VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Medicina

VU MF Klinikinės medicinos institutas, Neurologijos ir neurochirurgijos klinika

Samanta Vaitkutė, VI kursas, 5 grupė

VIENTISŲJŲ STUDIJŲ MAGISTRO BAIGIAMASIS DARBAS

Retos demenciją sukeliančios priežastys

Rare Causes of Dementia

Darbo vadovas *dr. Arūnas Vaitkevičius*

Katedros ar klinikos vadovas *Prof. dr. Dalius Jatužis*

Vilnius, 2025

samanta.vaitkute@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRUMPŲ SĄRAŠAS....4

SANTRAUKA IR RAKTAŽODŽIAI (LIETUVIŲ KALBA)....5

SANTRAUKA IR RAKTAŽODŽIAI (ANGLŲ KALBA)....6

ĮVADAS....7

LITERATŪROS APŽVALGA....9

1.1. Demencija....9

1.2. Priežastys....10

1.2.1. Egzogeninės demenciją sukeliančios priežastys....10

1.2.2. Endogeninės demenciją sukeliančios priežastys....11

1.2.3. Degeneracinės demenciją sukeliančios priežastys....12

1.2.4. Kraujagyslinės demenciją sukeliančios priežastys....12

1.2.5. Infekcinės demenciją sukeliančios priežastys....13

1.2.6. Prioninės ligos sukeliančios demenciją....14

2.1. Prionai....17

2.1.1. Prionų atsiradimo istorija....18

2.1.2. Dabartinės teorijos....20

2.1.2.1. Paveldimumas ir genetika bei spontaninės mutacijos....20

2.1.2.2. Užkrėsta gyvulių mėsa....21

2.1.2.3. Netaisyklingas priono baltymo vystymasis....22

3.1. Kroictfeldo-Jakobo liga....23

3.1.1. Etiologija ir ligos formos....23

3.1.2. Patogenezė....26

3.1.3. Patologija....27

3.1.4. Klinika....27

3.1.5. Diagnostika.....28

3.1.6. Diferencinė diagnostika.....31

3.1.7. Gydymas ir prognozės.....31

3.1.8. Profilaktika ir rekomendacijos.....32

KLINIKINIŲ ATVEJŲ APRAŠYMAS ir APTARIMAS.....32

4.1. Pirmasis klinikinis atvejis.....32

4.2. Antrasis klinikinis atvejis.....35

4.3. Trečiasis klinikinis atvejis.....38

4.4. Klinikinių atvejų analizė, originalumas, aktualumas ir išskirtinumas.....41

4.4.1. Klinikinių atvejų apibendrinimas.....44

IŠVADOS.....46

REKOMENDACIJOS IR PASIŪLYMAI DĖL RETŲ DEMENCIJĄ SUKELIANČIŲ PRIEŽASČIŲ.....47

REKOMENDACIJOS IR PASIŪLYMAI DĖL KROICTFELDO-JAKOBO LIGOS.....48

LITERATŪROS SĄRAŠAS.....50

SANTRUMPŲ SĄRAŠAS

PrPC - ląstelinis prioninis baltymas

PrPSc - patogeninė prioninio baltymo izoforma

PRNP – PrPC baltymą koduojantis genas

CJD - Kroictfeldo-Jakobo liga

sCJD - sporadinė Kroictfeldo-Jakobo ligos forma

jCJD - jatrogeninė Kroictfeldo-Jakobo ligos forma

vCJD - naujasis Kroictfeldo-Jakobo ligos variantas

fCJD - šeiminė Kroictfeldo-Jakobo ligos forma

dCJD - su kietojo smegenų dangalo transplantatu susijusi Kroictfeldo-Jakobo ligos forma

USE - užkrečiama spongiforminė encefalopatija

GSE - galvijų spongiforminė encefalopatija

FFI - mirtina šeiminė nemiga

GSS - Gerstmann-Straussler-Scheinker liga

VPSPr - kintanti proteazėms jautri prionopatija

ATPO - antikūnai prieš skydliaukės peroksidazę

HE - Hašimoto encefalitas

SANTRAUKA (LIETUVIŲ KALBA)

Demencija – tai sindromas, kuris, dėl spartėjančios demografinio senėjimo problemos, yra ir ateityje bus labai aktuali problema, kuri palies ne tik sveikatos apsaugos, bet ir kitus sektorius. Demencijos simptomai gali vyrauti ne tik esant vienai dažniausių ligų – Alzheimerio ligai, bet ir kitoms retoms priežastims, kurios reikalauja didesnio gydytojo dėmesio. Retos demenciją sukeliančios priežastys gali būti skirstomos į neurodegeneracinių, kraujagyslinių, infekcinių, prioninių, egzogeninių ir endogeninių ligų grupes. Dėl būklių gausybės, šiame darbe yra aprašyta tik dalis iš šių grupių ligų, galimų demenciją sukeliančių mechanizmų, daugiausia dėmesio skiriant prioninėms ligoms. Prionai šiai dienai mokslininkų bendruomenei vis dar išlieka neįminta mįslė, neaiškūs lieka ypač netaisyklingo priono baltymo vystymosi mechanizmai. Darbe aptarta keletas naujų galimų prionų konversijos variantų mechanizmų, kurie kelia vilčių ateityje labiau suprasti ir pažinti šias baltymines struktūras, kurios be jokios genetinės medžiagos geba perduoti konversijos informaciją kitiems prionams. Kroictfeldo-Jakobo liga (toliau – CJD) yra viena iš greičiausių ir fatališkiausių būklių prioninių ligų grupėje ir dėl savo unikalumo gali kelti daug iššūkių tiek gydytojams specialistams, tiek pacientui ir jo artimiesiems. Darbe yra aptarti trys Kroictfeldo-Jakobo ligos atvejai, apibendrinti jų panašumai ir skirtumai, diferencijuojant su kitomis retomis demenciją sukeliančiomis priežastimis, įskaitant ir Hašimoto encefalopatiją, kurios atveju vyrauja padidėjęs antikūnų prieš skydliaukės peroksidazę (ATPO) kiekis ir kuri dėl labai panašių klinikinių simptomų gali imituoti Kroictfeldo-Jakobo ligą. Dėl šios ligos kuriamų iššūkių pateiktos retų demenciją sukeliančių priežasčių ir atskirai Kroictfeldo-Jakobo ligos diagnostikos rekomendacijos ir pasiūlymai, ne tik iš medicininės ar mokslinių tyrimų pusės, bet ir iš etinės, moralinės, socialines bei teisinės pusių.

Raktažodžiai: Demencija, retos demencijos priežastys, prionai, prioninės ligos, Kroictfeldo-Jakobo liga, Hašimoto encefalopatija

SANTRAUKA (ANGLŲ KALBA)

Dementia is a syndrome which, due to the accelerating demographic ageing, is and will continue to be a major problem, affecting not only health but also other sectors. Dementia symptoms can be prevalent not only in the case of one of the most common diseases, Alzheimer's disease, but also in other rare causes that require greater medical attention to rare diseases. Rare causes of dementia can be divided into neurodegenerative, vascular, infectious, prion, exogenous and endogenous disease groups. Due to the multiplicity of conditions, only a small portion of these groups and possible mechanisms of dementia are described in this paper, with a focus on prion diseases. Prions are still an unsolved mystery in the scientific community even today, and the mechanisms underlying the development of the irregular prion protein in particular remain unclear. Several new possible mechanisms of prion conversion variants have been discussed, which are promising for the future of better understanding and knowledge of these protein structures, which, without any genetic material, are able to transfer conversion information to other prions. Creutzfeldt-Jakob disease is among the fastest-growing and most fatal conditions in the group of prion diseases and, due to its uniqueness, can pose many challenges for both specialist physicians and the patient as well as his or hers relatives. In this paper, three cases of Creutzfeldt-Jakob disease are discussed and their similarities and differences are summarised, differentiating them from other rare causes of dementia, including Hashimoto's encephalopathy, which is characterised by an elevated level of antibodies to thyroid peroxidase (ATPO), and which may mimic Creutzfeldt-Jakob disease due to its similar clinical features. The challenges posed by this disease have led to recommendations and suggestions for rare causes of dementia and, separately, for Creutzfeldt-Jakob disease, not only from a medical or research point of view, but also from an ethical, moral, social and legal perspective.

Keywords: dementia, rare causes of dementia, prions, prion diseases, Creutzfeldt-Jakob disease, Hashimoto's encephalopathy

ĮVADAS

Gerėjanti sveikatos priežiūra, pažangesnių, efektyvesnių vaistų sukūrimas, nauji gydymo bei reabilitacijos metodai, personalizuotos medicinos ir prevencinių programų taikymas – tai tik keletas veiksnių prisidedančių prie žmonių gyvenimo trukmės ilgėjimo. Dėl šios priežasties tiek Europoje, tiek visame pasaulyje yra neišvengiamas demografinis senėjimas. Tai vienas šių dienų svarbiausių sveikatos apsaugos sistemos iššūkių, kuris kelia didelį nerimą įvairių sričių specialistams, prisidedantiems prie šios problemos suvaldymo būdų. Ši gyventojų amžiaus kaita reiškia ne tik augančią finansinę naštą darbingo amžiaus žmonėms, valstybės struktūroms, tačiau ir augantį lėtinių bei geriatrinių ligų atvejų paplitimą. Tai lemia ir lėtinių neužkrečiamųjų ligų ar sindromų, tokių kaip **demencija**, daugėjimą tarp senyvo amžiaus žmonių.

Demencija yra sindromas, susijęs su progresuojančiu kognityvinių funkcijų blogėjimu ir kasdienės veiklos bei savarankiškumo sutrikimu. Sindromą sudaro tokie simptomai, kaip atminties suprastėjimas ar net praradimas, dezorientacija, asmenybės pokyčiai, sutrikęs sprendimų priėmimas, kalbos sutrikimai. Remiantis paskutiniais PSO skaičiavimais, 2019 metais visame pasaulyje demencija sirgo daugiau nei 55 mln. vyresnių nei 65 metų žmonių. Taip pat yra manoma, jog iki 2030 metų šių pacientų skaičius išaugs iki 78 mln., o iki 2050 metų padidės beveik dvigubai - net iki 139 mln. [1]. Remiantis tų pačių, 2019 metų, PSO duomenimis, Alzheimerio liga ir kitos demencijų formos buvo laikomos 7-ta iš 10-ties pagrindinių mirties priežasčių pasaulyje, bendroje populiacijoje, neatsižvelgiant į asmens amžių ar lytį. Stebėtas neproporcingumas tarp lyčių – 68% visų atvejų buvo moterų tarpe [2].

Alzheimerio ligos ir kitų demencijų formų kiekio padidėjimą galima pamatyti, kad ir lyginant 2009 metų ir 2019 metų Lietuvos statistiką pagal PSO, kur nurodoma 10-imt pagrindinių mirties priežasčių Lietuvoje. Pavyzdžiui, 2009 metais lietuvių, tiek vyrų, tiek moterų, pacientų skaičius, kuriems buvo 85 metai ir daugiau, sirgusių ir mirusių nuo Alzheimerio ligos ar kitos demencijos formos, nebuvo toks didelis, kad patektų į vienų dažniausių mirties priežasčių dešimtį, tačiau 2019 metais, vertinant tą pačią populiacijos dalį, pagal lytį ir amžių, ši liga buvo net 4-ta dažniausia mirties priežastis Lietuvoje (443,86 mirčių /100 000 gyventojų) [3]. Tokia statistika byloja, jog reikia kreipti dėmesį ne tik į demenciją kaip sindromą, į dažnas šį sindromą sukeliančias priežastis, tokias kaip Alzheimerio liga, bet ir į retas, mažiau ištyrinėtas, suprantamas demenciją sukeliančias priežastis, kurių kiekis ateityje tik didės.

Matomas šių retų demenciją sukeliančių priežasčių - ligų ir jų formų temos aktualumas, lemia didesnį pacientų (klinikinių atvejų) ištyrimo kiekį. Šiame darbe aprašyti ir išanalizuoti trys klinikiniai atvejai pacientų, sirgusių reta, mirtina Kroictfeldo-Jakobo liga ir gydytų VUL Santaros klinikų

Neurologijos centre. Aptarti atvejai prisideda prie retų demenciją sukeliančių priežasčių paieškos, mokslininkų teigiamų teorijų galimo pagrindimo ir gali suteikti naujų įžvalgų apie prioninių ligų išskirtinumą ir esamą bei būsimą šių ligų aktualumą.

Darbo tikslas – išsiaiškinti ir aptarti retas demenciją sukeliančias priežastis.

Darbo uždaviniai:

1. Atlikti literatūros apžvalgą ir aptarti retas demenciją sukeliančias priežastis, didžiausią dėmesį skiriant prioninėms ligoms.
2. Aprašyti prionus, jų struktūrą, funkciją, kilmės istoriją, eksperimentus bei dabartines atsiradimo ir veikimo teorijas.
3. Aptarti Kroictfeldo-Jakobo ligos patogenezę, patologiją, kliniką, diagnostiką, diferencinę diagnostiką, gydymą, prognozes, profilaktiką ir rekomendacijas bei ligos formų išskirtinumus.
4. Aprašyti, išanalizuoti bei aptarti tris klinikinius atvejus pacientų, sirgusių Kroictfeldo-Jakobo liga ir gydytų VUL SK Neurologijos centre, pateikiant klinikinių atvejų originalumą bei išskirtinumą.
5. Pateikti išvadas, pasiūlymus dėl retų demenciją sukeliančių priežasčių bei naujas įžvalgas dėl prioninių ligų aktualumo ateityje.

