objawia się ona splątaniem, a nie otępieniem. Mimo że zakażenie HIV może powodować zaburzenia funkcji poznawczych, w przypadku tego starszego człowieka, który nie ma żadnych czynników ryzyka zakażenia wirusem HIV, ta etiologia wydaje się mało prawdopodobna. Nieprawidłowe stężenie witaminy B₁₂ nie tłumaczy tak poważnych objawów chorobowych, szczególnie przy braku innych objawów niedoboru witaminy B₁₂ (neuropatia obwodowa, zwyrodnienie tylnosnurowe lub niedokrwistość makrocytarna). W związku z prawidłowym stężeniem IgM i lepkością surowicy dodatni wywiad w kierunku makroglobulinemii

Waldenströma prawdopodobnie również nie ma w tym przypadku znaczenia.

W badaniu MR, obrazach T2 zależnych i sekwencji FLAIR stwierdzono wieloogniskowe zmiany hiperintensywne, zlokalizowane głównie korowo, bez zajęcia struktur głębokich (ryc. 1). Nie uwidoczniło się zmian sugerujących krwotoki, atrofii, nie stwierdzono też miejsc nieprawidłowego wzmocnienia po podaniu gadolinu. W badaniu EEG obserwowano obustronne zwolnienie zapisu do rytmu theta oraz przerywane, pseudorytmiczne fale delta dominujące w okolicach czołowych, bardziej wyrażone nad prawą półkulą mózgu, bez grafoelementów padaczkowych, co łącznie może sugerować encefalopatię.

Stwierdzenie w badaniu MR ognisk ograniczonej dyfuzji w korze mózgu (znane jako korowy objaw wstęgi), w jądrach głębokich (prążkowie lub wzgórze) lub w obu tych lokalizacjach u pacjentów z gwałtownie postępującym otępieniem jest czułym i swoistym wskaźnikiem choroby Creutzfeldta-Jakoba. Charakterystyczne zmiany w zapisie EEG w tej chorobie polegają na występowaniu uogólnionych, periodycznych kompleksów dwufazowych lub trójfazowych fal ostrych o częstotliwości 1-2 Hz. Chociaż taki wynik badania EEG jest bardzo swoisty dla choroby Creutzfeldta-Jakoba, jest stosunkowo mało czuły, a brak typowych zmian w tym badaniu nie wyklucza choroby.

Stężenie przeciwciał przeciwko peroksydazie tyrozyny wynosiło 13,1 IU/ml (wartość referencyjna <20), stężenie przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie było nieoznaczalne. Nie stwierdzono obecności w osoczu przeciwciał przeciwjądrowych, przeciwko cytoplazmie neutrofilów, przeciwciał anty-Hu, anty-Yo, anty-VGKC (przeciwko kanałom potasowym zależnym od potencjału), anty-Ma i anty-Ta. Analiza płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF) wykazała: stężenie glukozy 70 mg/dl (3,9 mmol/l), białka 54,2 mg/dl, w rozmazie – brak leukocytów, znaleziono 1 erytrocyt, nie wykazano prążków oligoklonalnych CSF, a barwienie metodą Grama i posiewy były ujemne. Wyniki analizy western blot na obecność białka 14-3-3 były niediagnostyczne.

Uzasadnione jest wykonywanie badań mających na celu wykluczenie chorób imitujących chorobę Creutzfeldta-Jakoba. Po chorobach neurodegeneracyjnych (w tym prionowych), za największy odsetek przypadków szybko postępującego otępienia odpowiadają autoimmunologiczne zapalenia mózgu. Autoimmunologiczne przyczyny otępienia obejmują encefalopatię związaną z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy (encefalopatia Hashimoto), inne rodzaje niezwiązanych z zapaleniem naczyń autoimmunologicznych zapaleń opon mózgowych i mózgu oraz zapalenia mózgu wywołane przeciwciałami (paranowotworowe lub nieparanowotworowe). Stany te charakteryzują się najczęściej nagłym początkiem, fluktuującym przebiegiem oraz zmianami zapalnymi w płynie mózgowo-rdzeniowym (CSF), rzadziej objawiają się w sposób typowy dla choroby Creutzfeldta-Jakoba. Mimo że białko 14-3-3 jest często wykrywane w płynie

mózgowo-rdzeniowym pacjentów z chorobą Creutzfeldta-Jakoba, niediagnostyczny wynik badania płynu mózgowo-rdzeniowo u tego pacjenta nie wyklucza rozpoznania.

