

Sjældnen form for Creutzfeldt-Jakobs sygdom

Saad Al-Hamdany & Ida Elisabeth Holm

KASUISTIK

Århus Universitets-
hospital, Aalborg
Sygehus, Neurologisk
Afdeling og Patologisk
Institut

Creutzfeldt-Jakobs sygdom (CJD) er en sjælden neurodegenerativ sygdom, der hører til prionsygdommene. Incidensen er ca. 1/1.000.000. Prionsygdomme er karakteriseret ved akkumulation af en abnorm isoform af prionprotein (PrP) i hjernen (**Figur 1**) [1]. Den abnorme isoform (PrPsc) afviger fra den normale isoform (PrPc) med hensyn til kemiske og strukturelle egenskaber. PrPc er et glykoprotein, som findes i normale celler hos dyr og mennesker, og genet, der koder for PrPc – *PRNP* – er lokaliseret på den korte arm af kromosom 20. PrPc og PrPsc varierer med hensyn til konformation, idet PrPc hovedsageligt findes som *alfahelix*-form, mens en stor del af PrPsc har *beta-sheet*-form. PrPsc indu-

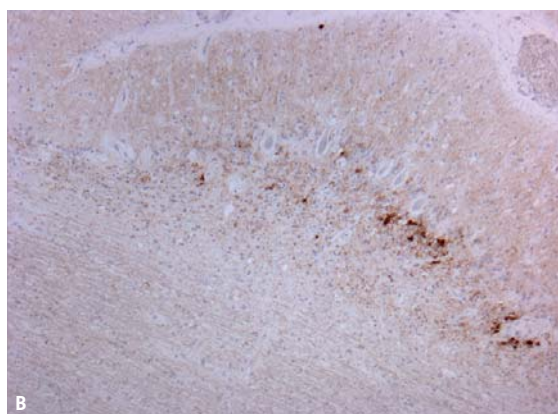
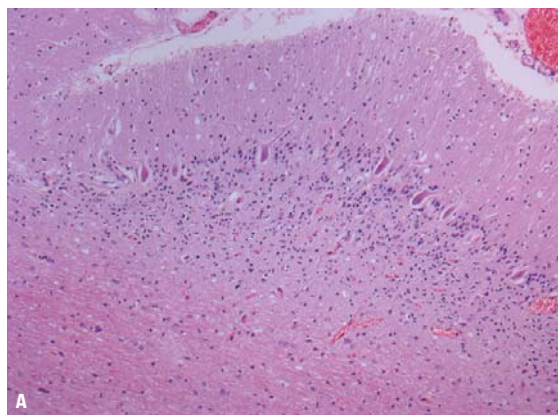
cerer transformation af PrPc til PrPsc, som atter inducerer transformation af PrPc til PrPsc. Der opstår en kaskadeeffekt med dannelse af mere og mere PrPsc, som danner dårligt opløselige aggregater i cellerne, hvilket resulterer i cellulær dysfunktion og celledød [2].

De neuropatologiske forandringer ved prionsygdomme er spongiforme forandringer i den grå substans, neurontab og gliose, samt i visse tilfælde ophobning af amyloid [3]. Prionsygdomme er biologisk set enestående, idet sygdomsprocessen kan initieres gennem mutation i *PRNP*, infektion (inokulation eller fødeindtagelse) eller gennem sporadisk generation af PrPsc, og prionsygdomme inddeles i fire undertyper: familiær-, iatrogen-, variant- og sporadisk type [1].

For hver af disse undertyper ses variation i den kliniske og patologiske fænotype afhængigt af en naturligt forekommende polymorfi i priongenets codon 129 og forskelle i molekylvægt og glykosylering af PrPsc [1, 4, 5]. Vi præsenterer her en sygehistorie, som illustrerer en af de mindre hyppigt forekommende fænotyper ved sporadisk CJD.

FIGUR 1

Hæmatoxylin-eosin- (A) og prionproteinfarvninger (B) af histologiske snit fra cerebellum. Der ses neurontab, spongiose og akkumulation af prionprotein. $\times 100$.



SYGEHISTORIE

En 58-årig mand med kendt alkoholmisbrug blev indlagt på grund af gangbesvær, balanceproblemer og tågesyn, der havde varet en måned. Neurologisk undersøgelse viste sakkaderende øjenbevægelser og ataksi ved finger-næse-forsøg (FNF) og knæ-hælforsøg (KHF). Gangen var bredsporet ataktisk med trunkal ataksi og postural tremor. Magnetisk resonans-skanning af cerebrum viste let generaliseret atrofi. Efter halvanden måned sås tiltagende ataksi og gangbesvær, foruden dysartri og demens med *mini mental state examination* på 15 samt vægttab på 20 kg på tre måneder. Der tilkom myoklonier, hvilket gav mistanke om CJD. Elektroencefalogram (EEG) viste lavfrekvent aktivitet uden trifasede potentialer. I spinalvæsken påvistes protein 14-3-3. Patienten sløjede hurtigt af og døde. Neuropatologisk undersøgelse viste en let atrofisk hjerne med en vægt på 1.250 g. Atrofien var mest udtalt i cerebellum, mens der kun var let diffus kortikal cerebral atrofi og normal fylde af basalganglier og ventrikelsystem. Mikroskopisk undersøgelse viste spongiose, neurontab og reaktiv gliose, mest udtalt i cerebel-



TABEL 1

Det kliniske og det patologiske udtryk af sporadisk Creutzfeldt-Jakobs sygdom, afhængigt af om codon 129 i *PRNP*-genet koder for methionin eller valin, og afhængigt af molekylvægten af uglykosyleret PrPsc undersøgt ved *Western blotting* (type 1 ~ 21 kDa, type 2 ~ 19 kDa). Kilder: Modificeret fra [4] og [5].