LITERATŪROS APŽVALGA

1.1. Demencija

Demencija - tai lėtinis neurodegeneracinis sindromas, pasireiškiantis galvos smegenų žievės pažeidimu, pažintinių funkcijų sutrikimu ir lemiantis nervinių ląstelių pažaidą. Demencija pasireiškia atminties sutrikimu, kurį dažniausiai pirmieji pastebi paciento artimieji. Pacientai dažnai pamiršta tokius kasdieninius dalykus, kaip ką valgė pietums, kur pasidėjo daiktus, dėl ko kartais kaltina kitus žmones dėl neva pavogto daikto. Dažnas atvejis, kad pacientai nebežino kelinti dabar metai, mėnesis, diena arba net pažiūrėjus pro langą – nesiorientuoja koks metų laikas. Taip pat ilgainiui žmonėms atsiranda sunkumų atlikti sudėtingas užduotis, ieškant problemos sprendimo, reikalaujančio kritinio mąstymo, tarkime, pamiršta išjungti buities techniką, kurią ką tik naudojo ir dėl kurios gali nutikti pavojingų pasekmių ar pamiršta išgerti vaistus, pamiršta suplanuotus vizitus pas specialistus. Dažnam kyla atminties problemų pokalbyje su pašnekovu - sulėtėja reakcija, negali sekti ir spėti suprasti pokalbio, ar tarkime žiūrint spektaklį - nesupranta siužeto. Sutrinka erdvinės ir regimosios funkcijos: pacientai gali staiga neatpažinti veidų, savo artimųjų, arba nesiorientuoti erdvėje atsitrenkiant į aplinkos daiktus arba juos supainioti. Būdingas ir sutrikęs emocinis, socialinis elgesys - žmonės tampa labiau asocialūs, ramesni, užsidarę savyje arba kaip tik gali tapti impulsyvūs, pradėti naudoti netaktiškus, įžeidžiančius artimuosius žodžius. Pasitaiko atvejų su kalbos sutrikimais, kai užmirštami visai paprasti, kasdienėje kalboje naudojami žodžiai ir pradedama daiktus įvardinti kaip „tas..“, „žinai gi..“, „ten padėtas..“ arba painiojami jų pavadinimai, pvz. „automobilį“ įvardina „dviračiu“. Dėl minėtų problemų su regėjimu bei erdviniu kūnų suvokimu, pacientams pasireiškia sutrikimai didinantys fizinių traumų riziką, tokie kaip judesių koordinacijos sutrikimas, staigus kūno kontrolės praradimas ir dažnai sąlygojantis pasiklydimą einant iš parduotuvės namo arba vairuojant, nors žmogus tą patį veiksmą yra atlikęs jau daugybę kartų. Visa tai reikšmingai sutrikdo kasdienius veikslus ir paciento savarankiškumą, žmogus negali funkcionuoti vienas be pagalbos, ypač kai kognityviniai sutrikimai vis progresuoja ir kai kuriais atvejai netgi labai greitai. Dažniausios demenciją sukeliančios priežastys yra – Alzheimerio liga (60-80%) [4], kraujagyslinė demencija, Lewy kūnelių liga bei frontotemporalinė demencija. Šios ligos medicininėje literatūroje yra gana plačiai aprašytos, nagrinėjamos ir tiriamos, nes sudaro didžiąją dalį (95%) demenciją sukeliančių priežasčių [5]. Tačiau mažoji priežasčių dalis (5%), kuri bendroje populiacijoje pasitaiko retai, lieka dažnai nustumta į šalį. Tačiau vis augantis mokslinių publikacijų kiekis rodo didėjantį susidomėjimą retomis demenciją sukeliančiomis priežastimis ir jų paiešką.

1.2. Priežastys

Priežastys, prisidedančios prie demencijos atsiradimo, gali būti skirstomos į 4 grupes: degeneracines, kraujagyslines, infekcines demenciją sukeliančias priežastis ir žmogaus prioninių ligų sukeliamą demenciją [5]. Tačiau taip pat priežastis, lemiančias demencijos atsiradimą, galima suskirstyti išskiriant dar 2 papildomas grupes - egzogenines bei endogenines [6]. Apibendrintas, tačiau tikrai ne visų literatūroje aprašytų, paminėtų retų demenciją sukeliančių ligų, sindromų priežasčių sąrašas pateikiamas iliustracijose. Pačioje mokslinėje literatūroje aptariama daugybė priežasčių, ligų, labai įvairią klinikinę išraišką turinčių klinikinių atvejų, su labai skirtingais simptomais, tačiau visas ligas jungiančiu vienu ir tuo pačiu simptomu – demencija. Šiame darbe bus trumpai aptartos pasirinktos dažnesnės visų 6 grupių priežastys, daugiausia susitelkiant į prionines (prionų) ligas, kaip vienas iš demenciją sukeliančių priežasčių.

1.2.1. Egzogeninės demenciją sukeliančios priežastys

Egzogeninės demencijos sindromą ar dalį jo simptomų sukeliančios priežastys – tai išoriniai veiksniai, kurie sukelia tiesioginius arba netiesioginius pažeidimus galvos smegenų audinyje, lemiančius kognityvinių funkcijų sutrikimus. Medžiagų spektras gali būti labai įvairus ir platus, tačiau dėl klinikinių atvejų retumo praktikoje - medžiagų sąrašas pildosi gana lėtai, nors įtarimų dėl tam tikros medžiagos poveikio ir priežasties demencijos atsiradime keliama nemažai.

Šio priežastys yra susijusios su įvairiomis toksinėmis medžiagomis, tokiomis kaip sunkieji metalai (švinas (dažniausiai), aliuminis, manganas, gyvsidabris). Metalai kaupiasi smegenyse, pažeidžia neuronus, ko pasekoje sutrikdoma neurotransmiterių veikla. Lėtinis apsinuodijimas švinu yra vienas dažniausių metalų sukeliančių demenciją, ypač žmonėms dirbantiems pramonėje su metalais ar geriant vandenį iš vamzdžių, kurių lydinyje yra švino. Taip pat kitos toksinės medžiagos gali būti šios: pastovus alkoholio vartojimas [7], vaistų vartojimas (pvz.: gliukokortikosteroidų vardojimas gali daryti įtaką hipokampo atrofijai [8]), įvairūs pesticidai [9].

Kita svarbi priežasčių grupė - vitaminų trūkumas. Pavyzdžiui, tiamino (vitamino B1) trūkumas gali sukelti Wernicke-Korsakoff sindromą, kuris pasireiškia atminties, koordinacijos, dezorientacijos simptomais [10], arba folio rūgšties ir vitamino B12 trūkumas, sukeliantis megaloblastinę anemiją, sąlygojančią nuovargį, sulėtėjimą, atminties praradimo epizodus.

Dar viena svarbi egzogeninių priežasčių grupė yra galvos traumos ir difuziniai smegenų pažeidimai. Pavyzdžiui, lėtinė trauminė encefalopatija arba lot. *dementia pugilistica*, kuri dažniausiai pasitaiko boksininkams, amerikietiško futbolo žaidėjams nuo daugelio per karjerą pasitaikančių fizinių smūgių, traumų, vėliau sąlygojanti ekstrapiramidinius, demencijos, kognityvinius bei

asmenybės simptomus, pokyčius [11]. Taip pat demencijos simptomų atsiradimo priežastys gali būti ir anoksinė smegenų trauma (hipoksija), atsirandanti dėl apsinuodijimo anglies monoksidu, bandymo pasikarti, ir lėtinė subdurinė hematoma bei normalaus slėgio hidrocefalija [6].

1.2.2. Endogeninės demenciją sukeliančios priežastys

Endogeninės demencijos sindromą ar dalį jo simptomų sukeliančios priežastys – tai endokrininiai, metaboliniai, autoimuniniai, paraneoplastiniai sutrikimai, kurie sukelia smegenų audinyje pokyčius ir pažaidą, lemiančią kognityvinių funkcijų sutrikimus, asmenybės pokyčius.

Endogeninės priežastys gali būti dėl skydliaukės lemtų sutrikimų. Pavyzdžiui, hormono tiroksino trūkumas, hipotiroidizmo atveju, sukelia letargiją, atminties sutrikimą [12, 13]. Autoimuninio Hašimoto encefalopatijos (toliau - HE) atveju vyrauja antikūnų prieš skydliaukės peroksidazę (toliau- ATPO) koncentracijos padidėjimas autoimuninio Hašimoto tiroidito fone ir tai gali lemti gana spartų kognityvinį nuosmukį, ūmius atminties sutrikimus [14]. Hiperparatiroidizmo atveju padidėjęs kalcio kiekis kraujyje gali sukelti depresijos, kognityvinius sutrikimus arba atvirkščiai - hipoparatiroidizmo atveju, sumažėjęs kalcio kiekis kraujyje gali lemti raumenų spazmus, dirglumą ir taip pat demencijos simptomatiką [15]. Diabetas taip pat labai svarbus priežastinis veiksnys lemiantis demencijos simptomų atsiradimą, kai padidėjęs gliukozės kiekis kraujyje pažeidžia kraujagysles, nervų sistemos struktūras, taip sukeldamas kognityvinius sutrikimus [16].

Įvairios metabolinės ligos taip pat gali sukelti demenciją. Pavyzdžiui, Vilsono ligos atveju, dėl besikaupiančio vario smegenyse, tam tikrose smegenų zonose, atitinkamai atsiranda neurologiniai simptomai, tokie kaip tremoras, raumenų rigidiškumas, kognityviniai, atminties sutikimai [17]. Taip pat kognityviniai sutrikimai stebimi metachromatinės leukodistrofijos atveju, kai riebalai- sulfatidai, kaupiasi nervinėse ląstelėse bei pažeidžia mieliną [18]. Adrenoleukodistrofijos atveju ilgųjų grandinių riebalų rūgščių kaupimasis taip pat sukelia demenciją bei elgesio pokyčius [19].

Paraneoplastinių priežasčių nėra daug, tačiau viena iš ligų sukeliančių demenciją yra paraneoplastinis limbinis encefalitas. Ligos atveju vyksta autoimuninis organizmo atsakas į naviką, kurio metu pažeidžiama smegenų limbinė sistema, taip sukeliant atminties praradimą, asmenybės pokyčius, nuotaikos svyravimo epizodus [20].

Paskutinė endogeninių demenciją sukeliančių priežasčių grupė yra uždegiminės ir autoimuninės ligos, su gana ilgu ligų sąrašu. Viena iš ligų, sukeliančių minėtus kognityvinius sutrikimus, gali būti vaskulitas, kai pažeidžiamos smegenų kraujagyslės, gali sumažėti kraujo pritekėjimas į smegenis, sukeldamas insultus bei sąlygojantis demencijos simptomų pasireiškimą, ar Behceto liga- sisteminio vaskulito atveju, sąlygojanti baltosios smegenų medžiagos pažeidimą [21, 22]. Išsėtinė sklerozės

atveju, kai dėl autoimuninio proceso yra pažeidžiamas mielinas, yra sukeliami kognityviniai sutrikimai, ypač atminties problemos [23]. Taip pat demenciją gali sukelti ir neurosarkoidozė, sisteminė raudonoji vilkligė, Sjogreno sindromas, celiakija, kurios metu ne tik žarnynas pažeidžiamas, bet ir CNS, dėl autoimuninio atsako į glitimą, sukeliant uždegiminius procesus smegenyse [6, 24].

1.2.3. Degeneracinės demenciją sukeliančios priežastys

Neurodegeneracinės kilmės demencijos yra nuolat progresuojančios, su negrįžtamais smegenų pakitimais ligos, kurias sukelia neuronų degeneracija bei žūtis atitinkamose galvos ir/ar nugaros smegenų dalyse. Jų atveju dėl nenormalaus baltymų kaupimosi sąlygoto neuronų funkcijos sutrikimo, sinapsių praradimo pasireiškia tipiniai demencijos sindromo simptomai. Pats svarbiausias šių ligų bruožas – tai nenormalių Tau, beta-amiloido (Aβ), α-sinukleino, TDP-43 ir kitų baltymų kaupimasis, agregacija, formuojat fibrilinius agregatus - amiloidus, bei sutrikdant, stabdant neuronų veiklą, kuri ilgainiui skatina ir spartina neurodegeneracinius procesus [25]. Kaip žinoma, kognityvinių procesų, atminties sutrikimai vystosi lėtai, todėl pirmiausia yra pažeidžiamos neuronų sinapsės - sutrinka signalo perdavimas kitiems neuronams, ko pasekoje prastėja atmintis, dėmesys, kritinis mąstymas, sprendimų priėmimas, ir kuo daugiau sinapsinių ryšių yra prarandama, tuo labiau išreikšti simptomai ir ryškesnė ligos klinika. Dėl jau minėtų patologinių baltymų vystymosi, taip pat ir neuronų patiriančių oksidacinį stresą, dėl mitochondrijų veiklos disfunkcijos, įsijungia apsauginiai mechanizmai -suaktyvėja mikroglijos, astrocitų veikla [26]. Tai lemia lėtinį smegenų audinio uždegimą, kuris savo ruožtu, taip pat prisideda prie dar spartesnio neuronų nykimo ir sinapsių praradimo procesų bei priklausomai nuo smegenų srities pažeidimo - demencijos simptomatikos. Simptomai būna labai įvairūs: nuo kognityvinio nuosmukio, atminties praradimo, orientacijos (laike, vietoje, situacijoje, savyje) sutrikimo, kalbos problemų, elgesio pokyčių, nuotaikų kaitų iki regos haliucinacijų, parkinsonizmo bei motorinių sutrikimų.

Prie degeneracinių demencijų priežasčių priskiriama: Alzheimerio liga, Hantingtono liga, šoninė amiotrofinė sklerozė, Friedreich'o ataksija, hipokampo sklerozė, frontotemporalinė demencija, demencija su Lewy kūneliais, progresuojantis supranuklearinis paralyžius (Steele-Richardson-Olszewsky sindromas), kortikobazalinė degeneracija, multisisteminė atrofija (Shy-Drager sindromas), ir kt. [5].