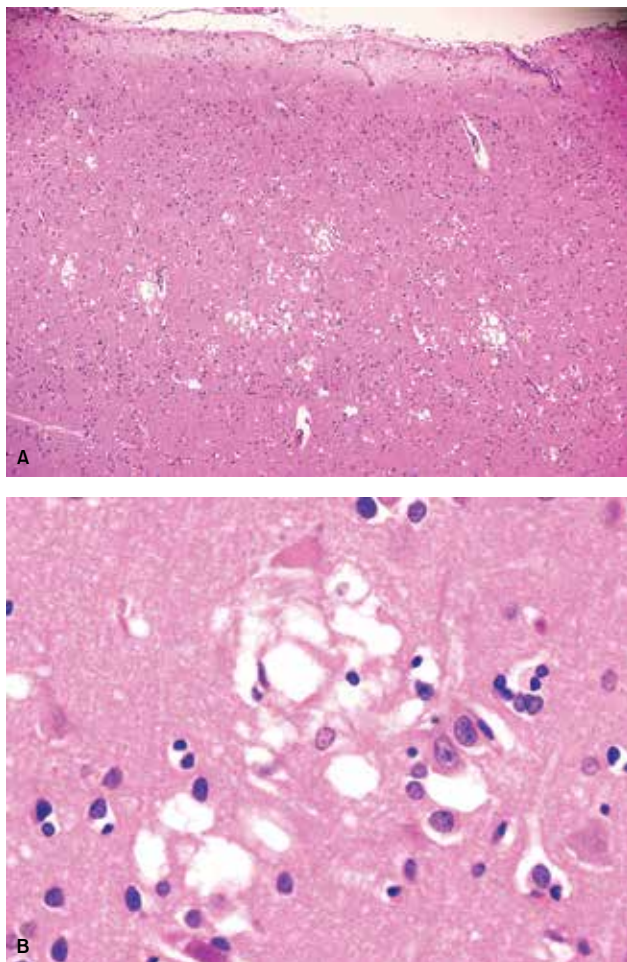
Pacjent był leczony empirycznie dożylnymi wlewami metyloprednizolonu przez 5 dni w celu wykluczenia encefalopatii odpowiadającej na glikokortykosteroidy. Leczenie nie poprawiło jednak jego stanu. W ciągu kolejnych 3 tygodni stan chorego pogorszył się do tego stopnia, że nie potrafił prawidłowo nazywać przedmiotów i spełniać poleceń, wypowiadał jedynie ciągi przypadkowych słów. Objaw Babińskiego był obecny obustronnie, nasiliły się także zrywania miokloniczne i pojawiła dysfagia. Po incydencie zachłyśnięcia, do którego doszło tydzień później (4 tygodnie po pierwszym badaniu pacjenta), podjęto decyzję o rezygnacji z dalszej diagnostyki i leczenia empirycznego. Pacjent zmarł po krótkim czasie, 6 miesięcy od pojawienia się pierwszych objawów.

Próby empirycznego leczenia dużymi dawkami glikokortykosteroidów u pacjenta z możliwą autoimmunologiczną encefalopatią budzą kontrowersje. W rzadkich przypadkach, w których nie wykazano obecności przeciwciał i nie stwierdza się zmian zapalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym, jedynym dowodem na zapalny lub autoimmunologiczny charakter zmian jest dobra odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami. U omawianego pacjenta stopniowo pojawiały się objawy uszkodzenia górnego neuronu ruchowego, czyli kolejna cecha choroby Creutzfeldta-Jakoba. W związku z ujemnym wywiadem rodzinnym w kierunku chorób prionowych oraz brakiem narażenia na przepasażowanie jatrogenne najbardziej prawdopodobna wydaje się w tym przypadku sporadyczna postać choroby Creutzfeldta-Jakoba.

