

Zaburzenia psychiczne u pacjentki z prawdopodobną chorobą Creutzfeldta-Jakoba

Mental disorders in a female patient with probable Creutzfeldt-Jakob disease

Marek Gronkowski¹, Bożena Śpila², Alina Nowicka³, Piotr Machała⁴, Grzegorz Przywara²

¹SPZ ZOZ, Nowa Dęba

²Klinika Psychiatryczna, Akademia Medyczna w Lublinie

³Szpital Neuropsychiatryczny w Lublinie

⁴SP ZOZ w Jarosławiu

Neurologia i Neurochirurgia Polska 2005; 39, 6: 520–523

Streszczenie

Omówiono stan wiedzy na temat choroby Creutzfeldta-Jakoba: etiologię, klasyfikację, zmiany w badaniach laboratoryjnych i badaniach dodatkowych. Położono szczególny nacisk na użyteczność stwierdzenia w płynie mózgowo-rdzeniowym obecności białka 14-3-3, które jest wykładnikiem rozpadu neuronów w ośrodkowym układzie nerwowym. Praca powstała na podstawie doniesień z piśmiennictwa polskiego i obcego, przedstawiających obecne badania dotyczące przede wszystkim diagnostyki choroby Creutzfeldta-Jakoba. Przedstawiono przypadek chorej hospitalizowanej m.in. na Oddziale Psychogeriatrycznym Szpitala Neuropsychiatrycznego w Lublinie, u której występowały objawy otępienne w postaci deficytów poznawczych oraz zaburzenia psychiczne – urojenia zazdrości i inne objawy neurologiczne uzasadniające rozpoznanie CJD.

Słowa kluczowe: choroba Creutzfeldta-Jakoba, sCJD, badania laboratoryjne.

Choroba Creutzfeldta-Jakoba (CJD) należy do grupy chorób zwyrodnieniowych układu nerwowego wywołanych przez priony. Choroby te, określane jako pasażowalne encefalopatie gąbczaste (ang. *transmissible spongiform encephalopathies*, TSE), charakteryzują się

Abstract

The paper presents an overview of the current knowledge about the etiology, classification of Creutzfeldt-Jakob disease, abnormalities in the results of the EEG, MR and laboratory examinations in patients with this disease. The diagnostic value of the CSF examination for presence of protein 14-3-3 is underlined. The article is based on both Polish and foreign literature, describing mainly the diagnostics of CJD. The case of a female patient with dementia, mental disorders and neurological symptoms in the course of probable CJD, who was hospitalized at the Psychogeriatric Department of the Neuropsychiatric Hospital in Lublin is described.

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, sCJD, laboratory tests.

odkładaniem w ośrodkowym układzie nerwowym i niektórych innych tkankach nieprawidłowej izoforny białka prionu, PrP^{Sc}. Na obraz neuropatologiczny składa się zgębczenie głębokich warstw kory i glejza włóknista.

Adres do korespondencji: dr med. Bożena Śpila, Klinika Psychiatryczna, Akademia Medyczna, ul. Głuska 1, 20-309 Lublin, e-mail: bozena.spila@am.lublin.pl

Pracę otrzymano: 7.03.2005; przyjęto do druku: 28.07.2005

U człowieka, oprócz CJD, do tej grupy chorób zalicza się chorobę Gerstmann-Sträusslera-Scheinkera (GSS), śmiertelną rodzinną bezsenność (ang. *fatal familial insomnia*, FFI) wraz z jej odmianą – śmiertelną sporadyczną bezsennością (ang. *fatal sporadic insomnia*, FSI) oraz chorobę kuru [1].

Współczesne piśmiennictwo dzieli CJD na postać sporadyczną (sCJD), rodzinną (fCJD), jatrogenną (jCJD) oraz wariant (vCJD) [1,2].

