

NOVÁ VARIANTA CREUTZFELDT-JAKOBOVY NEMOCI

MUDr. Jan Mareš, Prof. MUDr. Karel Urbánek, CSc., MUDr. Roman Herzig, Ph.D.

Neurologická klinika FN a LF UP Olomouc

V přehledném sdělení je popsána nová varianta Creutzfeldt-Jakobovy nemoci (nvCJD – new variant Creutzfeldt-Jakob disease), patřící do skupiny transmisivních spongiformních encefalopatií. Je považována za lidskou variantu BSE (bovine spongiform encephalopathy, „nemoci šílených krav“). Obě tato onemocnění patří do skupiny chorob způsobených prionovou infekcí. Je podána charakteristika jednotlivých prionových onemocnění.

Klíčová slova: Creutzfeldt-Jakobova nemoc, nová varianta Creutzfeldt-Jakobovy nemoci, BSE – bovine spongiform encephalopathy, scrapie, kuru, prion, prionové infekce.

1. Úvod

Nová varianta Creutzfeldt-Jakobovy nemoci (nvCJD – new variant Creutzfeldt-Jakob disease) je sporadicky se vyskytující, smrtelné neurodegenerativní onemocnění. Je klasifikována jako transmisivní spongiformní encefalopatie (transmissible spongiform encephalopathy – TSE). Toto nové onemocnění vzniklo s největší pravděpodobností přenosem původce BSE (bovine spongiform encephalopathy, „nemoci šílených krav“) z hovězího dobytka na člověka potravou. Ve Velké Británii takto od roku 1986 BSE onemocnělo zhruba 180 000 zvířat. Lidská forma této choroby (nvCJD) způsobila jen ve Velké Británii dosud smrt devadesáti lidí. Lék proti ní zatím neexistuje. U lidí je její průběh podstatně pomalejší, vždy však končí smrtí.

2. Historie prionových onemocnění

Obdobnou symptomatiku jako BSE u hovězího dobytka má nemoc scrapie (klusavka), která je známa u ovcí od 18. století (5). Skrze přikrmování nedostatečně tepelně zpracovanou masokostní moučkou uhynulých ovcí nemocných klusavkou, pak překročil pravděpodobně původce nákazy hranice druhu na hovězí dobytek. Další zvažovanou možností je rozšíření BSE sporadicky vzniklé, a to opět cestou masokostní moučky.

Na konci roku 1984 bylo poprvé zaznamenáno onemocnění BSE v západním Sussexu v Anglii (2). Později se začaly objevovat další případy – zvířata byla agresivní, trpěla poruchami koordinace těla a umírala v krátké době. U uhynulých krav bylo v jejich mozku nalezeno masové zničení nervových buněk.

V roce 1982 byl objeven původce nemoci – **prion**. Objevitel prionů, Stanley B. Prusiner, obdržel v roce 1997 za teorii o prionových onemocněních Nobelovu cenu.

V roce 1988 zakázala britská vláda používání masokostní moučky pro krmení dobytka, výrobci však začali tento produkt vyvážet do jiných evropských zemí. Údajně byl určen k výkrmu prasat a drůbeže, ale např. ve Francii i dalších zemích se používal i pro přikrmování skotu, který se takto nakazil. Teprve poté, co se i ve Francii objevila nemoc BSE, bylo zde používání této masokostní moučky zakázáno, krátce nato učinilo stejné rozhodnutí Německo.

V roce 1995 zemřel na nvCJD první pacient (10). V roce 1996 oznámil britský ministr zdravotnictví novou formu onemocnění mozku. Evropská unie (EU) vydala zákaz exportu britského hovězího masa.

Do roku 2000 zemřelo na nvCJD 84 osob v Anglii a pět ve Francii. V Německu byl ohlášen první případ onemocnění hovězího dobytka na BSE. EU vytvořila seznam zemí, v nichž je riziko nákazy krajně nepravděpodobné, kam patřily např. Argentina, Chile, Norsko, Austrálie a Nový Zéland. Dále schválila opatření proti přenosu BSE s účinností od 1. 10. 2000, ve kterém uložila členským zemím povinnost odstraňování tzv. specifického rizikového materiálu jatečně opracovaných těl skotu, ovcí a koz – Opatření EU proti přenosu BSE (Entfernung wird zur Pflicht), Fleischwirtschaft, 80, 2000, č. 8, s. 16.