Wykonano sekcję zwłok. Badanie histopatologiczne mózgu wykazało umiarkowany zanik korowy oraz gąbczaste zmiany w całej korze mózgu (ryc. 2). Barwienie ujawniło obecność nielicznych złogów beta-amyloidu oraz pojedyncze ogniska zwyrodnienia włókienkowatego zbudowane z hiperfosforylowanego białka tau. Badanie CSF wykazało podwyższone stężenie białka tau, nie wykazano obecności białka 14-3-3. Próbkę pobraną z mózgu podczas autopsji przesłano do Narodowego Centrum Nadzoru Patologii Chorób Prionowych, gdzie obecność białka prionowego potwierdzono za pomocą badań immunohistochemicznych i testu western blot (ryc. 3). Sekwencjonowanie genów potwierdziło obecność podtypu molekularnego MM2 choroby Creutzfeldta-Jakoba.

Komentarz

Ponieważ w większości otępień objawy neurologiczne narastają i powodują globalne upośledzenie funkcji, wskazówkami przydatnymi do ustalenia rozpoznania mogą być wczesne objawy kliniczne i przebieg choroby. Biorąc pod uwagę charakter objawów w momencie zgłoszenia się do lekarza oraz szybki przebieg kliniczny, mało prawdopodobne były najczęstsze przyczyny otępienia, w tym choroba Alzheimera. Otępienie,

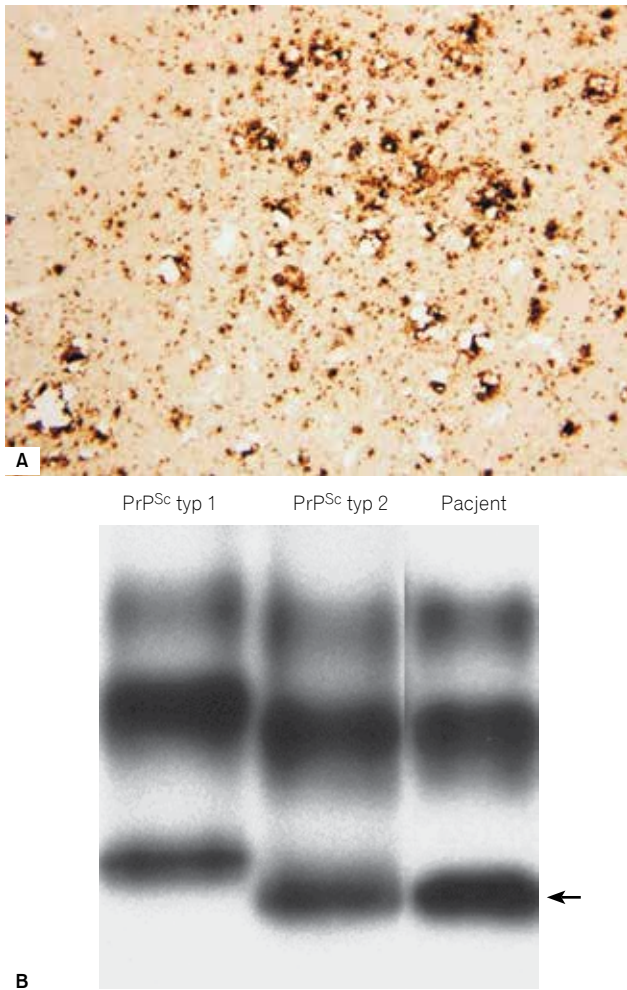


RYCINA 2. Zmiany histologiczne w biopsji mózgu.