1.2.4. Kraujagyslinės demenciją sukeliančios priežastys

Kraujagyslinės kilmės pakitimai sukelia įvairius smegenų kraujotakos sutrikimus, dėl kurių įvyksta dažnai negrįžtami smegenų pažeidimai ir kurių pasekoje atsiranda demencijos sindromo simptomai. Sutrikimai apima gana platų spektrą klinikinių būklių, susijusių su kraujagyslių išemija,

pažeidimu, hemoragijomis. Kaip žinoma, dėl aterosklerozės, aukštų cholesterolio įverčių kraujyje, nevaldomo cukrinio diabeto, gretutinių širdies ligų, aukšto kraujospūdžio pirminės arterinės hipertenzijos (toliau – PAH) atveju, vyksta galvos smegenų arterijų pažeidimas. Jos gali susiaurėti, užsikimšti, plyšti, taip sukeldamos hemoragijas, kraujavimus į smegenis, išeminius infarktus, pokyčius ar hipoperfuzijas - kuomet stebimas kraujo pritekėjimo trūkumas. Dėl tokių išeičių, kraujo pritekėjimo trūkumo ar kraujavimo į smegenis, vyksta neuronų žūtis būtent tose srityse, kurios kontroliuoja atmintį, kalbą, sprendimų priėmimą ar dėmesį. Priklausomai nuo pažeidimo vietos, ypač difuzinių pažeidimų galvos smegenyse atvejais, paveikiami didesni smegenų plotai, todėl gali būti pažeistos kelios skirtingos lokacijos smegenyse, lemiančios atitinkamą kliniką. Pavyzdžiui, frontalinio pažeidimo atveju stebimi asmenybės pokyčiai, apatija, impulsyvumas, vykdomųjų funkcijų sutrikimas [27]. Įvykus pažeidimui gumburo projekcijoje, pacientui kyla atminties ir dėmesio problemų [28]. Orientavimosi erdvėje ir vizualinio suvokimo (daiktų, žmonių) sutrikimai pasireiškia ištikus insultui parietaliai [29].

Prie kraujagyslinių demenciją sukeliančių priežasčių yra priskiriamos tokios ligos kaip: demencija po insulto, daugiainfarktinė demencija, dažnai sukelta kelių TIA epizodų (angl. transient ischemic attacks; liet.- praeinantis smegenų išemijos priepuolis), Binswanger liga (subkortikalinė demencija), smegenų amiloidinė angiopatija, autosominė dominantinė cerebrinė arteriopatija su subkortikaliniais infarktais ir leukoencefalopatija (angl.- CADASIL) bei kitos būklės [5].

1.2.5. Infekcinės demenciją sukeliančios priežastys

Infekcijų, sukeliančių demenciją, priežastys yra susijusios su centrinės nervų sistemos (toliau – CNS) pažeidimu, lemiančiu kognityvinių funkcijų sutrikimus, įvairius elgesio pokyčius, atminties susilpnėjimą ar praradimą ir demenciją. Reikėtų suprasti, kad neuroinfekcijų metu, vyrauja labai įvairi klinika ir simptomatika ir nors pats demencijos atsiradimas retas, nepriklausomai nuo pirmųjų jos simptomų atsiradimo ar neatsiradimo, reikia kuo greičiau nustatyti patogeną bei jį eliminuoti, nes jos yra ūmios ir kai kurios gali būti reversinės ar gydomos (pvz.: Herpes simplex viruso sukelto encefalito atveju) [30, 31]. Neuroinfekcijų atveju virusai, bakterijos, parazitai, grybeliai ir kiti patogenai tiesiogiai, mechaniškai, gali pažeisti smegenų neuronus. Fizinio kontakto metu, įsijungia neuronų apsauginiai mechanizmai – vyksta uždegiminė reakcija, dėl kurios gali žūti neuronai (pvz.: hipokampe vyksta neuronų destrukcija, kuri sąlygoja atminties praradimą). Į kovą su infekcija įsijungia ir imuninė sistema, kuri išskiria citokinus, kurie savo ruožtu gali sukelti neurotoksiškumą. Be to, lėtinis nuolatinis uždegimas trikdo sklandų neuronų darbą, sinapsinius ryšius, sukedamas demencijos simptomus (pvz.: neurocisticerkozės atveju) [32]. Patogenai gali mechaniškai pažeisti kraujo-smegenų barjerą, jį pereidami bei patys nukeliavę iki CNS, su uždegimo mediatoriais gali pažeisti smegenų sritis atsakingas už atmintį [33]. Kai kurie mikroorganizmai gali išskirti toksinus,

paveikti neuronus, jų veiklą, funkcionavimą taip sulėtindami smegenų veiklą, kuri gali kartais mimikuoti demencijos simptomus.

Infekcinės demenciją sukeliančios priežastys gali būti labai įvairios ir jų sąrašas tikrai yra ilgas. Štai keletas iš jų: virusinės infekcijos (virusinis meningitas, Herpes simplex encefalitas, progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija, poūmis sklerozuojantis panencefalitas (po tymų susirgimo)), bakterinės infekcijos (bakterinis, meningokokinis, tuberkuliozinis meningitai, Laimo liga, Whipple liga, neurosifilis), endoparazitinės infekcijos (neurocisticerkozė, smegenų toksokarozė), įvairios grybelinės infekcijos (kriptokokinis meningitas), su ŽIV susijusi demencija ir t.t. [5].

1.2.6. Prioninės ligos sukeliančios demenciją

Prie žmogaus prioninių ligų priskiriama Kroictfeldo-Jakobo liga. Ji skirstoma į sporadinę (toliau - sCJD), jatrogeninę (toliau - jCJD) , naujojo varianto (toliau - vCJD), šeiminę (toliau – gCJD) formas. Šiame darbe yra aptarti trys CJD ligos klinikiniai pacientų atvejai, todėl prieš aptariant šiuos klinikinius atvejus, vengiant dubliavimosi, žemiau esančiuose punktuose nuo 3.1. iki 3.1.8. yra pateikta išsami šios ligos ir jos formų literatūros apžvalga, aptariant ligos etiologiją, patogenezę, patologiją, kliniką, diagnostiką, diferencinę diagnostiką, gydymą, prognozes, profilaktiką bei rekomendacijas.

Mirtina šeiminė nemiga

Mirtina šeiminė nemiga (angl. fatal familial insomnia arba FFI) – tai labai reta autosominė dominantinė liga, atsirandanti dėl PRNP geno 178 kodono mutacijos, 20 chromosomoje, susijusios su 129 kodono genotipu. Pirmą kartą nustatyta italų šeimose. Simptomai dažniausiai atsiranda vidutinio amžiaus žmonėms (varijuoja nuo 18 iki 73 metų). Vyrauja neuronų gliozė ir jų praradimas, ryškiausiai matoma gumbure, apatiniuose alyvos branduoliuose bei smegenėlių branduoliuose. Spongiforminė degeneracija nėra būdinga šiai ligai. Liga dažnai pasireiškia progresuojančia nemiga, įvairiais psichikos ir elgesio pokyčiais, kaip sumišimas, susilpnėjusi koncentracija. Progresuojant ligai atsiranda demencija, dažnai kartu su motoriniais sutrikimais, kaip ataksija, mioklonusas, spastiškumas su dizartrija, disfagija. Taip pat FFI ligai būdinga klinika, kaip svorio kritimas daugiau nei 10 kg per paskutinius 6 mėn., endokrininiai sutrikimai bei disfonija. Genetiniai tyrimai pagrindžia FFI šeiminės formos diagnozę. Galvos smegenų magnetinio rezonanso (toliau – MRT) tyrimas nerodo jokių pakitimų, elektroencefalografijoje (toliau – EEG) nėra periodinių aštrių bangų kompleksų, tačiau FDG-PET/SPECT vaizdavimo metodu gumbure matomas izoliuotas gliukozės hipometabolizmas. 14-3-3 baltymo ar tau baltymų smegenų likvore paprastai neaptinkama ir RT-QuIC testas yra neigiamas. Specifinio gydymo ligai nėra ir vidutiniškai, nuo ligos nustatymo,

pacientai išgyvena apie 13 mėn. Italijoje vyksta 10 metų trukmės klinikinis tyrimas , kurio metu šios ligos asimptominiai nešiotojai, turintys genetinę riziką susirgti šia liga, yra gydomi 100mg per parą doksiciklinu, kaip anti- prioninio poveikio antibiotiku. Tikimasi, jog šis gydymo metodas bus proveržis prioninių ligų gydyme [34, 35, 36].

Gerstmann-Straussler-Scheinker liga

Gerstmann-Straussler-Scheinker liga (toliau - GSS) - tai reta genetinė, autosominė dominantinė žmogaus prionų liga, kuri pasitaiko 1-10 žmonių 100 mln. gyventojų. PRNP gene dažniausia aptinkama P102L mutacija [37], kurios metu pacientams labiau pasireiškia smegenėlių degeneracinės problemos, o esat A117V, F198S mutacijoms – labiausiai, kaip simptomas, gali būti išreikšta demencija. Galvos smegenyse vyksta neuronų praradimas ir gliozė, būdinga spongiforminė degeneracija kaip ir CJD atveju, tačiau ne tokia ryški. Dažniausiai amiloidas koncentruojasi tiek bazaliniais ganglijais, smegenėlėmis, smegenų žievėje. Įdomu tai, jog kai kuriems pacientams buvo pastebėti neurofibriliniai tinkleliai, neuropilio siūlai, tokie patys, kokie pastebimi pacientams sergantiems Alzheimerio liga. Pirmieji simptomai pasireiškia apie 40 metų amžiaus žmonėms smegenėlių degeneracija, parkinsonizmu, koordinacijos, eisenos sutrikimais, disartrija, kartais žvilgsnio paralyžiumi, nistagmu, kurtumu [38]. Taip pat pasireiškia ir demencija, kuri gali būti įvairaus laipsnio ir jos laipsnis priklauso nuo to, kaip demencijos paveikti buvo sergančio žmogaus giminaičiai. Dažnai kartu pasireiškia hiporefleksija, proksimalinis kojų raumenų silpnumas. Mioklonusas nebūdingas arba atsiranda pačioje vėliausioje ligos stadijoje. MRT stebima smegenėlių, žievės atrofija difuzijos svertiniuose vaizduose (angl. DWI) ir T2 skysčių susilpnintos inversijos atkūrimo sekoje (angl. T2-FLAIR), kai matomas padidėjęs intensyvumas bazaliniuose ganglijuose arba žievėje (panašiai EEG stebimas sulėtėjimas, tačiau periodinių aštrių bangų kompleksų nepastebima). 14-3-3 baltymo ir tau baltymų neaptinkama. RT-QuIC metodu kartais gaunami teigiami rezultatai, tačiau pagrindiniu tyrimo metodu išlieka genetinis tyrimas. Specifinio ligai gydymo nėra ir pacientų išgyvenamumas siekia apie 5 metus [39].

Kuru liga

Kuru liga arba dar vadinama „juoko liga“ yra užkrečiama liga, paplitusi Papua Naujojoje Gvinėjoje tarp forų genties žmonių, kuri vyravo apie 1950 m., kai gentis praktikavo ritualinį kanibalizmą, valgant savo giminaičių palaikų smegenis. Nors šeštajame dešimtmetyje ši praktika buvo uždrausta, tačiau 1996-2004 metų laikotarpio stebėjimuose buvo atrasti 11 naujų ligos atvejų, kurie rodo galimą ligos inkubacinį laikotarpį ilgesnį nei 50 metų, žinant faktą, jog visi šie pacientai gimė daug anksčiau, nei buvo nutraukta kanibalizmo praktika. Pacientams, kuriems nustatyta kuru liga, buvo rastas PRNP geno 129 kodono homozigotiškumas, kaip ir sCJD ar vCJD atvejais. Nauji

tyrimai parodė, jog regione, kur kuru liga yra paplitusi, asmenys, kurie nesusirgo kuru, turi PRNP geno G127V variantą, kuris apsaugo nuo šios prioninės ligos vystymosi. Ligos ankstyvoje stadijoje pasireiškia tremoras, ataksija, drebulys, dėl kurio ir kilo šios ligos pavadinimas (kuru = drebulys). Vėliau atsiranda mioklonijos, fascikuliacijos, choreoatetozė. Demencija atsiranda vėlyvoje ligos stadijoje, kartu su dizartrija, atsiranda ir emocinis labilumas, dažnai pasireiškiantis juoko priepuoliais, dėl ko ši liga dar vadinama „juoko liga“. Daugiausia nenormalaus priono baltymo sankaupų rasta smegenėlėse, tačiau, dėl duomenų trūkumo, galvos smegenų MRT tyrimų nėra, likvoro tyrimai neinformatyvūs, EEG nėra periodinių aštrių bangų kompleksų. Išgyvenama iki 2 metų ir dažniausiai mirštama nuo pneumonijos, nes specifinio ligos gydymo nėra [40, 41].

Kintamai proteazei jautri prionopatija

Kintamai proteazei jautri prionopatija (angl. variably protease - sensitive prionopathy arba VPSPr) - tai nauja sporadinė prionų liga, pirmą kartą literatūroje paminėta 2008 m., kai buvo aprašyti 11 ligos atvejų, nors dabar literatūroje aprašyta jau apie 40 ligos atvejų, su ligos pasireiškimu nuo 1 iki 2 atv./100 mln. gyventojų. Vidutiniškai liga buvo nustatoma apie 70 metų amžiaus pacientams. Dažniausiai vyrauja neuropsichiatriniai simptomai, su ryškia demencija, afazija ir progresuojančiais motorikos sutrikimais, kaip afazija, ar vėlyvose stadijose – parkinsonizmu. Kaip ir sCJD atveju, PRNP geno 129 polimorfiniame kodone esantis vienas iš MM, MV ar VV genotipų daro įtaką šia sporadine liga susirgusiems pacientams ir apie 2/3 visų VPSPr atvejų turi VV genotipą. Diagnostiką apsunkina tai, jog liga buvo painiojama su Lewy kūnelių liga ar frontotemporaline demencija. Neuropatologiniame tyrime matoma spongiforminė degeneracija smegenų žievėje, gumbure, bazaliniuose ganglijuose. Imunoreaktyvumas buvo pastebėtas smegenėlėse, o įdomu tai, jog jis praktiškai išnyko naudojant baltymų fermentus. MRT tyrime retai matoma atrofija, EEG tik mažai daliai pacientų buvo matomi periodinių aštrių bangų kompleksai, likvoro tyrimai, 14-3-3 baltymo ar tau baltymų tyrimai nebuvo informatyvūs, tačiau RT-QuIC tyrimas daliai pacientų buvo teigiamas. Vidutinė išgyvenimo trukmė – 2 metai, tačiau buvo atvejų, kai pacientai išgyveno iki 7 metų. Specifinio gydymo nėra, tačiau literatūroje yra duomenų apie bandymą gydyti doksiciklinu, ko pasekoje paciento atveju buvo galimai prailginta gyvenimo trukmė bei aptikti mažesnio masto histopatologiniai pokyčiai smegenyse autopsijos metu [42, 43].