V roce 2001 bylo v Německu vydáno nařízení na provádění povinných testů na BSE pro dobytek starší 24 měsíců, uhynulý na tuto chorobu (3). Od 1. 6. 2001 platí nařízení v celé EU (tabulka 1).

Kromě uvedených zemí jsou ojedinělé případy BSE hlášeny z Belgie, Dánska, Lichnštejska, Lucemburska, Nizozemska, Španělska, Itálie, České republiky a Slovenské republiky, ale také z Ománu, Kanady a z Falklandských ostrovů. Onemocnění se dosud nevyskytlo na jihoamerickém kontinentu.

3. Etiologie onemocnění BSE a nvCJD

BSE i její lidskou podobu – nvCJD – způsobují priony (PrP – prion protein) – specifické, netypicky zformované proteiny (11). Pokud se prion dostane do kontaktu s normálním proteinem v mozku, nezničí ho, ale zatím z nejištěných důvodů protein začne napodobovat prion a formovat se podle něj. U BSE nebo nvCJD se postupně některé proteiny v mozku změní na priony, a mozek se mění v houbovitou hmotu. Není dosud známo, proč organismus nemůže priony na rozdíl od běžných proteinů štěpit.

Tabulka 1. Současný stav v zemích, kde byla hlášena BSE a nvCJD (údaje k 22. 2. 2001) (15)

Země	Velká Británie	Francie	Irsko	Portugalsko	Německo	Švýcarsko
počet kusů hovězího dobytka (mil.)	11	20	6,7	1,3	14,5	1,6
počet kusů dosud nemocných BSE	182000	247	600	502	35	367
počet lidí zemřelých na nvCJD	92	5	1	0	0	0

Je-li prion nemoci BSE naočkován myším, po hodině už je těžko zjistitelný a po čtyřicetihodinových ho nelze zjistit vůbec (6). Myš se jeví být zcela zdravá. Priony se znovu objevují zhruba po týdně, ovšem není dosud známo, odkud se vrací ani kde se v mezidobí skryly.

Priony jsou těžko zničitelné, neboť je nelze všechny zlikvidovat ani při teplotě vyšší než 135 °C. Dokonce se některé priony udržely i v masě, které bylo po celou hodinu vystaveno teplotě 360 °C. Priony zůstávají i po třech letech na místě zetlelých těl krav.

Do lidského těla se priony dostanou pravděpodobně nakaženou potravou, tedy trávicím traktem. Po síti nervových buněk pak putují do mozku. V těle se však nemnoží tak rychle jako viry či bakterie, proto na svou přítomnost nemusí upozornit. Prionová nákaza se nemusí projevit léta. Odhaduje se, že priony mohou být v klidu i 40 let.

Při bližším zkoumání prionů Prusiner a další zjistili, že existují dva druhy prionů (12). První druh byl označen jako Pr^{PC} (celulární), který se běžně vyskytuje u všech savčích druhů a nevykazuje žádné známky infekciozity. Jeho funkce v organismu je dosud neznámá. Pr^{Sc} (scrapie) se liší od Pr^{PC} odlišným konformačním uspořádáním. Sekvence aminokyselin v řetězci Pr^{PC} a Pr^{Sc} je stejná. Pr^{Sc} vzniká z Pr^{PC} posttranslačními procesy (17). Při přeměně Pr^{PC} na Pr^{Sc} se předpokládá možnost spontánní konverze PrP nebo somatické mutace, kdy vzniká Pr^{Sc}, tento se následně naváže na Pr^{PC} a dosud neznámým způsobem jej přemění na Pr^{Sc}. (Vznik Pr^{Sc} ovšem nemusí být podmíněn pouze přítomností mutace PrP genu, ale například také infekcí – u nvCJD). Dochází tak k řetězovité reakci („dominový účinek“). Priony se nahromadí v mimobuněčném prostoru, kde se shlukují v masu (vytvoří tzv. amyloidní plaky). Krátký průběh nemoci s dlouhou inkubační dobou svědčí o tom, že se priony tvoří exponenciální řadou. Konverze Pr^{PC} na Pr^{Sc}, která se považuje za klíčovou patogenetickou událost ve vývoji prionových nemocí, pravděpodobně probíhá na buněčném povrchu nebo po proběhlé endocytóze. Předpokládá se, že různé typy odlišného prostorového uspořádání a glykosylace jsou podkladem existence různých prionových „kmenů“, resp. typů (17).