Patogeneza chorób pionowych, w tym również CJD, do tej pory nastęrcza wiele trudności badawczych także ze względu na samą definicję białka PrP^{Sc}, które w klasycznym podejściu oznacza izoformę PrP częściowo odporną na proteinazę, zaś w świetle nowych badań [3] PrP może podlegać zmianom strukturalnym związanym z chorobą, które nie nadają naturalnej odporności na proteazę. Wiadomo jednak, że nieprawidłowa izoforma białka prionu akumuluje się w komórce, prowadząc do jej zmian zwyrodnieniowych.

Choroby prionowe można także podzielić ze względu na tryb przenoszenia TSE. Piśmiennictwo wyróżnia formę infekcyjną dla vCJD (związaną z BSE), jCJD (związaną z terapią hormonem wzrostu, gonadotropiną, przeszczepami twardówki, używaniem narzędzi neurochirurgicznych), kuru (związaną z rytualnym kanibalizmem wśród plemion Fore w Papui-Nowej Gwinei), formę dziedziczną dla fCJD, FFI, GSS (związaną z mutacją genu PRNP) oraz formę sporadyczną dla sCJD, której etiologia nie jest do końca wyjaśniona [2].

Współczesne kryteria diagnostyczne sporadycznej postaci CJD opierające się na klinicznych objawach choroby pozwalają wyróżnić prawdopodobną CJD oraz możliwą CJD. Cechami wspólnymi dla takich rozpoznań mogą być mioklonie, zaburzenia widzenia lub zaburzenia mózdkowe, zaburzenia układu piramidowego lub pozapiramidowego, mutyzm akinezy, dodatni test na obecność białka 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym. By można było rozpoznać prawdopodobną CJD, obok co najmniej 2 objawów wymienionych powyżej, chory musi prezentować postępujące otępienie i typowy zapis EEG, zaś w przypadku możliwej CJD chory może nie mieć typowego EEG oraz czas trwania choroby może być dłuższy niż 2 lata.

W praktyce rozpoznanie pewnej CJD można ustalić dopiero po śmierci pacjenta, na podstawie charakterystycznego obrazu neuropatologicznego [1,4].

W sCJD swoistość i czułość charakterystycznego zapisu EEG, tj. występujące we wszystkich odprowadzeniach krótkie, rytmiczne, co 1–2 sekundy wyładowania fal ostrych, szacuje się na ok. 70%. Piśmiennic-

two wymienia kilka badań laboratoryjnych nieswoistych dla CJD, takich jak np. badanie występowania białka S-100 oraz białka MAP- τ w płynie mózgowo-rdzeniowym, lecz tylko badanie płynu mózgowo-rdzeniowego w kierunku białka 14-3-3 jest diagnostycznie przydatne. Czułość i swoistość tego badania są większe niż zapis EEG [5].

Nowe prace [6,7] potwierdzają wartość diagnostyczną obrazów rezonansu magnetycznego (RM), wykazując m.in. hiperintensywność zwojów podstawy w obrazach T2-zależnych.

Opis przypadku

Pacjentka, lat 65, zamężna, z wyższym wykształceniem, została przyjęta na Oddział Psychogeriatryczny Szpitala Neuropsychiatrycznego w Lublinie ze skierowaniem z Poradni Zdrowia Psychicznego. Pacjentka miała dwójkę dzieci, pracowała w mieszalni lakierów.

Wywiad w kierunku chorób psychicznych u członków rodziny był negatywny.