Taigi, kaip matoma, priežasčių, ligų spektras yra gausus, ir tai tik labai maža dalis paminėtų faktorių, kurie sukelia demenciją. Šiame darbe trumpai bus aptarta retos demenciją sukeliančios būklės ir priežastys, didelį dėmesį skiriant žmogaus prioninėms (priono) ligoms, kurias sukelia pakitę, patogeniniai baltymai, kitaip dar vadinami – prionai, bet daugiausia atidos bus Kroictfeldo-Jakobo ligai.

2.1. Prionai

Prionai - tai baltyminės kilmės dalelės, kurios pakitusios tampa infekciniais patogenais, ir sukelia progresuojančias, mirtinas neurodegeneracines ligas. Prionas tai baltymas, tiksliau - glikoproteinas, fiziologiškai esantis ant žmogaus smegenų nervinių ląstelių paviršiaus ir dar kitaip vadinamas kaip ląstelinis prioninis baltymas (*toliau* – PrPC) (angl. the cellular prion protein). Jau ankstyvajame embriogenezės laikotarpyje yra aptinkama PrPC priono ekspresija [44]. Galvos ir nugaros smegenyse aptinkama didžiausia šių prionų koncentracija, tačiau mažesnė koncentracija randama glijos, Švano ląstelėse, periferinės nervų sistemos neuronų aksonuose bei enterinėje ir neuroendokrininėje nervų sistemose [45]. Šie prioniniai baltymai, manoma, atlieka nemažai funkcijų: dalyvauja mielino homeostazėje, neuroprotekcijoje, imuniniuose atsakuose, energijos metabolizme, vėžiniuose, išemijos, neurodegeneracijos procesuose ir veikia esant padidintoms streso sąlygoms [46, 47]. Bet tai tik teorijos, kurios iki šiol mokslininkams nėra iki galo suprantamos, pilnai išsiaiškintos ar įrodytos ir dėl kurių kyla daug diskusijų.

Kai esti normalios sąlygos, anksčiau minėtas PrPC baltymas yra stabilus, sudarytas iš daugiausia α-spiralės, tačiau sutrikus homeostazei, įvyksta baltymo konformacija ir netinkamai jam susilanksčius bei pakitus struktūrai - jis tampa patogenine prioninio baltymo izoforma (*toliau* - PrPSc) (angl. the scrapie prion protein), sudaryta iš daugybės β klosčių [44, 48]. Konformacinis pokytis vyksta antrinėje ir tretinėje baltymo struktūroje, kitaip tariant - antrinėje struktūroje didėjant β klosčių ir mažėjant α-spiralių keičiasi antrinė struktūra ir dėl to keičiasi ir visa tretinė baltymo struktūra, su erdviniais pokyčiais [29]. Dėl šios pakitusios struktūros patogeninis, netinkamai susilankstęs prionas pradeda traukti kitus normalius PrPC baltymus, t.y., agreguojasi ir dėl tam tikrų priežasčių verčia kitus baltymus susilankstyti bei tapti PrPSc forma. Tuomet prionai virtę PrPSc ir susijungę tarpusavyje pradeda formuoti panašius į siūlus fibrilininius agregatus - amiloidines fibriles, kurios ilgainiui pradeda suktis ir sudaryti didesnes sankaupas, vadinamas amiloidiniais kūnais [50]. Pastarieji agregatai kaupiasi ląstelėse, fiziškai jas ardo, vyksta neuronų nekrozė, apoptozė. Pažeidžiamos ir mitochondrijos, ko pasekoje sukeliamas oksidacinis stresas - daugėja reaktyvių deguonies formų [51]. Sutrinka ir sinapsių veikimas - jis slopinamas ir dėl to blogėja neurosignalų perdavimas neuronais, o tai savo ruožtu daro įtaką demencijos simptomams pasireikšti [52]. Be to, smegenų imuninės ląstelės - mikroglija - reaguoja į šiuos amiloidinius kūnus sukeldamos uždegiminę reakciją, dėl ko dar daugiau žūsta neuronų ir susidaro mechaninės ertmės smegenų audinyje, panašios į „kempinės formos“ vaizdą (angl. spongiform) [53]. Dėl būtent šio vaizdo ir kilo terminas – užkrečiamos spongiforminės encefalopatijos (angl. - transmissible spongiform encephalopathies), kurios dar vadinamos prioninėmis ligomis, įskaitant ir CJD ligą.

2.1.1. Prionų atsiradimo istorija

Norint išsiaiškinti retas, prionines ligas sukeliančias priežastis, pirmiausia reikia ieškoti šių galimų priežasčių šaknų, ankstesnių laikų mokslininkų atliktuose tyrimuose, atradimuose bei užfiksuotose įžvalgose. Istorijos pradžia prasideda XVIII amžiuje, kai baltymus kaip atskiras biologines molekules apibūdino ir pripažino jų reikšmę ląstelių procesams bei apie tai pranešė prancūzų chemikas Antoine'as Fourcroy [54]. Kiek vėliau Jonsas Jakobas Berzelius pavadino šias molekules „baltymu“ pagal graikišką žodį „prota“, reiškiantį „pirminės reikšmės“. Pirmosios pakitusių baltymų sukeliamų ligų apraiškos pastebėtos taipogi XVIII amžiuje, tačiau labai netikėtai – gamtoje. Ūkininkai bei piemenys pastebėjo subraižytas tvoras ir staigų, nenormalų merino avių elgesio pakitimą, pavyzdžiui, pakitusią eiseną ir koordinaciją, gausų laižymą ir stiprų kūno niežėjimą, dėl kurio sergančios avys ir buvo privertos kasytis braukydamos šonus į tvoras. Šiai avių ligai pavadinimas - skrepi - pasirinktas ne veltui, nes kilęs nuo angliško žodžio „scrape“, kuris reiškia – braukyti. Nors dabartiniais laikais nėra įrodymų, jog avies skrepi ligos prionai gali užkrėsti žmones, ir iš pažiūros ši liga nėra reikšminga, tačiau vėliau ji buvo pripažinta kaip pati pirmoji liga iš naujos neurologinių sutrikimų klasės, žinomos kaip užkrečiamosios spongiforminės encefalopatijos (toliau - USE) [55].

1920-1921 m. neuropatologai Hansas Gerhardas Creutzfeldtas ir Alfonsas Maria Jakobas aprašė kelių pacientų, turinčių spastiškumą ir sirgusių progresuojančia demencija, nežinomos etiologijos neurologinį sutrikimą, susijusį su nervų degeneracija. Kiek vėliau Jakobas pripažino Creutzfeldtą, kad jis pirmasis apibūdino sindromą, visai nesuvokdamas, jog ir pats Jakobas prisidėjo prie šio sindromo atskleidimo. Ir už metų 1922 m. Waltheris Spielmeyeris pirmą kartą pavartojo terminą „Kroictfeldo-Jakobo liga“ [56]. 1938 m. Cuille ir Chelle iškėlė hipotezę ir buvo įsitikinę, jog avių skrepi ligos sukėlėjas buvo „lėtas virusas“, ir kaip 1954 m. Sigurðsson teigė - turintis labai ilgą inkubacinį periodą [57]. Tačiau, mokslininkai nepastebėjo labai svarbaus skirtumo tarp virusų ir USE patogenų. 1944 m. veterinarijos gydytojas W.S. Gordonas sumanė išsiaiškinti, ar tai tikrai yra virusas, o ne USE patogenas. Tikslui pasiekti gydytojas panaudojo formaliną, tam, kad galėtų inaktyvuoti užkrėstų gyvūnų smegenyse ir blužnyje randamą, kaip tada manyta, virusą. Tada jis panaudojo šiuos apdorotus audinius vakcinuodamas neužkrėstus gyvūnus. Ir nors formalinas, kaip buvo manyta, inaktyvavo virusą – ligos sukėlėjas liko avių organizmuose ir po dvejų metų vakcinuoti gyvūnai mirė nuo avių skrepi ligos. Tad hipotezė, jog sveikų avių skiepijimas patogenišku smegenų skysčiu iš skrepi ligos užkrėstų avių ir perneša ligą, buvo priimta [55].

Kita vertus, A. G. Dickinsonas teigė, kad sergant skrepi liga, virusinės nukleorūgštys koduoja genetinę informaciją, ir nustatė geną, kuris, jo manymu, kontroliavo skrepi ligos inkubacinius periodus, tyrimuose su pelėmis [58]. 1966-1968 m. Gajdusek, Gibbs ir Alpers atliko eksperimentus

vakcinuodami vienas šimpanzes su CJD, o kitas - kuru ligos užkrėstu likvoru, bei atskleidė, jog ligos tikrai buvo perduodamos po intracerebrinės inokuliacijos.

Mokslininkai ir ekspertai žinojo, kad virusus ir bakterijas galima nukenksminti veikiant jonizuojančiai, UV spinduliuotei, dideliu karščiu, aukštu slėgiu ir kitais junginiais, kurie, kaip buvo žinoma, inaktyvuoja pastaruosius sukėlėjus. Tad 1966 m. fizikė Tikvah Alper pabandė panaudoti ultravioletinę (toliau – UV) spinduliuotę, kad inaktyvuotų ir nustatytų skrepi ligos sukėlėjo genominį dydį. Atlikus tyrimą fizikė nustatė, jog sukėlėjas nebuvo lengvai inaktyvuojamas esant dideliam UV spindulių kiekiui, todėl jis turi daugintis be nukleino rūgšties [55, 59]

1967 m. J.S. Griffithas buvo pirmasis mokslininkas, tvirtai teigęs, kad skrepi ligos sukėlėjas yra baltyminis. Turėdamas biofiziko, matematiko ir chemiko žinias, Griffithas taip pat pasiūlė tris mechanizmus, kurie galimai galėjo paaiškinti, kaip baltymas gali būti užkrečiamas ir kaip ši infekcija gali būti kontroliuojama genetiškai ir netgi atsirasti spontaniškai. Tačiau 1982 m. Stanley Prusineris surizikavo ir hipotezę, kad sukėlėjas yra baltymas, sukonkretizavo. Prusiner sugalvojo terminą ir avių skrepi ligos sukėlėją, baltyminę infekcinę dalelę pavadino „prionu“ [60]. Prusiner ir kiti mokslininkai patvirtino savo šią prionų hipotezę, išskirdami infekcinį baltyminį amiloidą iš sergančių gyvūnų smegenų ir sėkmingai jį inaktyvavo metodais, kurie naikino baltymus. Bet svarbu paminėti, kad stipri radiacija ir nukleazės, kurios naikina nukleino rūgštis, nesunaikino prionų. Kiek vėliau, 1997 m., mokslo bendruomenei pripažinus tokį mokslo atradimą, už atrastus potencialiai užkrečiamus baltymus – prionus, Prusiner gavo Nobelio fiziologijos ir medicinos premiją. Nuo tada prasidėjo „prionų era“ [55, 61].

1985 m. Bruce'as Chesebro ir Richardas Race'as iš baltymo sekos išvedė mRNA transkriptą, kuris kodavo PrP - proteazėms atsparią priono dalelę. Stebėtina tai, kad šio priono baltymo mRNA rasta ir infekuotame, ir neinfekuotame smegenų audinyje [62]. Tais pačiais metais Prusineris ir Charlesas Weissmanas pateikė papildomų įrodymų ir išsiaiškino, kad šeimininko ląstelės genas koduoja priono agentą [63]. Büeler 1993 m. atlikto tyrimo metu, avių skrepi liga užkrėstų smegenų homogenato skiepijimas pelėms, kurioms genetiškai trūksta PrPC geno, skrepi ligos nesukėlė, ir taip įrodė, kad prionų infekcijai yra reikalingas PrPC genas. Taip pat buvo išsiaiškinta, jog prionai neskatina humoralinio imuninio atsako, o tai rodo, kad skrepi sukėlėjas gali būti imunologiškai inertiškas šeimininko koduotas baltymas, atitinkantis prionų hipotezę [64].

Genetinis ir biocheminis spontaniškas prionų susidarymas in vitro ir in vivo iki šiol yra tvirčiausias įrodymas, kad prionai yra infekciniai, netinkamai susilankstę baltymai, sukeliantys ligas ir neturintys mokomosios nukleino rūgšties. Ankstesniuose prionų generavimo eksperimentuose, mokslininkai rėmėsi PrPC ekstrahavimu iš gyvų gyvūnų, kurie, kaip tada buvo manyta, galėjo turėti

spėjamą USE virusą, tad šie de novo tyrimais buvo atmesti. Ir kiek vėliau daktaras Jiyan Ma atliko bene įtikinamiausią iki šiol eksperimentą, patvirtinantį prionų hipotezę: infekcinių prionų susidarymas iš bakterijose gaminamo rekombinantinio priono baltymo [65]. Šie eksperimentai dažnai mokslininkų pripažįstami, kaip pačiais svarbiausiais ir labiausiai įrodytais. Nors kai kurie teiginiai vis dar palankiai vertina lėtą virusą ar net bakterinę prioninių ligų etiologiją, dauguma mokslininkų dabar pripažįsta prielaidą, kad normalus, šeimininko užkoduotas PrPC gali klaidingai virsti patologine forma (PrPSc), kad sukeltų prionų ligą jautriems šeimininkams.

2.1.2. Dabartinės teorijos

Vertinant literatūros šaltinius matoma, jog teorijų bandančių įrodyti patogeniškų prionų kilmę buvo daugybė, tačiau net ir dabartiniais XXI amžiaus laikais mokslininkų bendruomenei vis dar lieka neaišku – dėl kokių išorinių ar vidinių aplinkos, fiziologinių, genetinių, spontaninių ar net gamtinių priežasčių, veiksnių šie amiloidai tampa patogeniškais ir sukelia neurodegeneracinėms ligoms būdingus požymius. Todėl, įvertinus ankstesnes teorijas bei mokslo laimėjimus, yra pravartu apžvelgti ir vienus iš naujausių tyrimų, atradimų bei idėjų, kad suprasti kokios, labiausiai pagrįstos ir įrodytos, ar dar tik neseniai pastebėtos ir pradėtos tirti, yra PrPC priono virtimo PrPSc forma priežastys bei mechanizmai.