Lidský prionový gen je na krátkém raménku chromozomu 20. Sestává ze dvou exonů a jednoho intronu. Kódující oblast se objevuje v oblasti exonu 2, kde se zjišťují bodové mutace a inserce v rodinách postižených dědičnými prionovými nemocemi. Mutace P102L je nejčastější příčinou GSS. Mutace D178N-CJN/FFI Valin kódovaný kodonem 129 mutované alely D178N se vyskytuje u familiární CJD. Metionin kódovaný kodonem 129 společně s mutací D178N je příčinou FFI. E200K je v rámci dědičných lidských prionových chorob nejrozšířenější mutace, klinicky i neuropatologicky se velmi podobá CJD. Patogeneticky klíčový je polymorfismus v oblasti kodonu 129, kde sekvence ATG kóduje metionin a sekvence GIT valin. V souborech s CJD je v porovnání se zdravou populací daleko vyšší výskyt homozygotů pro metionin. Jimi jsou i všichni dosud zjištění pacienti s nvCJD (17).

4. Onemocnění způsobená priony

Všechny choroby vyvolané priony mají velmi dlouhou inkubační dobu (měsíce, roky, několik desetiletí) a pomalý, nezvratný průběh. Všem jsou společné histopatologické projevy degenerace ústředních neuronů a houbovitě změny mozku, které je doprovázejí. U lidí funkční poruchy nakonec ústí v demenci.

V současné době jsou známy tyto těžké infekční choroby, které priony vyvolávají u lidí: v roce 1957 byla popsána nemoc **kuru**, postihující výlučně kanibaly kmene Fore na Papui-Nové Guineji, kteří jedli při rituálním pohřbívání mozek zemřelého. Po objevu nemoci byly tyto praktiky ukončeny a kuru byla fakticky vymýcena (14). Nemoc začíná třesem (kuru = v místním jazyce třes), dále nastávají poruchy koordinace a řeči, ataxie, dysfagie. Po třech až devíti měsících nastává smrt z kachexie. Morfologicky je kromě výrazné atrofie pozoruhodný výskyt četných argyrofilních amyloidních plak zejména v mozečkové kůře. Výrazná je i glióza a rudimentární perivaskulární kulatobuněčná reakce.

Naproti tomu **Creutzfeldt-Jakobova nemoc (CJD)** se vyskytuje sporadicky (v poměru 1:1 000 000) celosvětově (13). Postihuje především starší osoby kolem pětadesáti let, které mají dědičnou predispozici – mutovaný gen. Z 10–15 % je hereditárního původu (asi 30 subtypů s různou mutací), kdy prionová infekce vede u postiženého ke změně genotypu a dále se již nemoc přenáší v rodině vrozeně. Iatrogenní CJD (v méně než v 5 % případů) vzniká především při transplantaci rohovky, implantaci dury mater, kontaminací chirurgických nástrojů a injekcí růstového hormonu. Sporadická CJD se vyskytuje v 85 % případů (asi 1:1 000 000 obyvatel/rok). Nastává změna v chování, pokles intelektu, třes, který se stupňuje (např. světlem), brzy dochází k demenci a svalovým atrofiím.

Gerstmann Sträussler-Scheinkerova choroba (GSS) je autosomálně dominantně dědičná forma demence (1), vyskytuje se u osob s vrozenými predispozicemi a je svým průběhem podobná roztroušené mozkomíšní skleróze (manifestuje se ataxií a dalšími příznaky poškození mozku). Někteří autoři považují GSS za možnou variantu Creutzfeldt-Jakobovy nemoci (4).

Fatální familiární insomnie (FFI) byla jako další z řady lidských onemocnění způsobených priony popsána v roce 1986. Je pouze hereditárního původu. Vyskytuje se v poměru 1:1 000 000 a postihuje pacienty převážně ve středním věku života.

U zvířat způsobují priony kromě zmiňované BSE **scrapie (klusavku)** ovcí a koz, která je rozšířena po celém světě mimo Austrálii. Scrapie se zatím považovala za nepřenositelnou na člověka. Na Slovensku však bylo na Oravě, hustě pokrytém regionu s chovem ovcí, diagnostikováno od roku 1976 celkem 22 případů fatální demence. Za poslední tři roky se objevilo 12 nových případů. Další 19 případů bylo zaznamenáno v Lučenci asi o 80 km jižněji. Náhlý výskyt na Slovensku byl identifikován jako CJD. Zabíjí do sedmi měsíců od manifestace choroby. Co hlavně znepokojuje přední světové odborníky je fakt, že toto onemocnění může být výsledkem přenosu scrapie na člověka (8).