Od września 2003 r. u chorej występowały nasilające się zaburzenia równowagi. Z tego powodu w październiku 2003 r. była hospitalizowana na oddziale neurologicznym, gdzie w badaniu neurologicznym w dniu przyjęcia stwierdzono dodatnią próbę Romberga bez niedowładów nerwów czaszkowych i kończyn. Wykonano RTG klatki piersiowej, w którym stwierdzono nieznacznie powiększoną sylwetkę serca w wymiarze poziomym lewym. W RTG odcinka szyjnego kręgosłupa wykazano zachowaną wysokość trzonów, spłyconą lordozę szyjnego odcinka kręgosłupa, osteoporotyczne rozrzedzenie struktury kostnej trzonów, nieznaczne zwężenie przestrzeni międzykręgowej C6–C7 z zaostreniami na przednich krawędziach trzonów, sugerujące zmiany zwyrodnieniowe. W badaniu USG tętnic szyjnych zobrazowano wczesne zmiany miażdżycowe bez znaczenia hemodynamicznego, w postaci obustronnie niewielkiego pogrubienia i nierówności błony wewnętrznej w miejscu podziału tętnicy szyjnej wspólnej. W badaniu EEG – zapis niskonapięciowy w granicach normy. Tomografia komputerowa głowy uwidoczniała cechy zaniku, miernie szeroki układ komorowy mózgu, bez przemieszczenia oraz symetryczne zwapnienia w jądrach podkorowych. Pacjentkę w stanie ogólnym dobrym z zaleceniem przyjmowania wyciągu z miłorzębu japońskiego (3 x 1 tabl.) oraz atenololu (1 tabl. po 25 mg) wypisano do domu z rozpoznaniem: niewydolności krążenia mó-

zgowego okolicy podnamiotowej, nadciśnienia tętniczego, dyskopatii szyjnej odcinka C6/C7. Przy wypisie nie stwierdzano objawów oponowych ani ogniskowych, próba Romberga była ujemna.

Z powodu nasilających się zawrotów głowy w lutym 2004 r. chora została przyjęta na oddział otolaryngologii, chirurgii głowy i szyi, gdzie przeprowadzono diagnostykę audiologiczną. Wykonano audiogram progowy (w normie), audiometrię impedancyjną (ciśnienie i podatność obustronnie w normie); odruchy z m. strzemiączkowego były obecne. Chorej podawano: piracetam, tiaminę, pentoksyfilinę, cynaryzynę, wypisano do leczenia na oddziale neurologicznym, gdzie wykonano ponownie RTG klatki piersiowej, który zobrazował miernie szerokie cienie wnęk z obecnością drobnych induracji. Ponowna USG tętnic szyjnych i kręgowych wykazała obecność gruczolaków w lewym płacie tarczycy. Uzyskano poprawę stanu klinicznego, zalecono: simwastatynę 1/2 tabl. po 20 mg na noc, tiklopidynę 1 x 1 tabl., atenolol 1 x 1/2 tabl. po 25 mg, winpocetynę 3 x 1 tabl., moklobemid 2 x 1 tabl.

Tydzień po wypisie z oddziału neurologicznego pacjentka zgłosiła się na pierwszą wizytę do Poradni Zdrowia Psychicznego, prezentując urojenia dotyczące niewierności małżeńskiej. Ze względu na podawane przez pacjentkę nasilenie się zawrotów głowy, które chora łączyła z przyjmowaniem moklobemidu, odstawił ten lek, zalecając przyjmowanie klozapiny 25 mg na noc. Druga wizyta w PZP miała miejsce ok. 10 dni później – stwierdzano zaburzenia orientacji allopacyjnej, wypowiedzanie treści o charakterze urojeń prześladowczych dotyczących trucia pacjentki. Chorą skierowano do oddziału psychogeriatrycznego.

Przy przyjęciu do oddziału chora była spokojna, w niewielkim niepokoju manipulacyjnym, wykazywała niepełną orientację co do miejsca i czasu, potwierdzała podejrzliwość i nadmierną zazdrość o męża, konfabulowała, wypowiadała urojenia okradania, prezentowała znacznie nasilone zaburzenia równowagi oraz niespecyficzne zaburzenia wzrokowe.