2.1.2.1. Paveldimumas, genetika bei spontaninės mutacijos

Turbūt labiausiai išnagrinėtas ir įrodytas patogeninių prionų atsiradimas žmogaus organizme yra susijęs su paveldimumu ir genetiniais pokyčiais. PrP baltymą koduoja PRNP priono baltymo genas, kuris yra randamas 20p13, t.y. 20 chromosomoje, 13p trumpajame petyje. Mutacijos ar polimorfizmai šiame gene lemia priono PrPC virtimą patologine PrPSc forma. Šeiminės gCJD ligos atveju geno mutacijos paveldimos autosominiu dominantiniu būdu [66]. Individualų genetinį jautrumą sporadinei sCJD formai lemia PRNP geno 129 kodono polimorfizmas, koduojantis metioniną (M) ir valiną (V) ir sudarantis skirtingus genotipus [67]. Turint homozigotinius M129M ir V129V genotipus, yra didelė rizika susirgti sCJD, o turint heterozigotinį M129V genotipą rizika yra mažesnė [68]. Dėl skirtingų genotipų, pasireiškia skirtingi CJD ligos fenotipai, su skirtingais simptomais, ligos vystymosi greičiu. Dažniausios PRNP geno paveldėtos ar spontaninės mutacijos yra E200K, V210I, V180I, D178N, M232R, o būtent E200K paveldima mutacija yra viena iš dažniausių gCJD priežasčių [69]. M129V ir E219K mutacijos taip pat dažnos, tačiau jos mokslo bendruomenei kelia daug klausimų - dėl galimo pastebėto 129 kodono M/V polimorfizmo protekcinio poveikio, tačiau to paties kodono M/M ir V/V genotipų galimai esamo ligos modifikacinio poveikio ir rizikos veiksnio susirgti visais CJD formos atvejais bei galimo pastebėto protekcinio E219K poveikio sCJD ligos atveju, ypač japonų ir korėjiečių populiacijose [70, 71]. Manoma, jog ne tik genetinės mutacijos sukelia gCJD, bet ir

spontaninės t.y. nepaveldėtos arba postzigotinės PRNP geno mutacijos gali lemti sporadinės sCJD atsiradimo riziką [72]. Spontaninės PRNP geno mutacijos dėl savo retumo gali atsirasti dėl įvairių pilnai dar mokslo neišaiškintų priežasčių, aplinkos faktorių, tokių kaip: oksidacinis stresas, kaupiantis reaktyvioms deguonies formoms (toliau - ROS), jonizuojanti spinduliuotė, įvairios cheminės medžiagos, kurios plačiau aptariamos 2.1.2.4. punkte, „Netaisyklingas priono baltymo vystymasis“ skyriuje.

2.1.2.2. Užkrėsta gyvulių mėsa

Vienas, atrodo, daugiausia baimės keliančių veiksnių visuomenei patogeninių amiloidų atsiradime yra užsikrėtimas iš išorės užkrėstu, plačiai vartojamu, maistu – t.y. gyvulių mėsa. Manoma, kad naujasis Kroictfeldo-Jakobo ligos variantas atsiranda tada, kai žmonės suvalgo galvijų spongiformine encefalopatija (toliau - GSE) užsikrėtusių karvių mėsą. Šis užsikrėtimo būdas yra pagarsėjęs ne kartą pasaulyje nuskambėjusiais protrūkiais. Pranešimai apie pirmąjį kartą nustatytą naująjį Kroictfeldo-Jakobo ligos variantą (vCJD) buvo užfiksuoti Jungtinėje Karalystėje 1996 m. [73]. Daugiausia susirgimų atvejų Jungtinėje Karalystėje pasireiškė 1990-ųjų pabaigoje ir 2000-ųjų pradžioje ir tai sukėlė paniką ne tik visuomenei, mokslininkams ar Didžiosios Britanijos tarptautinei prekybai, bet tai tapo didis susirūpinimas visai Europai. Maisto saugos užtikrinimas yra vienas svarbiausių visuomenės pasitikėjimo valstybe dalykas, tad Europos Sąjunga nustatė gyvūnų ir vartotojų sveikatos prevencijos, kontrolės ir likvidavimo taisykles. D. Britanijai buvo uždrausta jautieną eksportuoti į daugelį šalių, o kai kurios pasaulio šalys draudimus galiojančiais laikė net iki 2019 m. [74]. Prieš protrūkiui atsirandant galvijai buvo šeriami mėsos ir kaulų ėdalu (angl. meat-and-bone meal), kurį sudarė susmulkintas kitų negyvų galvijų mėsos ir kaulų mišinys, miltų pagrindu [75]. Ne visi mišiniai „švarūs“, dėl kokybės ir higienos kontrolės stygiaus, todėl kai kurie mišiniai buvo „užkrėsti“ ir sudaryti iš GSE sirgusių gyvulių likučių. Sveikos karvės ilgainiui misdamos šiuo mišiniu užsikrėsdavo GSE, netrukus nugaišdavo ir, iki dar neatsirandant pirmiesiems vCJD susirgimų atvejams, jų mėsa buvo plačiai naudojama maisto pramonėje. Ne tik D. Britanijoje buvo pranešta apie vCJD atvejus, bet ir kitose Europos šalyse, JAV, Kanadoje, Azijoje bei Artimuosiuose Rytuose.

Šiai dienai šis pakitusios struktūros priono plitimo kelias iš gyvulių mėsos į žmogaus organizmą mokslininkams kelia daug klausimų. Europos Sąjunga yra nustačiusi reikalavimą, kad skerdžiant gyvūnus ir apdirbant skerdeną žmonių maisto vartojimui reikia pašalinti visus nervinius ir limfinius audinius, t.y. taip tariamas specifines pavojingas medžiagas (toliau - SRM), kadangi šiose medžiagose yra aptiktas pakitusio priono kaupimasis. 2019 metais buvo nustatyta, jog GSE užsikrėtusių galvijų visoje limforetikulinėje sistemoje (LRS) nebuvo aptikti pakitę prionai PrPSc, tačiau jie buvo aptikti tonzilėse, Pejerio plokštelėse ir mezenteriniuose limfmazgiuose [76]. Yra teorija, jog šiose Pejerio plokštelėse galėtų prionai daugintis ir po to plisti į centrinę nervų sistemą po

peroralinio užsikrėtimo [77]. Buvo atliktas tyrimas su Pejerio plokštelių vystymosi lygiu avių, galvijų, žmonių LRS ir jų skirtingo amžiaus grupėse tiriant jautrumą USE infekcijai. Rezultatai parodė, jog jaunesni gyvūnai, turintys aktyvesnę LRS ir geriau išsivysčiusias Pejerio plokšteles ir buvo labiau pažeidžiami prionų infekcijai peroraliniu būdu, o tai galėtų paaiškinti, kodėl dauguma GSE atvejų literatūros duomenimis nustatyta jauniems galvijams [78]. Su žmonėmis tokių tyrimų beveik nėra, todėl nėra žinoma kokia (bent jau mažiausia) pakitusių prionų dozė turėtų paveikti skirtingo amžiaus žmogų suvalgius užkrėstą mėsą, jog per Pejerio plokšteles nenormalūs PrP nukeliautų į centrinę nervų sistemą. Įdomu būtų tai, jeigu iš žmonių mirusių nuo vCJD ligos formos autopsijos metu būtų imami ir virškinimo trakto gleivinės mėginiai, siekiant išsiaiškinti, ar buvo kokie nors gleivinės vientisumo pakitimai, anatominiai skirtumai, kurie galbūt yra susiję su prionų patekimu į CNS per LRS. Be to, reikėtų autopsijos duomenis palyginti su klinikinėmis diagnozėmis, skiriant dėmesį ir buvusioms vCJD pacientų virškinamojo trakto ligoms.

2.1.2.3. Netaisyklingas priono baltymo vystymasis

Įdomiausias ir daugiausia klausimų keliantis procesas, šių patogeninių prionų išsivystyme, yra netaisyklingas priono baltymo vystymosi mechanizmas. Šiuo atveju reikia priminti, jog prionas tai baltymas, kurį norint paversti patogenine PrPSc forma reikėtų imtis standartinių veiksmų, veikiančių baltymą tiek iš cheminės, tiek iš fizikinės pusių. Tačiau, tai paprastai nepasiekiama, dėl to mokslininkai ieško būdų, kaip būtų galima greičiau ištirti netaisyklingo priono vystymąsi. Vienas iš būdų yra tyrimai su mielėmis. Šis modelis dažnai naudojamas tyrimuose, nes mielės turi paprastą genetinę struktūrą, lengvai, greitai auginamos bei manipuliuojamos. Vieno iš eksperimento su mielėmis tyrimo metu buvo įvertina, kaip oksidaciniai veiksniai gali paskatinti mielių baltymo Sup35 konformaciją patogenine priono [PSI+] forma [79]. Tyrimo metu buvo naudojamas vandenilio peroksidas, dėl kurio padaugėjo ROS kiekis ląstelėse, buvo sukeltas oksidacinis stresas ir buvo stebėtos de novo mielių patogeninės prionų [PSI+] formos. Be to buvo pastebėta, jog esant superoksido dismutazės 1 (toliau – SOD1) mutacijoms, lankstymasis ir agregacija gali lemti spartų, net 200 kartų didesnį, patogeninių prionų formavimosi dažnį. SOD1 katalizuoja superoksido anijono konversiją į vandenilio peroksidą ir apsaugo nuo oksidacinio streso. Žmogaus SOD1 mutacijos yra siejamos su amiotrofine lateraline skleroze, kurios metu, kaip ir prioninių ligų atveju, vyrauja patogeninių baltymų agregacija, tik šiuo atveju SOD1 veikia kaip prionas [80], todėl šio tyrimo atradimas gali parodyti netikėtą ryšį tarp ALS ir prioninių ligų [81]. Kitas 2019 m. atliktas tyrimas rodo, jog žemo pH sąlygomis PrPC C-terminalinio domeno/ galo α2 spiralė tampa nestabili, ko pasekoje vyksta šių regionų destabilizacija ir netaisyklingas baltymo susilankstymas [82]. Kitame 2021 m. atliktame tyrime taip pat buvo nustatyta, jog esant žemam pH lygiui, fiziologinis druskos kiekis destabilizuoja PrPC struktūrą, vandenilinius ryšius, antrinėje (ypač) ir tretinėje baltymo

struktūroje, α2 ir α3 spiralėse, ir taip susilpnėjus ryšiams įvyksta baltymo konformacija, o vėliau ir oligomerizacija [83]. Pati prionų oligomerizacija, pastebėta, jog galimai vyksta endocitiniame kelyje - lizosomose, kuriose yra žemas pH lygis. Yra teorija, kad būtent šioje terpėje veikiant pH prionai netaisyklingai susilanksto ir pradeda formuoti didesnius oligomerus [84]. Taip pat yra teorija, jog PrPC sąveikauja su lipidais glicerofosfolipidais, ypač su fosfatidilglicerolio pūslelėmis (toliau – POPG), nes pastebėta, kad tokia sąveika lemia PrPC konversiją į patologinius PrPSc bei jų agregaciją, be jokių kitų kofaktorių pagalbos. Pastebėta, kad net ir pats PrPSc buvimas padidina laisvo cholesterolio kiekį neurono plazminėje membranoje, taip sukeldamas jos sudėties pokytį, kuris galėtų būti neurotoksiškumo požymis prioninių ligų patologijoje. Dėl to glicerofosfolipidai yra siūlomi kaip potencialūs USE biožymenys [85]. Be to yra tyrimų, kai net ir sumažinus prionais užkrėstose ląstelėse laisvojo cholesterolio kiekį (naudojant omega 3 riebalų rūgštis DHA ir EPA), PrPC konversija į PrPSc nepristabdoma, o kaip tik reikšmingai padidinama [86]. Todėl bendro cholesterolio kiekio mažinimas ir prionų konformacijos mechanizmai turėtų būti plačiau ištirti, ieškant prevencinių būdų nuo prionų ligų. Remiantis šiais aptartais tyrimais, matoma, jog yra daug skirtingų atliktų tyrimų, kurie turi teigiamo potencialo ir kurie galėtų ateityje pagrįsti, siekiant rasti netaisyklingo priono baltymo vystymosi mechanizmus.

3.1. Kroictfeldo-Jakobo liga

3.1.1. Etiologija ir ligos formos

Kroictfeldo-Jakobo liga - yra labai reta neurodegeneracinė liga, priskiriama spongiforminių encefalopatijų ligų grupei, kuri pasitaiko tik 1-2 atv./1 mln. žmonių populiacijoje kasmet visame pasaulyje. Nors liga yra labai reta, visų prioninių ligų kontekste, ši liga yra sutinkama dažniausiai [87]. CJD pirmą kartą 1920 m. aprašė vokiečių gydytojas H.Creutzfeldt, o vėliau 1921 ir 1923 m. – A. Jakob [88]. Dažniausiai panašiu dažniu serga tiek moterys, tiek vyrai, specifiško lyčiai dominavimo nėra. Yra skiriamos keturios Kroictfeldo-Jakobo ligos formos: sporadinė – sCJD, jatrogeninė – jCJD, naujojo varianto – vCJDir šeiminė - gCJD formos. Dažniausia CJD praktikoje pasitaikanti forma, tai sporadinė sCJD forma, kuri pasitaiko virš 85% atvejų [89], o genetinė gCJD forma, genetiškai nulemta PRNP geno mutacijos apie 10 - 15 % [90]. Vidutiniškai liga suserga apie 62 metų asmenys, tačiau yra ir jaunesnių, ir vyresnių atvejų pavyzdžių [91, 92, 93]. gCJD atveju pacientai suserga kiek jaunesni palyginus su sCJD tipo atvejais [94]. vCJD ir jCJD atvejais, dėl užsikrėtimo būdo, dažniau pasitaiko jaunesnių asmenų užsikrėtimo atvejai.