Ale ani další druhy zvířat nejsou prionových infekcí ušetřeny – jsou například známy **chronic wasting disease (CWD)** postihující vysokou zvěř (los, jelen), **transmisivní encefalopatie norků (transmissible mink encephalopathy – TME)**, **felinní spongiformní encefalopatie** postihující kočky domácí, ale například i pumy a levharty a **scrapie-like disease** u antilop (7).

5. Nová varianta Creutzfeldt-Jakobovy nemoci (nvCJD)

5.1. Historie

Nová varianta Creutzfeldt-Jakobovy nemoci byla poprvé popsána ve Velké Británii. Tyto případy, z nichž přinejmenším 10 bylo popsáno v letech 1994–1995, se objevovaly u osob mladších 40 let a byly popsány na základě klinických příznaků a neurohistopatologického obrazu. Ve studii, zpracovávající mimo jiné 35 případů úmrtí na nvCJD do roku 1998 ve Velké Británii se uvádí, že střední věk pacientů, zemřelých na toto onemocnění, byl 29 let (z toho 15 mužů a 20 žen (15)) (graf 1).

Z celkového počtu 73 pacientů s možným onemocněním nvCJD (v letech 1996–1998) již zemřelo zmíněných 35 pacientů. U některých pacientů však bylo prokázáno jiné neuropatologické onemocnění: periferní neuropatie (dva případy), Alzheimerova nemoc (1), deficit vitamínu B₁₂ (1), cerebrovaskulární onemocnění (1), Wilsonova choroba (1), možná encefalitida lethargica (1), kortikostriatonigrální degenerace (1), cerebrální vaskulitida (jeden případ), u dvou pacientů bylo jiné onemocnění diagnostikováno mozkovou biopsií, u 13 postmortem nekropsií; u některých pacientů došlo ke stabilizaci či zlepšení stavu nebo uzdravení. Na základě klinických příznaků byla stanovena diagnostická kritéria pro nvCJD a následně zpětně vyhodnoceno 33 pacientů s patologicky prokázanou nvCJD – sedm případů bylo uzavřeno jako definitivní nvCJD (z nichž předtím pět případů bylo mozkovou biopsií prokázáno jako pravděpodobná), 15 případů uzavřeno jako pravděpodobná, 10 jako možná a jeden jako nejistá.

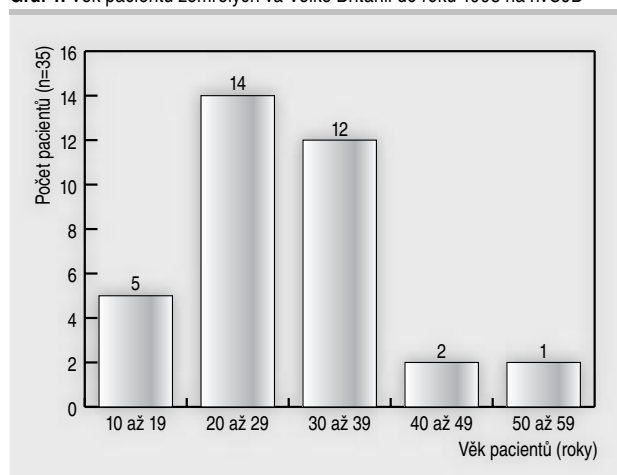
5.2. Diagnostika prionových chorob

Diagnostika lidských prionových chorob je založena na neurohistologickém vyšetření doplněném imunohistochemickými metodami a metodou westernblot, které ověřují přítomnost prionů ve tkáni. Ke klasickým změnám při prionových onemocněních patří spongiformní dystrofie, numerická atrofie neuronů a glióza. Spongiformní dystrofii charakterizují vakuoly v neuropilu, jejichž průměr je 2–20 m. Objevují se ložiskově, je nutné odlišit je od artefaktů a od vakuol, které se objevují v horních korových vrstvách při různých příčinách korové atrofie. Příznačné je, že priony ve tkáni nevyvolávají zánětlivou odpověď, což byl jeden z důvodů dlouhého tápání při objasňování povahy této nemoci.