W badaniu histopatologicznym skrawków kory mózgu wykazano niejednorodną wakuolizację kory mózgu, widoczną w małym (A) i większym powiększeniu (B) (barwienie hematoksyliną i eozyną). Dzięki uprzejmości Rebeki Folkerth, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston.

którego objawy w ciągu roku prowadzą do śmierci pacjenta, zwłaszcza otępienie, któremu towarzyszą objawy ruchowe i mózdkowe, jest typowe dla chorób prionowych.^{1,2}

Choroba Creutzfeldta-Jakoba jest najczęstszą chorobą prionową ludzi. Należy do grupy schorzeń neurodegeneracyjnych o szczególnej patogenezie i drogach przenoszenia. Choroby prionowe mogą występować sporadycznie, być przekazywane jak choroby zakaźne lub dziedziczne jak zaburzenia genetyczne. U podłoża chorób prionowych leży konwersja prawidłowego komórkowego białka prionowego o nieustalanej dotąd funkcji (PrP^C) do nieprawidłowej izoformy (PrP^{Sc}) na drodze zmian konformacyjnych.³ Powstałe w ten sposób nieprawidłowe białko może indukować takie same zmiany strukturalne w natywnych białkach prionowych, co decyduje

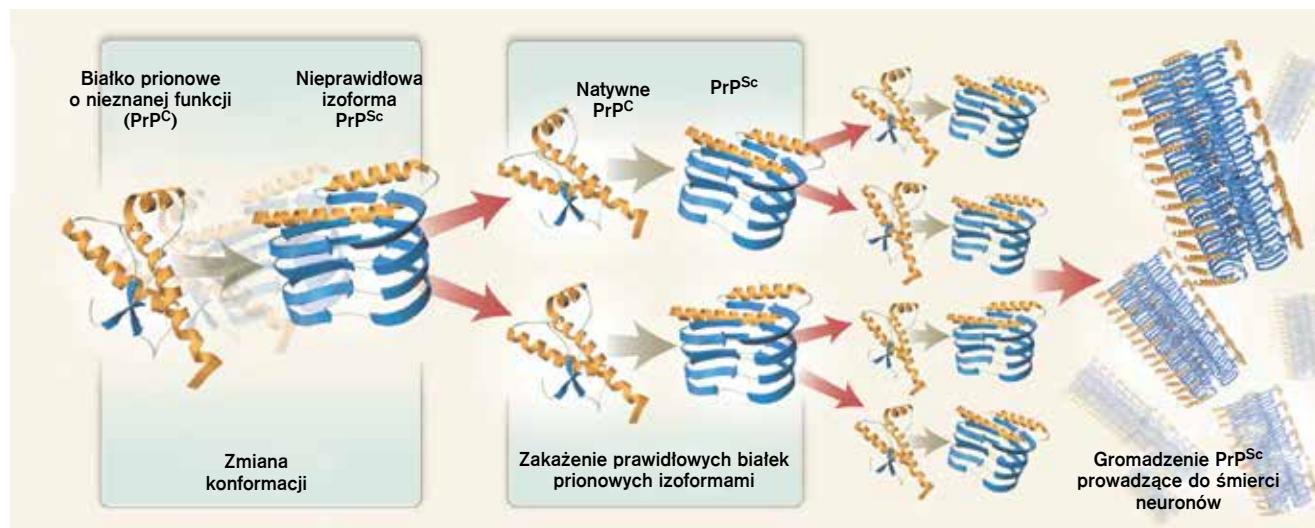


RYCINA 3. Badanie immunohistochemiczne i badanie western blot skrawków mózgu. **(A)** Barwienie immunohistochemiczne próbeki kory mózgowej pacjenta. Występuje w nim typowy dla wariantu korowego MM2 sporadycznej choroby Creutzfeldta-Jakoba wzorec histopatologiczny. **(B)** Badanie homogenatów mózgu techniką western blot na obecność patogenicznej izoformy białka prionowego (PrP^{Sc}) (pasek 3) oraz dwie pozytywne kontrole z obecnym PrP^{Sc} 1 (pasek 1) i PrP^{Sc} 2 (pasek 2), które pokazują, że białko prionowe pochodzące od pacjenta migruje z białkiem z rodzaju PrP^{Sc} 2 (strzałka). Wyniki te przemawiają za rozpoznaniem choroby Creutzfeldta-Jakoba, podtypu MM2. Dzięki uprzejmości mgr. Ignazio Caliego i dr. Pierluigi Gambettiego, National Prion Disease Pathology Surveillance Center, Cleveland.

o jego właściwościach infekcyjnych. Białka o zmienionej konformacji gromadzą się wewnątrz neuronów, doprowadzając ostatecznie do ich śmierci (ryc. 4). Globalna utrata neuronów prowadzi do wakuolizacji (zmian gąbczastych) istoty szarej i objawu klinicznego w postaci podostrej encefalopatii gąbczastej.