Genetinis polinkis taip pat būdingas CJD ligai, ypač gCJD atvejais. Nors kai kuriais sCJD atvejais priono baltymo PRNP geno polimorfizmas turi įtakos ligos išsivystymo rizikai. Tarkime, 129 ir 219 kodonų atvejais, esant homozigotinei formai, pavyzdžiui, 129 kodono M129M ir V129V genotipų

atveju, padidėja rizika susirgti sCJD, bet esanti heterozigotinė forma, pavyzdžiui, M129V genotipas, tarsi atlieka apsauginę funkciją šios ligos vystymesi [95]. gCJD atvejai turi tam tikrą geografinį paplitimą Italijoje, Slovakijoje, Izraelyje, Šiaures Afrikoje su dideliu atvejų skaičiumi, palyginus su kitomis pasaulio šalimis [94]. Svarbu suprasti, jog kai kur gali atrodyti, jog atvejų skaičius didelis, tarkime JAV ar JK, bet tai priklauso nuo to, kaip aktyviai gydytojai specialistai praneša apie naujai nustatytus CJD atvejus nacionalinėms institucijoms ar centrams, kurie stebi prioninių ligų atvejų dažnumą, paplitimą. Kaip rizikos veiksnys jCJD atvejams atsirasti laikomos neurochirurginės operacijos, dėl praktikoje buvusių atvejų po neteisingo chirurginių instrumentų sterilizavimo, ar dėl potencialiai užkrėstos kietojo smegenų dangalo medžiagos persodinimo, ar dėl kraujo perpylimų. Tačiau tokių atvejų pasaulyje pasitaikė nedaug ir dėl mažos atvejų imties, žemos tyrimų kokybės, publikacijų šališkumo, yra sunkiau patvirtinti, jog tai yra svarus CJD rizikos veiksnys. Yra tyrimų, jog galbūt dirbant fermoje, yra didesnė CJD susirgimo rizika, tačiau tai tik pavienis tyrimas [97].

Toliau bus aptariamos CJD formos, jų išskirtinumas, kilmės ypatumai bei kiti svarbūs aspektai, padedantys jų diferenciacijai.

Sporadinė sCJD forma

Tai yra dažniausia CJD ligos forma, kuri sudaro apie 85% visų CJD atvejų [98]. Atsiranda spontaniškai, be jokio žinomo veiksnio ar paveldimumo bei nėra susijusi su regioniniais ar metų laikų (sezoniniais) sergamumo skirtumais. sCJD paprastai suserga vyresni nei 40 metų žmonės, kuriems vidutiniškai yra 65 metai. Ligos simptomatika yra labai įvairi ir jai būdinga greitai progresuojanti demencija, ataksija, miego sutrikimai, emocinis labilumas, asmenybės pakitimai, regėjimo sutrikimai, afazija, ekstrapiramidiniai simptomai ar dažniausiai vėlyvoje ligos stadijoje esančios mioklonijos su besivystančiu akinetiniu mutizmu. MRT tyrime matomi hiperintensiniai signalai gumburo ir žievės projekcijose. EEG dažnai rodo periodinius aštrių bangų kompleksus, susidedančius iš aštrių smailių ar trifazių bangų kompleksų. PrPC spontaniškai virsta PrPSc ir dažnai yra susijusi su PRNP geno M129V genotipu. Ligos atveju aptinkamas 14-3-3 baltymas bei RT-QuIC testas yra teigiamas. Liga trunka vidutiniškai 4-6 mėn. ir mirtis dažniausiai įvyksta per 1 metus nuo ligos pradžios [88].

Jatrogeninė jCJD forma

Tai jatrogeniniu keliu užkrečiama CJD ligos forma, kuri pasitaiko < 1% visų CJD atvejų. Dažniausiai sukeliama medicininių procedūrų, ypač neurochirurginių operacijų, kraujo perpylimo, augimo hormonų injekcijų metu, per patogeniniais prionais užkrėstas medžiagas ar chirurginius instrumentus. Inkubacinis laikotarpis, pagal naujausius tyrimo duomenis, trunka nuo kelių metų iki net 30 metų laikotarpio [99, 100]. Klinikiniai simptomai panašūs į sCJD formą: kognityvinių funkcijų

sutrikimai, ryškus atminties praradimas, tačiau labiau būdingas vėlesnėje ligos stadijoje, emocinis labilumas, ataksija, motoriniai pokyčiai. Šį ligos tipą galima atsekti pagal klinikines diagnozes, atliktas medicinines procedūras, aprašytas paciento sveikatos duomenų bazėje. Šios formos atvejų kontrolei bei prevencijai svarbūs griežti medicininių instrumentų sterilizacijos protokolai ir griežta kraujo donorų atranka.

Naujojo varianto vCJD forma

Tai per suvalgytą, užkrėstą galvijų mėsą, plintanti vCJD forma, kuri yra susijusi su galvijų spongiformine encefalopatija (GSE), dar vadinama „karvių pasiutlige“ (angl. mad cow disease). Pats pirmas vCJD ligos atvejis nustatytas D. Britanijoje 1996 metais, po kurio įvyko šios ligos formos didelis atvejų protrūkis. Sergant vCJD, simptomai išsivysto jaunesniame amžiuje, dažniausiai < 30 metų, lyginant su sCJD. Pastaraisiais atvejais inkubacinis laikotarpis nuo užterštos jautienos ar kitų galvijų produktų suvartojimo iki simptomų atsiradimo, buvo nuo 12 iki daugiau nei 20 metų. Dažnai simptomų pradžioje dominuoja psichiatriniai simptomai, depresija, nerimas, labilios nuotaikos, savęs nevaldymas, tik vėliau ligai progresuojant seka neurologiniai simptomai, smegenėlių ataksija. MRT tyrime matomi hiperintensiniai signalai gumburo ir žievės projekcijose, o EEG dažnai matomi periodiniai aštrių bangų kompleksai, su aštrių smailių ar trifazių bangomis. Liga dažnai susijusi su PRNP geno M129M genotipu. Vidutinė vCJD ligos trukmė dažniausiai siekia 13 - 14 mėnesių. Nors atvejų skaičius yra labai sumažėjęs, nepaisant to, reikia išlikti budriems bei valgyti tik iš patikimų ūkių arba parduotuvių galvijų mėsą [88].

Šeiminė (genetinė) gCJD forma

Tai autosominiu dominantiniu būdu, susijusi su PRNP geno mutacijomis, paveldima šeiminė/ genetinė gCJD forma. Bendrai sudaro apie 10 – 15 % visų CJD atvejų [101]. Pasaulyje daugiausia atvejų paplitę yra Slovakijos, Italijos, Izraelio, Šiaurės Afrikos populiacijose. Vienos dažniausių mutacijų yra E200K, D178N, V210I genotipai ir kitos mutacijos, su kiekvienam genotipui skirtingu fenotipu. Kai kurios mutacijos gali atsirasti de novo ir toliau būti perduodamos palikuoniams. Vidutinis pasireiškimo amžius - apie 52 metai [102]. Šeiminės gCJD ligos formos atveju visi simptomai panašūs į sCJD formą, tačiau liga prasideda jaunesniame amžiuje ir progresuoja lėčiau, nei sCJD. EEG retai kada rodo periodinius aštrių bangų kompleksus. MRT tyrime hiperintensiniai radiniai bazalinių ganglijų ir žievės projekcijoje - daug rečiau aptinkami nei sCJD atvejais arba gali visai neturėti ryškių MRT tyrime pakitimų. 14-3-3 baltymas aptinkamas taip pat ne taip dažnai kaip sCJD atveju. Bendrai šios ligos formos eiga dažnai būna ilgesnė ir po pirmųjų simptomų atsiradimo pacientas gali išgyventi net keletą metų. Šios formos atveju yra labai svarbi genetinė šeimos

konsultacija bei genetiniai tyrimai, kurie gali būti svarbūs kitiems šeimos nariams, kurie potencialai taip pat nešioja PRNP geno mutaciją.

3.1.2. Patogenezė

Normalus arba ląstelinis priono baltymas (PrPc) - tai glikozilfosfatidilinozitoliu pritvirtintas glikoproteinas. Jis dažniausiai randamas organuose ir audiniuose, turinčiuose aukštą ekspresijos lygį centrinėje ir periferinėje nervų sistemoje, ant išorinės neuronų membranos, arba limforetikuliniame audinyje. Baltymas egzistuoja dviem formomis: normalios arba ląstelinės PrPc izoformos arba infekcinės, su liga susijusios „skrepi“ izoformos PrPSc, kitaip dar vadinamos proteolitiniam fermentui proteazei K (toliau- PK) atsparios PrPres priono formos [103]. Tiek PrPC, tiek PrPSc izoformos turi tokią pačią aminorūgščių seką, tačiau PrPC daugiausia sudaro α-spiralė, o PrPSc struktūra turi daug β-klosčių [104]. Būtent šis konformacinis skirtumas ir lemia PrPSc netirpumą įvairiuose sterilizavimo detergentuose [105, 106]. Įrodyta, kad PrPSc yra užkrečiamas ir savaime dauginasi, veikia kaip šablonas ir skatina PrPC pavertimą PrPSc [54]. PrPsc kaip oligomeras polimerizuojasi į lazdeles primenančias struktūras - sudaro amiloidines fibriles, agreguojasi ir sukelia neurodegeneraciją, neuronų struktūrinius ir funkcinius pažeidimus bei jų praradimą [107, 108, 109]. Taip pat PrPSc gali prisijungti ir prie ląstelių membranų per savo glikolipidinius inkarus arba kauptis kaip tarpląstelinės plokštelės.

PrP baltymą koduoja PRNP priono baltymo genas, kuris yra randamas 20 chromosomoje 13p trumpajame petyje. Mutacijos pastarojo geno regione yra susijusios su jau anksčiau aptartų spongiforminių encefalopatijų, tokių kaip Kroictfeldo-Jakobo liga, mirtina šeimine nemiga, Gerstmann-Straussler liga ir kuru, atsiradimo priežastimi [110]. Vienas iš individualų genetinį jautrumą sporadinei sCJD ligai lemiančių veiksnių yra PRNP geno 129 kodono polimorfizmas, koduojantis metioniną (M) ir valiną (V) ir sudarantis skirtingus genotipus [111]. Kitas ne ką mažiau svarbus veiksnys - yra nenormaliai sulankstyto proteazėms atsparaus priono (toliau- PRPres) struktūrinis ir molekulinės masės skirtumai, pagal kuriuos išskiriami 1 ir 2 tipai. Abiejų šių veiksnių sąveika lemia sporadinės sCJD ligos heterogeniškumą, klinikinius ir patologinius fenotipus, kurie savo ruožtu lemia skirtingą sCJD ligos simptomatiką. Dažniausiai, pagal molekulinę klasifikacijos sistemą, pasitaikantys sporadiniai CJD molekuliniai potipiai/pogrupiai yra MM1, MV1, VV2 ir MV2, o VV1 ir MM2 - yra retesni [112].

Prionai, skirtingai nei įprastiniai infekcijų sukėlėjai, tokie kaip bakterijos, virusai, grybai, visai neturi replikacijai reikalingų nukleorugščių - nei DNR, RNR [113]. Dėl šios savybės prionai tampa atsparūs gydymui, kuriuo siekiama nukenksminti nukleorūgštis. Be to, nerimą kelia ir patogeninių prionų struktūrinis stabilumas įvairiems sterilizavimo būdams: atsparumas standartinėms

dezinfekavimo priemonėms, žemam pH, proteolitiniams fermentams, aukštam (hidrostatiniam) slėgiui, karščiui (kuris, norint pilnai sunaikinti PrPSc bei padaryti prionų neužkrečiamumą, siekia net 1000 °C) [114] ar net jonizuojančiai spinduliuotei. Dėl įprastos baltymo versijos, patogeniniai prionai žmogaus organizme nesukelia šeimininko imuninės sistemos imuninio atsako, taip išvengdami destrukcijos, o tai dar susiaurina naujų CJD gydymo būdų paiešką.

3.1.3. Patologija

Pacientams, sirgusiems ir mirusiems nuo CJD ligos, atliekama autopsija, norint įvertinti patologinius pakitimus galvos smegenų audinyje. Makroskopinio tyrimo metu gali būti randama smegenų žievės atrofija, hipokampo ir migdolinio kūno atrofija, šoninių skilvelių ragų padidėjimai, smegenėlių, uodeguotojo, dryžuotojo branduolio ar gumburo atrofija bei gali būti visai nematyti jokių neįprastų darinių. Autopsijos metu svertos pacientų smegenys siekė tiek normalų apie 1400 g svorį, tiek rodė labai sumažėjusį apie 860-1040 g svorį [115, 116]. Mikroskopiniame patologiniame tyrime pagrindinis morfologinis kriterijus yra matoma spongiforminė, dar vadinama „vakuolinė“ , neuronų, dendritinių, aksoninių ataugų gliozė, degeneracija. Taip pat gali matytis astrocitų hipertrofija, PrP imunohistocheminio tyrimu metu, smegenų žievėje. Grūdėtųjų ląstelių sluoksnyje būna matomos patologinės PrPSc amiloidinės plokštelės, sankaupos [117].