PrPsc-type	Codon 129 i PRNP					
	MM		MV		VV	
	type 1	type 2	type 1	type 2	type 1	type 2
Klinik	Klassisk CJD	Talamisk variant	Klassisk CJD	Kuruplaquevariant	Langsomt progredierende	Ataktisk variant
% af sCJD	57	7	6	14	2	14
Debutalder, år	66	52	73	65	53	66
Varighed, mdr.	3	17	5	11	10	6
Protein 14-3-3-forekomst i cerebrospinalvæske, %	85	100	100	100	100	100
EEG-PSWC-forekomst, %	67	0	0	18	0	10
Spongiosefordeling i centralnervesystemet	Cortex cerebri, cerebellum	Cortex cerebri, entorinal cortex	Cortex cerebri, cerebellum	Entorinal cortex, striatum, thalamus, hippocampus	Cortex cerebri, entorinal cortex, striatum	Cerebellum, striatum, thalamus, hippocampus
PrPsc-farvning (immunhistokemi)	Synaptisk, perivakuolær	Perivakuolær	Synaptisk, perivakuolær	Kuruplaques, synaptisk	Synaptisk	Synaptisk, perineuronal, plaquelignende

CJD = Creutzfeldt-Jakobs sygdom; EEG = elektroencefalogram; M = methionin; PrPsc = den abnorme isoform af prionprotein i hjernen; PSWC = *periodic sharp wave complexes*; sCJD = sporadisk Creutzfeldt-Jakobs sygdom; V = valin.

lum, efterfulgt af basalganglier, hjernestamme og cortex cerebri. Farvning for prionprotein viste positiv reaktion af synaptisk type i områderne med spongiose. Der var ingen plaques af kuru-type, amyloidaflejringer, eller *periodic acid Schiff* (PAS)-positive aflejringer, ligesom der ikke var tegn på andre neurodegenerative eller alkoholbetingede forandringer. Der blev ikke foretaget typebestemmelse af PrPsc ved *Western blotting* i herværende tilfælde, men i stedet molekylærgenetisk undersøgelse af DNA isoleret fra paraffinsnit fra hjernen. Der var ingen mutationer i *PRNP*-genet, men homozygoti i codon 129 for valin. Diagnosen sporadisk CJD af ataktisk type blev herefter stillet.

DISKUSSION

Sporadisk CJD udgør 85% af prionsygdømmene, og de resterende tilfælde fordeler sig med 10% på familiære og 5% på iatrogene tilfælde, mens antallet af variant CJD tilfælde på globalt niveau er under 200. I Tabel 1 er anført det kliniske og patologiske udtryk af sporadisk CJD, afhængigt af om codon 129 i *PRNP* koder for methionin (M) eller valin (V) og molekylvægten af uglykosyleret PrPsc undersøgt ved *Western blotting* (type 1 ~ 21 kDa og type 2 ~ 19 kDa). Patienten i herværende kasuistik havde progredierende neurologiske symptomer, initialt cerebellare og visuelle symptomer og senere demens og myoklonus. Diagnosen blev bestyrket ved fund af protein 14-3-3 i cerebrospinalvæske. Denne test har varierende sensitivitet ved de forskellige undertyper, men er oftest positiv ved sporadisk CJD af ataktisk

type [4]. De for CJD karakteristiske EEG-forandringer, *periodic sharp wave complexes* (PSWC), var ikke til stede, hvilket jævnlige er tilfældet ved sporadisk CJD af ataktisk type [4]. Neuropatologisk undersøgelse viste spongiforme forandringer med forekomst af PrPsc, primært i cerebellum. Ved cerebellar lokalisering af de patologiske forandringer er differentialdiagnosen Gerstmann-Sträussler-Scheinkers sygdom en af de familiære prionsygdomme, som tillige er karakteriseret ved forekomst af amyloide plaques [3, 5]. Sygehistorien illustrerer det kliniske billede og de patologiske forandringer ved sporadisk CJD af ataktisk type.

KORRESPONDANCE: Ida Elisabeth Holm, Patologisk Institut, Århus Universitetshospital, Aalborg Sygehus, 9000 Aalborg. E-mail: idaholm@dadlnet.dk.

ANTAGET: 15. januar 2010

FØRST PÅ NETTET: 5. april 2010

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. 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.
2. Prusiner SB. Prions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:13363-83.
3. Budka H. Histopathology and immunohistochemistry of human transmissible spongiform encephalopathies (TSEs). *Arch Virol* 2000;16:135-42.
4. Stoock K, Hess K, Amsler L et al. Heightened incidence of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease is associated with a shift in clinicopathological profiles. *J Neurol* 2008;255:1464-72.
5. Ironside JW, Ritchie DL, Head MW. Phenotypic variability in human prion diseases. *Neuropat Appl Neurobio* 2005;31:565-79.