5.3. Neuropatologický průkaz nvCJD

Nález při nvCJD je charakterizován velkým počtem plak v kůře mozku i mozečku, shluky malých plak v imunohistochemickém obraze, amorfními pericelulárními

Graf 1. Věk pacientů zemřelých ve Velké Británii do roku 1998 na nvCJD



a perivaskulárními kupenými PrP, těžkými spongiformními změnami a perineuronálními a axonálními kupenými PrP v neostriatu, výraznou astrocytózou a numerickou atrofií neuronů v zadních talamických jádrech a mezencefalu, perineuronálními a retikulárními kupenými PrP v šedé hmotě kmene a spinální míchy. Kromě toho odlišuje nvCJD od CJD i analýza westernblotu (17).

Zvláště při delším průběhu onemocnění může být pozorováno vrstvení amyloidu, který představuje komplex z bílkovin a cukrů (protein-polysacharidový komplex). V mozkové tkáni se mimo to vyskytuje charakteristická bílkovina (protein). Je to PrP^{Sc} (prion-protein scrapie specifický). PrP^{Sc} vniká jako infekční agens do zdravého těla a tam stimuluje další tvorbu PrP^{Sc}. Definitivní diagnostiku umožňuje průkaz specifického kmene a vazba k polymorfismu kodonu 129 PrP genu.

5.4. Klinické příznaky

Varianta CJD bývá často zaměňována s Creutzfeldt-Jakobovou nemocí, ovšem nvCJD postihuje převážně mladé osoby. U člověka se v prvním stadiu začíná nvCJD projevovat psychickými změnami – depresemi a příznaky připomínajícími schizofrenní psychózy. Běžné jsou prudké výbuchy zlosti, záchvaty křiku, rozbíjení věcí. Zhruba v polovině případů pozorovali pacienti lepkavost kůže. Následuje nejistá chůze a nezvladatelné pohyby. Pacient postupně přestává ovládat pohybové ústrojí, až se nakonec stává zcela nehybným a neschopným řeči. V posledních stádiích většinou nikoho nepoznává a jeho stav připomíná demenci (16) (tabulka 2).

6. Prevence a léčba BSE a nvCJD

Předpokládá se, že největší riziko nakažení BSE bylo v letech 1988 až 1999. Po zvláště intenzivních opatřeních od konce roku 2000 lze zatím riziko infekce hodnotit jako nízké. Od roku 1998 existuje test na BSE (15), který je však možno provádět jen na mrtvých zvířatech – z odejmuté mozkové tkáně. Negativní test však nezaručuje sto procentní spolehlivost, tedy to, že je zvíře skutečně zdravé, protože dosavadní testy infekci neprokáží zejména

u mladších zvířat. Chybné výsledky mohou ovšem testy ukázat i u starších zvířat, u nichž se choroba ještě dostatečně nevyvinula.

Terapie obou typů onemocnění – zvířecího i lidského – není vzhledem k řadě nejasností jak ve způsobu prionové nákazy, tak ve vlastním principu množení infekčních prionů známá – možné způsoby léčby se dosud pohybují na experimentální úrovni. V poslední době se objevují zprávy o možnosti terapie použitím malých molekul ke stabilizaci α -struktury a zabránění jejího „poskládání“ do β -struktury, která představuje patologickou strukturu prionu (označovanou jako prion protein scrapie). Ta zřejmě brání funkci buňky, vede k jejímu zániku a vytváří podobně jako u jiných degenerativních onemocnění jiné látky. Agregace β -forem vede k vytvoření plaky. S pozitivními výsledky je zkoušen (9) efekt tricyklických derivátů akridinu a fenothiazinu na tkáňových kulturách infikovaných priony. K dalším způsobům experimentální terapie patří provedení sympatektomie, které vede k prodloužení inkubační doby (sympatický systém je zřejmě důležitou, ne však jedinou cestou, kterou se priony dostanou z lymforetikulární tkáně do CNS), dále ovlivnění komplementového systému, které může vést ke zvýšení odolnosti organismu proti prionům (při vstupu prionů do orga-

Tabulka 2. Diagnostická kritéria pro nvCJD (15)