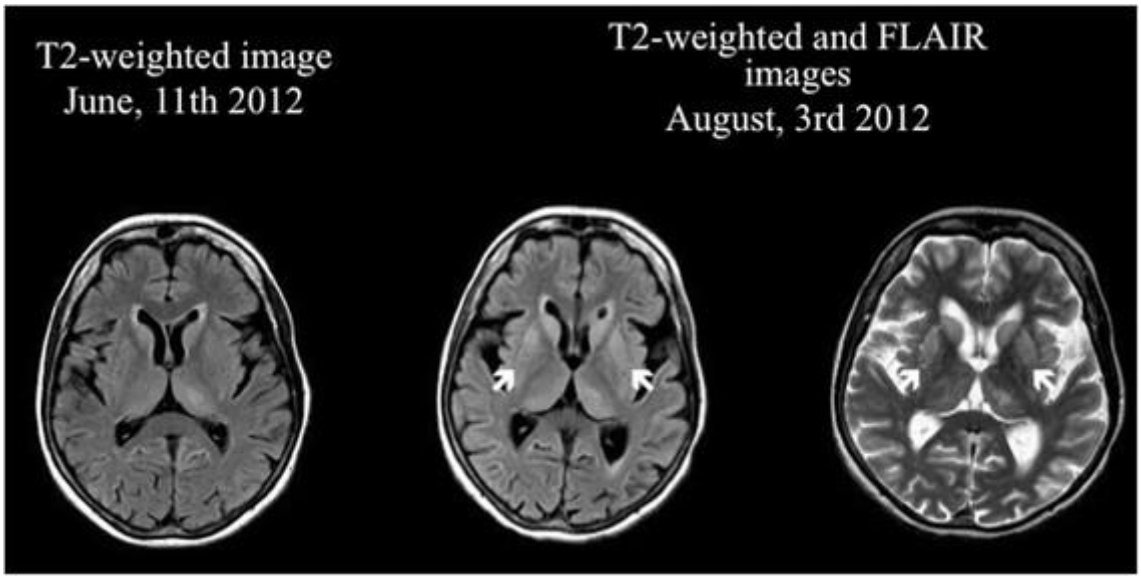
3.1.4. Klinika

CJD ligos atveju simptomų įvairovė yra gana gausi, tačiau yra ir bendrų ligos bruožų, kaip kad spartus kognityvinės funkcijos nuosmukis, staigi demencijos sindromo pradžia su ypač išreikštu atminties susilpnėjimu ir/ar praradimu. Sutrikusi orientacija laike, vietoje, savyje ir situacijoje, sutrikusi dėmesio koncentracija atliekant kasdienes užduotis bei, žinoma, atminties sutrikimai, yra pirmieji ankstyvieji CJD ligos požymiai [118]. Neuropsichiatriniai simptomai pasireiškia pacientams gana panašiai, su įvairiais elgesio sutrikimais - apatija, nerimu, pykčio priepuoliais, labiliomis nuotaikomis, taip pat įskaitant ir afaziją, apraksiją, įvairius frontalinės smegenų srities sindromus [119]. Kai kuriems pacientams gali pasireikšti ir hipersomnija arba nemiga, ar net regos haliucinacijos. Ligai progresuojant, vėlyvosiose ligos stadijose atsiranda ryškios mioklonijos, ypač sCJD ligos atveju. Pasireiškia ekstrapiramidiniai simptomai - hipokinezija, distonija, bradikinezija, o taip pat vėlesnėse stadijose ir akinetinio mutizmo klinika, kai pacientai negali nei judėti, nei kalbėti [88, 120]. Liga gali progresuoti labai greitai, su matomu sparčiu būklės blogėjimu savaitėmis ar net dienomis. Pacientai negali patys funkcionuoti, pasirūpinti savimi, atlikti kasdienių veiksmų, kaip kad valgymas, kalbėjimas, judėjimas. Visiškai nusilpus organizmo sistemoms, dažniausiai dėl kvėpavimo takų komplikacijų, pacientai miršta.

3.1.5. Diagnostika

Galvos smegenų MRT

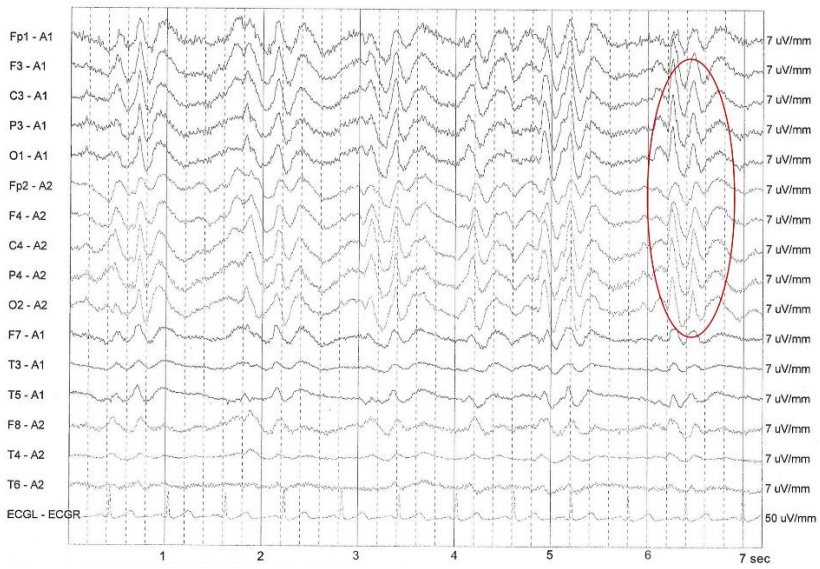
Magnetinio rezonanso tomografija yra jautrus prioninių ligų diagnostikos metodas. Dažniausiai tipiški pokyčiai, kaip hiperintensiniai signalai, aptinkami frontalinės skilties smegenų žievės dalyse - dar vadinama „žievės juostelė“, taip pat kitų sričių pilkojoje medžiagoje - bazaliniuose ganglijuose (n.caudatus, n.putamen) DWI, T2-FLAIR sekose (1 pav.) . Išskirtinis CJD bruožas ligai progresuojant yra pokyčių plitimas į frontalinę žievę, matomas T2-FLAIR sekose [121, 122]. Tokie intensyvaus signalo pokyčiai rodo neuronų žūtį, gliozę ir spongiforminiam smegenų audinio pakitimui būdingą charakteringą bruožą - spongiforminę (vakuolinę) degeneraciją smegenų audinyje, primenančią porėtos "kempinės" vaizdą, matomą mikroskopu [121].



1 paveikslėlis. Galvos smegenų MRT T2 svertiniuose ir FLAIR vaizduose vyrauja simetriški n.putamen ir n.caudatus hiperintensyvumai ir pokyčiai 2 mėn laikotarpyje. Šaltinis: Creutzfeldt-Jakob disease mimicking autoimmune encephalitis with CASPR2 antibodies. ResearchGate; 2014 Nov.

Elektroencefalografija

Ankstyvosiose ligos stadijose dažnai pastebimas nespecifinis lėtas aktyvumas ir priekinis periodinis ritminis delta aktyvumas (FIRDA), o vėliau – klasikinis EEG aktyvumas – periodinis aštrių bangų kompleksas (PSWC) (2 pav.), susidedantis iš aštrių bangų, smailių ar trifazių bangų kompleksų. EEG aktyvumo pasiskirstymas gali kisti gana greitai per visą ligos eigą, todėl rekomenduojama dažniau pakartoti šį tyrimą. Pastebėta ir tai, jog nenormalus EEG aktyvumas dažnai labiau išreikštas tik viename smegenų pusrutulyje [123].



2 paveikslėlis. Periodinis aštrių bangų kompleksas (PSWC). Šaltinis: A Case Report of Probable Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease: How to Approach Early Diagnosis? ResearchGate; 2024 Nov 21.

Cerebrospinalinio skysčio tyrimai (CFS)

14-3-3 ir tau baltymai

CJD ligos atveju likvore yra aptinkamas nenormalus baltymų kiekis, kurį sudaro 14-3-3 ir tau baltymai. 14-3-3 baltymas dalyvauja įvairiuose fiziologiniuose procesuose, įskaitant signalo perdavimą, ląstelių proliferaciją, apoptozę, autofagiją, ląstelių ciklo reguliavimą, širdies veikimo repoliarizaciją, širdies vystymąsi, tarpląstelinį elektrolitų homeostazę, neurologinį vystymąsi ir įgimtą imunitetą [124]. Tau baltymas - yra su mikrovamzdeliais susijęs baltymas, gebantis stabilizuoti neuronų mikrovamzdelius ir tokiu būdu skatinantis aksonų augimą [125]. Struktūriškai jis mažai linkęs agreguotis, tačiau neurodegeneracinių ligų, tauopatijų metu yra būdinga šio baltymo agregacija. Dažniausiai su šio baltymo padidėjimu asocijuojama Alzheimerio liga, bet taip pat padidėjusios vertės fiksuojamos ir CJD ligos atveju. Manoma, jog šie baltymai nėra tiesioginiai rizikos veiksniai prioninių ligų kontekste, bet žinoma tai, jog greito smegenų audinio pažeidimo metu pastarieji baltymai yra išskiriami į kraują. 14-3-3 tyrimas diagnozuojant CJD siekia 92 % jautrumą bei 80 % specifiškumą [126].

Švedijoje yra siūlomas naujas diagnostikos modelis “T-tau ir P-tau santykis”, tarp tau baltymo ir fosforilinto tau baltymo (P-tau) kiekio, turintis net 99,0% specifiškumą, ir 78,5% jautrumą. Santykio nustatymas rekomenduojamas dėl to, nes P-tau rodiklis ženkliai padidėja CJD ligos atveju, kai kitų neurodegeneracinių ligų atvejais jis dažnai būna žemos vertės [127].

Kraujo biožymenys

Lengvoji neurofilamentinė grandinė (NfL)

Pastaruoju metu ieškomi kraujo biožymenys, kurie padėtų išvengti liumbalinės punkcijos ir smegenų likvoro mėginio paėmimo poreikio, kurie galėtų padėti CJD ligos diagnostikoje. Pacientų sirgusių CJD kraujyje buvo aptiktos padidėjusios lengvosios neurofilamentinės grandinės (toliau- NFl) vertės kraujo plazmoje. NfL - tai vienas iš neuronų citoskeleto komponentų, kurį išskiria neuronų, o ypač aksonų, įvairūs mechaniniai pažeidimai sergant tokiomis ligomis, kaip frontotemporaline demencija, išsėtine skleroze. JK atlikto tyrimo metu pastebėta, jog NfL koncentracija buvo ženkliai padidėjusi net ankstyvoje sCJD ligos stadijoje su minimalia CJD ligai būdinga simptomatika ir lengvu kognityviniu sutrikimu. Pacientams, sergantiems sCJD, padidėjo ir tau, ir NfL koncentracijos serume, tačiau NfL išskyrė pacientus iš kontrolinės grupės net 100 % specifiškumu ir 100 % jautrumu, o tau baltymai tai padarė su 83 % specifiškumu ir 91 % jautrumu [128]. Buvo bandomas tirti NfL ir tau baltymų kiekis kraujyje, PRNP mutacijų nešiotojams, kuriems dar nebuvo pasireiškę sCJD klinikiniai simptomai ir atlikti įrodymai parodė, kad tau ir NfL lygis gali padidėti likus net 2 metams iki klinikinės ligos pradžios [129].

Plazmos PrP baltymas

Plazmos bendras PrP baltymas yra tiriamas kaip galimas CJD ligos žymeklis. Tirtų įvairių prioninių ligų atveju, ypač genetinių tipų atveju, visais mutacijų atvejais, plazmos PrP baltymo kiekis visada buvo padidėjęs. Toks atradimas gali atverti naujas neinvazinių tyrimų galimybes prionų ligų diagnostikoje [130].

Realaus laiko drebėjimo sukelta konversija

RT-QuIC tyrimas (angl. Real Time-Quaking-Induced Conversion arba liet. realaus laiko drebėjimo sukeltos konversijos tyrimas) gali tiksliai aptikti patogeninį prionų baltymą PrPSc CJD liga sergančių pacientų smegenų skystyje ar nosies gleivinėje. Tyrime naudojami PrPC prionai, kurie veikiami potencialiai mėginyje esančiais PrPSc, kurie skatina susilakstyti nepatogeninius PrPC ir mechaninių drebėjimų dėka yra spartinama baltymų agregacija, kuri fluorescuojančiais dažais išryškina amiloidų sankaupas (jei paciento mėginyje yra PrPSc) ir realiu laiku fiksuojami pakitimai. Įdomu tai, jog patvirtintais CJD ligos atvejais PrPSc specifiškumo rodiklis tyrimu metu dažnai siekė beveik 100 % bei jautrumas siekė taip pat netoli 100 % [131].

Neuropatologinis ištyrimas

CJD ligos diagnostikos ”auksiniu standartu” metodu yra laikomas neuropatologinis ištyrimas. Diagnozė yra pagrindžiama nustatant histopatologinius smegenų audinio pokyčius, iš autopsijos arba

smegenų biopsijos. Būdingi CJL sergančių pacientų galvos smegenų pokyčiai yra PrPSc agregatai ir histopatologinė spongiforminių pokyčių triada (mažos, apvalios arba ovalios, tuščios erdvės neuropilyje aplink neuronus), neuronų praradimas ir gliozė be uždegimo. Smegenų audinyje esantys PrPSc tiriami imunohistocheminiais metodais - imunofermentiniu tyrimu (ELISA) ir dar testuojamu potencialiu diagnostikoje metodu - nuo konformacijos priklausomu imunologiniu tyrimu (CDI) [132]. Nors neuropatologinis tyrimas yra auksinis standartas, smegenų biopsijos klinikinėje praktikoje atliekamos retai. Tačiau autopsijos yra svarbios norint galutinai diagnozuoti prionų ligą, nustatant jos specifinį fenotipą, o tai ypač svarbu vCJD ligos tipo atveju, kai šiuos atvejus reikia pranešti ligų ir infekcijų kontrolės tarnyboms, dėl strateginio ligos plitimo valdymo.

3.1.6. Diferencinė diagnostika

CJD ligą dažniausiai reikia atskirti nuo kitų demencijų. Dažnai Alzheimerio ligos, Lewy kūnelių demencijos ar kortikobazalinės degeneracijos atvejais, kartu pasireiškus mioklonijoms, su sparčiau progresuojančia ligos eiga, gali būti sunku diferencijuoti su CJD, nes pastarosios ligos atveju taip pat būdingos mioklonijos su greita ligos eiga. Atmetus šias minėtas priežastis ir toliau bandant CJD ligą diferencijuoti su kitomis ligomis, būklių sąrašas sumažėja. Dėl greitai progresuojančių simptomų galima įtarti ir paraneoplastinį sindromą, pavyzdžiui, jau anksčiau minėtą paraneoplastinį limbinį encefalitą, vaskulitus bei įvairius autoimuninius encefalitus, įskaitant ir HE [117].

Be to, labai ankstyvoje ligos stadijoje, staiga pakitus paciento elgesiui, nuotaikai ir atsiradus nebūdingų, „iššaukiančių“ kognityvinių, emocinių sutrikimų, būtų galima įtarti ir psichikos sutrikimą, kuris dėl ligos greito progresavimo, naujų simptomų atsiradimo ir neurologinės simptomatikos, kaip variantas, būtų paneigtas atliekant demencijos sindromo vertinimą.