Istnieje wiele typów choroby Creutzfeldta-Jakoba, w tym sporadyczne, rodzinne, jatrogenne i wariant CJD.⁴ Sporadyczna postać choroby Creutzfeldta-Jakoba dotyczy około 85% przypadków, a roczna zapadalność wynosi 1 na milion osób. Nie jest jasne, jak w tej postaci choroby dochodzi do początkowych zmian konformacyjnych w prionach. Rodzinna postać choroby stanowi 10-15% przypadków i jest wynikiem jednej z kilku mutacji w genie białka prionowego (PRNP), które dziedziczone są w sposób autosomalny dominujący. Mutacje w genie białka prionowego sprawiają, że białko wykazuje silną tendencję do samoistnego przekształcania się w PrP^{Sc}. Jatrogenna postać choroby Creutzfeldta-Jakoba jest wynikiem narażenia na tkanki pochodzące od osoby chorej. Zachorowania na ten typ choroby są niezwykle rzadkie (stanowią <1% wszystkich przypadków choroby Creutzfeldta-Jakoba). Najczęściej są związane z narażeniem na tkanki pochodzące ze zwłok, ludzkie hormony przysadkowe i przeszczepy opony twardej. Przypadki jatrogennej choroby Creutzfeldta-Jakoba opisywano również po przeszczepieniu rogówki, wątroby lub narażeniu na zanieczyszczone instrumenty neurochirurgiczne. Ryzyko związane z przeszczepami narządów zmniejszyło się znacznie po wprowadzeniu zmian w ustawodawstwie. Wariant choroby Creutzfeldta-Jakoba jest ludzką chorobą prionową jednak wywołaną przez priony odpowiedzialne za gąbczastą encefalopatię bydła.⁵ Większość przypadków wariantu CJD odnotowano w Wielkiej Brytanii i Francji.

Choroba Creutzfeldta-Jakoba najczęściej objawia się gwałtownym pogorszeniem sprawności intelektualnej i występowaniem mioklonii, jakkolwiek mogą występować inne objawy neurologiczne, w tym zaburzenia widzenia, objawy piramidowe, pozapiramidowe, zaburzenia gąłkoruchowe, objawy psychiczne i czuciowe, jak również ataksja i bezsenność. Na podstawie polimorfizmu kodonu 129 (metionina/walina) genu białka prionowego i typu białka prionowego (PrP^{Sc} typ 1 lub PrP^{Sc} typ 2) określono 6 wariantów fenotypowych choroby Creutzfeldta-Jakoba: MM1/MV1, MV2, VV2, MM2 korowy, MM2 wzgórzowy i VV1.⁶ Podtypy różnią się wiekiem zachorowania, czasem trwania choroby, początkowymi i późniejszymi objawami, czułością badania EEG i wyników badania płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność białka 14-3-3, dystrybucją zmian w MR oraz lokalizacją i charakterem zmian patologicznych w badaniach pośmiertnych. Na przykład u pacjentów z wariantem MM1/MV1 wcześniej pojawiają się zaburzenia widzenia, u pacjentów z MV2 i VV2 może występować ataksja, a u chorych z wariantem MM2 wzgórzowym wczesnymi objawami mogą być zaburzenia psychiczne lub bezsenność.



RYCINA 4. Konwersja prawidłowych białek prionowych w nieprawidłowe izoformy.

W chorobach prionowych białko prionowe (PrP^C) podlega zmianom konformacji, wskutek których przybiera nieprawidłową strukturę, stając się izoformą patogenną (PrP^{Sc}). Patologiczna izoforma PrP^{Sc} może indukować dalsze zmiany konformacji w innych białkach prionowych osoby chorej, co prowadzi do nagromadzenia nieprawidłowo sfałdowanych agregatów (pręty PrP^{Sc}), które powodują śmierć neuronów.