I.	A. Progresivní neuropsychiatrické potíže
	B. Trvání onemocnění déle než šest měsíců
	C. Rutinní vyšetření nenásvědčující alternativní diagnóze
	D. Anamnesticky nezjištěná iatrogenní příčina
II.	A. Časně psychiatrické symptomy – deprese, úzkost, apatie, deziluze
	B. Abnormální senzitivní vjemy (dysestézie, různé druhy bolestí)
	C. Ataxie
	D. Myoklonus nebo chorea a dystonie
	E. Demence
III.	A. EEG nevykazuje typické nálezy pro CJD
	B. Oboustranná hypersignální ložiska v pulvinar talamu na MRI mozku
Diagnóza:	
Definitivní: IA a neuropatologický průkaz nvCJD	
Pravděpodobná: I, IID/E, IIIA, IIIB	
Možná: I, IID/E, IIIA	

nizmu sehrávají roli B-lymfocyty), či aplikace látek prostupujících hemato-encefalickou bariéru (antimalarikum quinacrin – mepacrin – v experimentu 10× účinnější než antipsychotikum chlorpromazin).

Literatura, odkazy

1. Bednář B a kol. Patologie III. Praha: Avicenum 1984.
2. Bovine spongiform encephalopathy (BSE). Fact Sheet No 113; December 2000. (<http://www.who.int/emc/disease/bse>)
3. BSE (Bovine Spongiforme Encephalopathie), Rinderwahn. A Med-World AG 2001.
4. Classen M, Diehl V, Kochsiek K. Innere Medizin. München: Urban und Schwarzenberg 1991.
5. Havlík J a kol. Infektologie. Praha: Avicenum 1990.
6. Keil R. Stanou se z nás povinně vegetariáni? materiály časopisu Vesmír, 1996; 75: 10, 1996: 75: 12. (<http://volny.cz/urban.t/sem.htm>)
7. Koďoušek R. K problematice prionových nemocí (Creutzfeldt-Jakobova nemoc, scrapie u ovci a bovinní spongiformní encefalopatie). Čes a Slov Neurol. Neurochir 1998; 61/94(3): 151–157.
8. Kochův institut se obává nemoci BSE i u ovci. ČTK; 2000.
9. Korth C, May BC, Cohen FE, Prusiner SB. Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion disease. Proc Natl Acad Sci USA 2001; 98(17): 9836–9841.

10. Nathanson N, Wilesmith J, Griot C. Bovine spongiform encephalopathy (BSE): causes and consequences of a common source epidemic. Am J Epidemiol 1997; 145(11): 959–969.
11. Nemoc šílených krav. WWWservis/16.4.1999/s. 10/Medicina 4/IV, http://www.zdrava-rodina.cz/med/med499/med499_50.htm
12. Prusiner SB. Molecular biology of prion diseases. Science 1991; 252: 1515–1522.
13. Tichý J a kol. Neurologie. Praha: Karolinum 1997.
14. Urbánek K. Skriptum speciální neurologie. Olomouc: Vydavatelství UP 1992.
15. Variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD). Fact Sheet No 180; WHO/OMS, December 2000, <http://www.who.int/emc-documents/surveillance/docs/whocdsesr992.html/05Creutzfeldt.Jakob.htm>
16. Will RG, Zeidler M, Stewart, GE, Macleod MA, Ironside JW, Cousens SN, Mackenzie J, Estibeiro K, Green, AJE, Knight RSG. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 2000; 47(5): 575–582.
17. Koukolík F, Matěj R. Lidské prionové nemoci. Psychiatrie 2002; 3. (<http://www.tigis.cz/PSYCHIAT/PSYCH302>)

Sekce pro diagnostiku a léčbu bolestí hlavy při ČNS a Společnost pro studium a léčbu bolesti pořádá

II. SYMPOZIUM O LÉČBĚ BOLESTI

25. a 26. dubna 2003 – Kongresové centrum hotelu Voroněž, Brno

Hlavní témata: Žena a migréna, Tenzní a psychogenně podmíněné bolesti hlavy, Neuropatická bolest, Psychologická problematika chronické bolesti, Varia

Kongresový poplatek: 500 Kč (Pro slovenské účastníky platba na místě)

Organizační výbor: prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc., prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc., MUDr. Jiří Mastík, Ing. Pavel Daniel, Yveta Břenková

Kontakt: Yveta Břenková, 1. neurologická klinika LF MU, ve FN u sv. Anny, Brno, e-mail: brenkova@fnusa.cz, tel/fax: 543 18 26 24