Badanie neuropsychologiczne [MMSE – 16 punktów, test zegara (-, -, -), test uczenia się dziesięciu słów – przebieg krzywej uczenia się: 4,4,5,4,3,4,4,4,5,2 – pacjentka nie potrafiła nauczyć się wszystkich słów z serii; próba swobodnego odtwarzania po 30-minutowym odroczeniu – 0 elementów, próba rozpoznawania po 30-minutowym odroczeniu – 4 prawidłowe elementy, test pamięci wzrokowej Bentona oraz TMT A = 4'12 (pacjentka odmówiła wykonania części zaplanowanych zadań)], ujawniło m.in. znaczny stopień za-

burzenia przyswajania informacji słownych, znacznego stopnia zaburzenia pamięci świeżej, modalności słuchowej i wzrokowej, osłabioną pamięć dawną epizodyczną, wypełnianie luk pamięciowych konfabulacjami, w zakresie języka trudności w generowaniu pojęć, obniżoną fluencję słowną, obniżenie gotowości słowa. Badanie to wskazywało na zespół otępienny w stopniu umiarkowanym z dużą fluktuacją oraz niecharakterystycznym profilem procesów poznawczych.

W badaniu USG narządów jamy brzusznej – stan po cholecysektomii. W wykonanym zapisie EEG dominowała nieregularna czynność 5–7–8 Hz o zróżnicowanej amplitudzie od 40 do 70 μ V, przetkana niskonapięciową czynnością szybką 15–17 Hz. Reakcja blokowania nieobecna. Na tle opisanej czynności podstawowej w okolicy czołowo-skroniowej lewej pojawiały się grupy i serie fal 2–3–5 Hz do 100–120 μ V. Aktywacje: hiperwentylacja i aktywacja świetlna nie zmieniały zasadniczo obrazu EEG. W powtórzonym badaniu w odstępie tygodnia były widoczne cechy pejoryzacji i narastania zmian.

W badaniu neurologicznym stwierdzano: objawy oponowe nieobecne, obustronnie zespół mózdkowy, bez ewidentnych niedowładów, obustronnie nie udało się wywołać odruchów kolanowych i skokowych, bez objawu Babińskiego.

W trakcie hospitalizacji pacjentka wykazywała narastające cechy otępienia, zaburzeń równowagi, dołączyły się mioklonie, podwyższona ciepota ciała do 38°C. W badaniach laboratoryjnych cechy uszkodzenia wątroby (AspAT – 125 U/l, AlAT – 163 U/l, GGTP – 320 U/l, fosfataza zasadowa – 181 U/l), w analizie moczu stężenie urobilinogenu 2 mg/dl. Pozostałe badania laboratoryjne: morfologia, białko, jonogram, hormony tarczycy – bez zmian.

Zastosowano leczenie: promazyna do 50 mg/dobę, rywastygmina do 6 mg/dobę, karbamazepina do 300 mg/dobę, winpocetyna do 15mg/dobę, odstawiono klozapinę, oprócz tego stosowano: simwastatynę, tiklopidynę, atenolol, tiaminę, pentaerytrytol, potas, cefotaksym.

W kwietniu 2004 r. chorą w stanie ogólnym ciężkim przeniesiono do Kliniki Neurologii AM w Lublinie, gdzie wykonano dodatkowe badania laboratoryjne i obrazowe. W badaniu RM głowy ujawniono poszerzenie przestrzeni płynowych przymózgowych odpowiadające zaawansowanemu, uogólnionemu zanikom, zmiany o charakterze prawdopodobnie niedokrwiennym lub zwyrodnieniowym w jądrze soczewkowatym oraz głowach jąder ogoniastych o patologicznie podwyższonym sygnale zarówno w obrazach T2-zależ-

nych, jak i w sekwencji FLAIR, podwyższony sygnał także w obrębie istoty korowej płatów skroniowych i potylicznych, układ komorowy symetryczny, miernie poszerzony w następstwie zmian ischemicznych, w rejonie płata ciemieniowego drobne, punktowe ognisko o charakterze niedokrwiennym.