Wariant MM2 korowy, który został zidentyfikowany u omawianego pacjenta, jest rzadkością, ponieważ stanowi około 2% sporadycznych przypadków choroby Creutzfeldta-Jakoba. Typowy wiek zachorowania na ten wariant to druga połowa siódmej dekady życia, a czas trwania choroby nie przekracza roku. Objawy występujące u opisywanego pacjenta nie odpowiadały dokładnie opisowi fenotypu, jakkolwiek dominujące zaburzenia poznawcze, izolowane zajęcie struktur korowych w MR oraz brak periodycznych kompleksów dwufazowych lub trójfazowych fal ostrych w EEG są charakterystyczne dla tego podtypu.⁶ Niezależnie od wariantu fenotypowego dominującym objawem w większości przypadków staje się otępienie, które doprowadza w końcu do wyniszczenia i śmierci.

Pewne rozpoznanie choroby prionowej wymaga dodatniego wyniku badania skrawków mózgu na obecność PrP^{Sc} opornego na działanie proteazy, chociaż została opisana nowa prionopatia wrażliwa na działanie proteaz o odmiennym obrazie histopatologicznym.⁷ Biopsja mózgu jest obecnie rzadko wykonywana ze względu na potencjalne zagrożenie dla tych, którzy są narażeni na kontakt z zakażonymi tkankami chorego, jak również z powodu małego prawdopodobieństwa, że potwierdzenie rozpoznania zmieni plan opieki.

W przypadku braku potwierdzenia w badaniu histopatologicznym rozpoznanie kliniczne choroby Creutzfeldta-Jakoba może być poparte wynikami badania EEG, MR i analizy płynu mózgowo-rdzeniowego. Obecność charakterystycznych periodycznych dwufazowych lub trójfazowych kompleksów fal ostrych w EEG stwierdza się u ok. 44-58% pacjentów ze sporadyczną postacią choroby Creutzfeldta-

-Jakoba, u pacjentów z szybko postępującym otępieniem wyniki te są bardzo swoiste dla pewnego wariantu choroby (92% swoistość).^{8,9} Charakterystyczne zmiany w zapisie EEG najczęściej pojawiają się w późnym stadium choroby, u starszych pacjentów, u pacjentów z szybką progresją choroby oraz u osób z najczęstszym wariantem fenotypowym sporadycznej postaci choroby Creutzfeldta-Jakoba (MM1/MV1), rzadko natomiast w przypadku wariantu korowego MM2.

Podwyższone stężenie białka 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym ma blisko 86% czułość i 68-74% swoistość w rozpoznawaniu choroby Creutzfeldta-Jakoba,^{8,10} choć wyniki mogą się różnić w zależności od podtypu. Falszywie dodatnie wyniki obserwowano u pacjentów z innymi zaburzeniami neurologicznymi, encefalopatią niedotlenieniową i metaboliczną, po udarach mózgu, krwotokach, z przerzutami do mózgu, zespołami paranowotworowymi i chorobą Alzheimera, dlatego kontekst kliniczny ma ogromne znaczenie podczas interpretacji wyników testu.

W diagnostyce CJD przydatne jest badanie rezonansu magnetycznego. Najbardziej czułymi sekwencjami, które razem mogą wykazać hiperintensywne zmiany obejmujące korę mózgu, prążkowie lub wzgórze u 83-96% pacjentów z chorobą Creutzfeldta-Jakoba, są sekwencje FLAIR i dyfuzja MR. Przy odpowiednich objawach klinicznych swoistość tych zmian wynosi 83-93%.^{8,11} Dystrybucja zmian sygnału w MR koreluje z wariantem fenotypowym. Większość pacjentów z rozległymi zmianami sygnału w korze mózgu oraz brakiem zmian sygnału w prążkowie lub wzgórzu, jak obserwowane u opisywanego pacjenta, ma wariant choroby MM2 lub

VV1.¹² Nie ma skutecznego leczenia choroby Creutzfeldt-Jakoba. Jak pokazano w tym przypadku, u pacjentów z tą chorobą narastanie objawów jest lawinowe i prowadzi do nieodwracalnych zmian, skrajnego ośpienia i śmierci w ciągu roku od pierwszych objawów.

Dr Samuels otrzymał wsparcie finansowe oraz wynagrodzenie za opracowanie prezentacji edukacyjnych oraz finansowanie jako właściciel udziału mniejszościowego w Lighthouse Learning. Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów istotnego dla tego artykułu.

Oświadczenia dostarczone przez autorów są dostępne w pełnym tekście niniejszego artykułu w NEJM.org.

From The New England Journal of Medicine 2012; 366:836-842. Translated and reprinted in its entirety with permission of the Massachusetts Medical Society. Copyright © 2012 Massachusetts Medical Society. All Rights Reserved.

PIŚMIENNICTWO

- Geschwind MD, Shu H, Haman A, Sejvar JJ, Miller BL. Rapidly progressive dementia. *Ann Neurol* 2008;64:97-108.
- Josephs KA, Ahlskog JE, Parisi JE, et al. Rapidly progressive neurodegenerative dementias. *Arch Neurol* 2009;66:201-7.
- Prusiner SB. Prions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:13363-83.
- Idem. Shattuck Lecture — neurodegenerative diseases and prions. *N Engl J Med* 2001;344:1516-26.
- Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996;347:921-5.
- Parchi P, Giese A, Capellari S, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999;46:224-33.
- Zou WQ, Puoti G, Xiao X, et al. Variably protease-sensitive prionopathy: a new sporadic disease of the prion protein. *Ann Neurol* 2010;68:162-72.
- Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009;132:2659-68.
- Collins SJ, Sanchez-Juan P, Masters CL, et al. Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2006;129:2278-87.
- Chohan G, Pennington C, Mackenzie JM, et al. The role of cerebrospinal fluid 14-3-3 and other proteins in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the UK: a 10-year review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1243-8.
- Vitali P, Maccagnano E, Caverzasi E, et al. Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. *Neurology* 2011;76:1711-9.
- Meissner B, Kallenberg K, Sanchez-Juan P, et al. MRI lesion profiles in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2009;72:1994-2001.
- Reid JM, Gubitz GJ, Dai D et al. Predicting functional outcome after stroke by modelling baseline clinical and CT variables. *Age Ageing* 2010; 39:360-6.
- Singh R, Hunter J, Philip A, Todd I. Predicting those who will walk after rehabilitation in a specialist stroke unit. *Clin Rehabil* 2006; 20:149-52.
- Thommessen B, Bautz-Holter E, Laake K. Predictors of outcome of rehabilitation of elderly stroke patients in a geriatric ward. *Clin Rehabil* 1999; 13:123-8.
- Van Bennekom C, Jelles F, Lankhorst GI, Bouter IM. The rehabilitation activities profile – a validation-study of its use as a disability index with stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76:501-7.
- Viosca E, Lafuente R, Martinez JL, Almagro PL, Gracia A, Gonzalez C. Walking recovery after an acute stroke: assessment with a new functional classification and the Barthel index. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86:1239-44.
- Wade DT, Wood VA, Hower RL. Recovery after stroke – the first 3 months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48:7-13.
- Ween JE, Alexander MP, D'Esposito M, Roberts M. Factors predictive of stroke outcome in a rehabilitation setting. *Neurology* 1996; 47: 388-92.
- Ekstrand E, Ringsberg KA, Pessah-Rasmussen H. The physiotherapy clinical outcome variables scale predicts length of hospital stay, discharge destination and future home facility in the acute comprehensive stroke unit. *J Rehabil Med* 2008; 40:524-8.
- Kwakkel G, van Peppen R, Wagenaar RC et al. Effects of augmented exercise therapy time after stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2004; 35:2529-36.
- Kollen B, van de Port I, Lindeman E, Twisk J, Kwakkel G. Predicting improvement in gait after stroke – a longitudinal prospective study. *Stroke* 2005; 36:2676-80.
- Ada L, Dean CM, Morris ME, Simpson JM, Katrak P. Randomised trial of treadmill walking with body weight support to establish walking in subacute stroke: the MOBILISE trial. *Stroke* 2010; 41:1237-42.
- Pohl M, Kreischa M, Werner C et al. Repetitive locomotor training and physiotherapy improve walking and basic activities of daily living after stroke: a single-blind, randomized multicentre trial (DEutsche GAntrainerStudie, DEGAS). *Clin Rehabil* 2007; 21:17-27.
- Moons KGM, Royston P, Vergouwe Y, Grobbee DE, Altman DG. Prognosis and prognostic research: what, why, and how? *BMJ* 2009; 338:b375.