Poziom ceruloplazminy w surowicy wynosił 14,2 mg/dl przy normie od 9,2 do 16,4, poziom miedzi w surowicy 145 $\mu\text{g/dl}$ przy normie od 70 do 140. Płyn mózgowo-rdzeniowy morfologicznie bez zmian, badanie płynu w kierunku gruźlicy dało wynik ujemny, zaś badanie białka 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym dało wynik pozytywny. Badanie serologiczne w kierunku boreliozy oraz test WR – ujemne. Poziom miedzi w moczu 110 $\mu\text{g}/24$ godz. Posiew moczu – *Escherichia coli* w ilości $10^7/\text{ml}$. Oznaczenie poziomu HbsAg oraz anty-HCV pozwoliło wykluczyć wirusowe zapalenie wątroby typu B lub C jako przyczynę uszkodzenia wątroby.

W EEG periodyczne, obustronne zmiany napadowe w okolicy czołowo-skroniowo-potylicznej, niekiedy z przewagą po prawej stronie w postaci pojawiających się i powtarzających periodycznych wyładowań fal wolnych theta, czynność podstawowa z uogólnionym zwolnieniem średniego stopnia. W trakcie hospitalizacji stan chorej stopniowo się pogarszał, dołączyły się mioklonie, wzmożone napięcie mięśniowe, mimo intensywnej antybiotykoterapii utrzymywało się zakażenie dróg moczowych. Chorą z rozpoznaniem CJD przeniesiono na oddział psychogeriatryczny, gdzie została poddana opiece paliatywnej i po krótkim czasie zmarła.

Podsumowanie

Omówiony przypadek wskazuje na różnorodność objawów psychopatologicznych powiązanych z różnymi stopniami zaawansowania CJD. Początek choroby wystąpił u pacjentki w wieku 64 lat, objawy narastały stopniowo, początkowo przyjmując formę zaburzeń równowagi. Do początku choroby pacjentka funkcjonowała bardzo dobrze – była kobietą energiczną, wykonującą wszystkie codzienne czynności, włączając w to prowadzenie samochodu. Do PZP trafiła ze względu na urojenia niewierności dotyczące męża. Po niedługim czasie zaczęła wykazywać objawy narastającego otępienia poprzedzone urojeniami prześladowczymi. Od momentu pierwszej hospitalizacji na oddziale neurologicznym do zgonu pacjentki upłynęło 10 mies., zaś od pierwszej wizyty w Poradni Zdrowia Psychicznego do śmierci pacjentki 5 mies.

Czas trwania choroby, postępujące otępienie, typowy zapis EEG, dołączenie się mioklonii, zaburzenia mózdkowe pozwalają na rozpoznanie prawdopodobnej CJD. Dodatkowo za tym rozpoznaniem przemawia dodatni wynik na obecność białka 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym.

W piśmiennictwie [1] można się natknąć na przesłanki sugerujące wprowadzenie terminu *CJD poparta badaniami laboratoryjnymi* (ang. *laboratory-supported CJD*) na określenie klinicznie prawdopodobnego rozpoznania CJD z obecnością białka 14-3-3 w płynie mózgowo-rdzeniowym.

Piśmiennictwo

1. Liberski P.P. Choroba Creutzfeldta-Jakoba i inne choroby wywołane przez priony – pasażowalne encefalopatie gąbczaste człowieka. Wyd. 1. *Czelej*, Lublin 2003.
2. Aguzzi A., Heikenwalder M., Miele G. Progress and problems in the biology, diagnostics, and therapeutics of prion diseases. *J Clin Invest* 2004; 114: 153-160.
3. Safar J.G., Scott M., Monaghan J. i wsp. Measuring prions causing bovine spongiform encephalopathy or chronic wasting disease by immunoassays and transgenic mice. *Nat Biotechnol* 2002; 20: 1147-1150.
4. Kulczycki J. Diagnostics of classic forms of Creutzfeldt-Jakob disease and variant CJD. *Neurologia i Psychiatria* 2004; 4: 194-197.
5. Zerr I., Pocchiari M., Collins S. i wsp. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000; 55: 811-815.
6. Schroter A., Zerr I., Henkel K. i wsp. Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2000; 57: 1751-1757.
7. Meissner B., Kortner K., Bartl M. i wsp. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: magnetic resonance imaging and clinical findings. *Neurology* 2004; 63: 450-456.