Ciąg dalszy piśmiennictwa ze str. 22

Sprawdź swoją wiedzę

Neurologia po Dyplomie 2012; 7 (4): 58-59

- Jakie czynniki wpływają na zmniejszenie szansy na samodzielne chodzenie u pacjentów unieruchomionych z powodu udaru mózgu?
 - Młodszy wiek pacjenta
 - Obecność zaburzeń funkcji poznawczych
 - Ujemny wywiad w kierunku udaru
 - Wszystkie z powyższych
- Szansa na odzyskanie zdolności do samodzielnego chodzenia u pacjentów unieruchomionych z powodu udaru mózgu:
 - W ciągu 6 miesięcy od udaru jest podobna bez względu na to, czy pacjent leczony jest w oddziale rehabilitacyjnym, czy w ostrym oddziale szpitalnym i wynosi około 30%
 - W ciągu 6 miesięcy od udaru jest zdecydowanie mniejsza, jeżeli pacjent leczony jest w oddziale rehabilitacyjnym
 - W ciągu 6 miesięcy od udaru jest zdecydowanie mniejsza, jeżeli pacjent leczony jest w ostrym oddziale szpitalnym
 - W 6 miesięcy od udaru jest podobna bez względu na to, czy pacjent leczony jest w oddziale rehabilitacyjnym, czy w ostrym oddziale szpitalnym i wynosi około 60%
- Wieloletnie badania kliniczne o charakterze obserwacyjnym:
 - Prowadzone są u chorych leczonych interferonami beta i octanem glatirameru
 - Muszą być zawsze prowadzone w grupach równoległych z placebo
 - Są także prowadzone u chorych z neuromyelitisa optica (chorobą Devica)
 - Nie są prowadzone u chorych leczonych natalizumabem
 - Są prowadzone u chorych, u których wykonywana jest angioplastyka żył szyjnych w SM
- W metodach analizy stosowanych przy ocenie badań długoterminowych stosuje się:
 - Prospektywne staranne zbieranie danych
 - Analizę z uwzględnieniem wskaźnika skłonności
 - Analizę z uwzględnieniem wskaźnika wrażliwości
 - Analizę z uwzględnieniem wskaźnika skłonności i wrażliwości
 - Wszystkie powyżej wymienione

Sprawdź swoją wiedzę

NEUROLOGIA
PO DYPLomie

TOM 7/NR 4 LIPIEC 2012

- A. B. C. D.
- A. B. C. D.
- A. B. C. D. E.
- A. B. C. D. E.
- A. B. C. D.

- A. B. C. D.
- A. B. C. D.
- A. B. C. D.
- A. B. C. D. E.
- A. B. C. D. E.

Proszę wpisać dane albo przybić pieczęć z adresem

Imię i nazwisko

Adres

Telefon e-mail

I specjalność stopień II specjalność stopień

Wyrażam zgodę na przetwarzanie moich danych osobowych przez Medical Tribune Polska Sp. z o.o. z siedzibą w Warszawie ul. 29 Listopada 10 dla celów marketingowych, w tym dla marketingu produktów i usług innych podmiotów. Zgadzam się na otrzymywanie informacji handlowych przesyłanych środkami komunikacji elektronicznej. Podane dane nie będą udostępniane innym podmiotom (odbiorcom). Dane zostały podane dobrowolnie. Każdej osobie, której dane dotyczą przysługuje prawo dostępu do treści swoich danych i ich poprawiania.

Odpowiedzi prosimy nadsyłać do 4 września 2012 r. (decyduje data stempla pocztowego).