3.1.7. Gydymas ir prognozės

Nors nuo pirmųjų pasaulyje nustatytų CJD ligos atvejų praėjo nemažai laiko, kol kas vis dar nėra jokio sukurto veiksmingo CJD ligos gydymo, o tai reiškia, kad liga vis dar išlieka mirtina. Dažniausiai sCJD pacientų vidutinė ligos trukmė yra apie 4-5 mėn., ir mirtis ištinka per 1 metus nuo pačių pirmųjų simptomų atsiradimo pradžios su vidutiniu 68 metų mirties amžiumi . Tuo tarpu vCJD atveju vidutinė ligos trukmė yra 13-14 mėnesių, o vidutinis mirties amžius - 28 metai [88].

Nors specifinio gydymo būdo ar vaistų nėra, yra taikomas simptominis bei palaikomasis gydymas. Simptominiam gydymui, ypač mioklonijai, skiriami benzodiazepinai (pvz.: klonazepamas), vaistai nuo traukulių (levetiracetamas, valproatas). Palaikomasis gydymas apima paciento bei šeimos konsultavimą, nukreipimą pas socialinį darbuotoją, dėl slaugos, priežiūros, hospiso ar paliatyvios slaugos namų pasirinkimo bei finansinių klausimų aptarimo.

Ieškant naujų gydymo būdų, susiduriama su tyrimų apribojimais. Problemos kyla dėl heterogeninių pacientų populiacijų, mažų imčių. Buvo atlikti tyrimai su flupirtinu (flupirtino maleatu), kaip centrinio poveikio neopioidiniu analgetiku, dėl parodyto citoprotekcinio poveikio neuronuose, bet reikšmingo poveikio išgyvenamumui, palyginti su placebu nebuvo rasta, nors demencijos sindromo nustatymo testų atlikimo metu stebėtas pagerėjimas [133, 134]. Doksiciklinas veiksmingas tik prionų ligos atveju in vitro gyvūnų modeliuose, užkertant kelią baltymo neteisingam lankstymuisi ir vienos metaanalizės metu stebėtas nedidelis išgyvenamumo pailgėjimas [135]. Daugiausia vilčių teikiama į genų terapiją/ genų inžineriją, siekiant sumažinti PrPC raišką (pvz., antisensiniais oligonukleotidais), gydant sCJD ar gCJD formas [136].

3.1.8. Profilaktika ir rekomendacijos

Profilaktiniai, apsisaugojimo nuo CJD ligos metodai, pasiūlymai išsamiai aprašyti skiltyje „REKOMENDACIJOS IR PASIŪLYMAI DĖL KROICTFELDO-JAKOBO LIGOS“.

KLINIKINIŲ ATVEJŲ APRAŠYMAS IR APTARIMAS

4.1. Pirmasis klinikinis atvejis

72 metų amžiaus pacientė, 2024 metų sausio mėnesį su siuntimu pervežta į Vilniaus universitetinės ligoninės Santaros klinikų (toliau – VUL SK) Nervų ligų skyrių iš Ukmergės ligoninės, įtariant ypač retą ligą iš atlikto galvos smegenų MRT tyrimo, dėl kitų greitai progresuojančių neurodegeneracinių ligų ekskliudavimo.

Anamnezė: Ligos anamnezėje nurodoma, jog nuo 2023 metų spalio mėnesio artimiesiems kontaktas su paciente tapo sudėtingas, pastebimas neadekvatumas, nekritiškumas sau bei aplinkai. Pacientė teigė, jog regėjo įvairius vaizdinius: daugiausia matė peles ir kad iš jos grobia vaikus. Artimieji pastebėjo, jog pacientė darėsi kaskart vis agresyvesnė, buvo nuolat suirzusi, emociškai labili, dirgli. Sutriko kalba, tapo nerišli ir vis sunkiau suprantama. Taip pat, pacientė jau nebegalėjo eiti be pagalbos, dažnai drebėjo, virpėjo visas kūnas. Pradėjo epizodiškai nesulaikyti šlapimo. Pastebėta, jog pablogėjo asmens įgūdžiai, pacientė nebesugebėjo išgerti nurodytu laiku vaistų, nežinojo kiek ir kokius vaistus vartojo ir kam jie buvo skirti gydyti.

2023 metų lapkričio mėnesį kreipėsi į gydytoją neurologą, skundėsi, jog pasikeitė eisena. Teigė, kad turėjo eiti trumpais žingsneliais, vilkti pėdas ir pacientės teigimu buvo epizodų, kai „užmesdavo į šalis“, kelis kartus net buvo nugriuvusi. Objektyviai pacientė buvo sąmoninga, kalba kiek dizartriška, galviniai nervai be pakitimų. Refleksai rankose buvo išgaunami žemi, o kojose- neišgaunami. Piršto – nosies mėginys (toliau – PNM) atliktas gerai. Paprašius atsistoti - atsikėlė

apsunkintai ir Rombergo pozoje buvo nestabili. Skausmo kojose nebuvo, jėga galūnėse fiksuota kaip pakankama. Pastebėta, jog eisena kiek ataksiška, pacientė ėjo vilkdama kojas, smulkiais žingsneliais.

2024 metų sausį pacientė konsultuota neurologo po galvos smegenų MRT tyrimo išvadų ir nukreipta III lygio neurologo konsultacijai. Būklei pablogėjus pacientė atvyko į Ukmergės ligoninės Skubios pagalbos skyrių ir buvo stacionarizuota į nervų ligų skyrių. Po kelių dienų diagnozės tikslinimui ir įtariant ypač retą ligą iš galvos smegenų MRT vaizdų pacientė buvo pervežta į III lygio ligoninę, VUL SK Nervų ligų skyrių tolimesniems tyrimams bei gydymui.

Gyvenimo anamnezė: Būdama 9 metų persirgo meningitu. Buvo sekama endokrinologo dėl hipotireozės (subklinikinės), 2024 m. 1 mėn. FT4 (laisvas tiroksinas)- 13,45 U/l (norma nuo 10,6 iki 19,4). Taip pat, ESPBI buvo matomas ambulatoriškai psichiatro paskirtas Olanzapinas 5 mg 1 k./d., ginkmedžių (*Ginko biloba*) lapų sausasis ekstraktas, ir Cinarizinas/Dimenhidrinatas 20 mg/ 40mg.

Operacijos: cholecistektomija. Kraujo perpylimai: neturėjusi, kraujo donore nebuvusi.

Šeiminė anamnezė: Onkologinė anamnezė šeimoje: pacientės sesei – krūtų vėžys, o seneliui- kraujo vėžys.

Objektyvus ištyrimas:

2024 m. 1 mėn. VUL SK Nervų skyrius. Atvykus:

Bendra būklė - vidutinio sunkumo, sąmonės veikla- normali. Širdies ir kraujagyslių sistemos (AKS, ŠSD, širdies veikla), kvėpavimo sistemos (KD, SpO2), virškinimo sistemos (pilvo minkštumas, skausmas) – be esminių pakitimų; edemos nestebėtos.

Neurologinė apžiūra: Apžiūrint objektyviai pacientė buvo sąmoninga, kontaktiška, iš dalies orientuota (pasakė vardą, pavardę, teigė kad dabar vasara, 2024 metai, žinojo, kad yra ligoninėje, tačiau teigė, jog atvyko vakar). Kalba buvo neaiški, dizartriška, aiškiai suformulavo tik trumpus sakinius. Neišsakė aiškios anamnezės, kalbant mintis vis nukrypdavo bei teigė, jog personalą mato jau pora dienų. Galviniai nervai buvo nepakitę. Veidas buvo simetriškas, veide ir galūnėse aiškaus jutimo sutrikimų pacientė nenurodė. Galūnes pakėlė, palaikė, pasipriešino, parezių nestebėta. Sausgysliniai antkauliniai refleksai buvo žemi, simetriški rankose, tačiau pateliariniai neišgaunami. Babinskio refleksas- neigiamas. PNM atliko lėtai, be ataksijos, tačiau kelio – kulno mėginį (toliau - KKM) atliko tik iš dalies, aiškios ataksijos nestebėta. Pacientė negalėjo atsisėsti, atsistoti, teigė, jog kūnas sunkus. Meninginiai simptomai- neigiami.

2024 m. 2 mėn. VUL SK Nervų skyrius. Prieš išvykstant:

Bendra būklė - vidutinio sunkumo, sąmonės veikla – normali, somatinė būklė be reikšmingų pakitimų. Neurologinė apžiūra: apžiūrint objektyviai pacientė buvo sąmoninga, kontaktiška. Buvo dezorientuota laike ir vietoje, savo gimimo metus nurodė teisingai. Dalį trumpų sakinių pasakė aiškiai, teisingai, o kitą dalį- greitai ir nesuprantamai, sakinį užbaigiant garsais. Akių judesiai riboti vertikaliai į viršų, lėti sekamieji akių judesiai visomis kryptimis. Kiti galviniai nervai buvo nepakitę. Jutimo sutrikimų pacientė nenurodė. Dešinės kojos jėga buvo mažesnė, dėl skausmo judesio metu, plintančio į juosmenį, o kitų galūnių jėga bei raumenų tonusas buvo normalūs. Sausgysliniai antkauliniai refleksai buvo simetriški ir žemi. Patologiniai refleksai- neišgauti.

Atlikti laboratoriniai ir instrumentiniai tyrimai:

Bendras hematologinis, biocheminis kraujo, krešėjimo, gliukozės tyrimai – be esminių pakitimų. Biocheminiame kraujo serumo tyrime nežymiai sumažėjęs albumino kiekis 33,6 g/l, nežymiai padidėjęs imunoglobulinų G kiekis 12,33 g/l ir ryškiai padidėjęs antikūnų prieš skydliaukės peroksidazę kiekis (*toliau*- ATPO) 176,3 kU/l. Likvoro (smegenų skysčio) tyrime rasta: rausvas, drumstas likvoras, su žymiai padidėjusiu eritrocitų kiekiu 2000 (10^6/l). Likvoro biocheminiame tyrime rasta: nedaug sumažėjęs jonizuoto kalcio (toliau- jon. Ca) kiekis 0,94 mmol/l ir nežymiai padidėjęs baltymo kiekis 0,534 g/l. Imunologiniame (serumo) tyrime rasta anti-SOX1 antikūnų.

2023 12 mėn. atliktame galvos smegenų MRT tyrime abipus gumburo dorzalinėse dalyse, uodeguotojo branduolio galvoje, kiauto lateralinėse dalyse buvo matomos gana simetriškos T2-FLAIR sekose hiperdensinio signalo zonos su difuzijos restrikcijos požymiais. Kaip tada manyta, tai buvo pakitimai, kurie galėtų būti atsiradę Kroictfeldo-Jakobo ligos pasekoje (sporadinio CJD varianto). 2024 m. 1 mėn. atliktoje galvos smegenų MRT buvo matomi švelniai hiperintensiniai T2-FLAIR sekose pamato branduoliai ir gumburai bei difuzijos sekoje matyta restrikcija, ryškesnė kairėje. Galvos smegenų pakitimai būdingi spongiforminei encefalopatijai, be nuo paskutinės 2023 m. 11 mėn. matomos dinamikos.

2024 m. 1 mėn. atliktoje EEG su papildomais temporaliniais elektrodais aprašyta, kad būdravimo EEG registruotas simetriškas, silpnai moduliuotas, vidutinės amplitudės 8 Hz (alfa) dažnio aktyvumas. Reakcija į atsimerkimą/užsimerkimą, hiperventicialiją, interferentinę stimuliaciją buvo neišreikšta. Viso registravimo metu buvo fiksuojamos pasikartojančios aukštos amplitudės, lėtos (iki 1,5 Hz – delta dažnio) bangos abipus frontotemporaliai, trifazės bangos, smailios bangos ir kompleksai abipus priekinėse srityse su polinkiu ritmiškumui. Pakitimai galimi esant progresuojančiai encefalopatijai. Po šešių dienų pakartotinėje EEG fiksuota galvos smegenų elektrinio aktyvumo neigiama dinamika: gausėjo patologinio lėto aktyvumo trifazių bangų, išliko polinkis grupuotis, plisti per visas sritis.

Gydymas: Skirtas simptominis gydymas antipsichoziniais vaistais- olanzapinu ir kvetiapinu, koreguotas skysčių ir elektrolitų balansas, taikyta įprasta dieta.

Išeitis: pacientės būklė buvo blogėjanti nuo 2023 m. 10 mėn.: blogėjo kognityvinės funkcijos, MMSE įvertinimas -19 balų (vertinamas kaip vidutinio sunkumo kognityvinis sutrikimas). Pacientė nepaėjo be pagalbos (ataksija, eisenos apraksija), vyravo emocinis labilumas, pasireiškė epizodinis šlapimo nelaikymas, akių judesių ir kalbos sutrikimai. Hospitalizacijos metu EEG fiksuota galvos smegenų elektrinio aktyvumo neigiama dinamika, būdinga progresuojančiai encefalopatijai su galvos smegenų MRT tyrime esančiais pakitimais, būdingais spongifominei encefalopatijai, Kroictfeldo-Jakobo ligai. Surengtas gydytojų konsiliumas ir atlikus išsamų laboratorinį, instrumentinį ištyrimą, kliniškai reikšmingų, alternatyvią būklės etiologiją paaiškinančių pakitimų nenustatyta - uždegiminės smegenų ligos atmestos. Tikėtina, kad pacientė sirgo Kroictfeldo-Jakobo liga, tačiau dar nesant visų klinikinių triados požymių buvo diagnozuota G31 diagnozė: „Neurodegeneracinė galvos smegenų liga: greitai progresuojanti demencija, akių judesių pažeidimas, eisenos apraksija, ataksija“. Šis neurodegeneracinis susirgimas specifinio gydymo neturi, todėl buvo rekomenduojamas tolimesnis simptominis ir paliatyvus gydymas su nuolatine sveikatos priežiūros specialistų priežiūra ir slauga.

4.2. Antrasis klinikinis atvejis

71 metų amžiaus pacientė, 2021 metų spalio mėnesį atvyko į VUL SK Skubios pagalbos centrą (toliau – SPS) neurologo konsultacijai, dėl buvusio ūmaus ir progresuojančio kalbos ir elgsenos pasikeitimo. Pacientė skubos tvarka buvo hospitalizuota ištyrimui ir gydymui.

Anamnezė: Ligos anamnezėje nurodoma, kad pacientė buvo nekritiška savo būklei, todėl ligos anamnezė rinkta iš pacientės vyro. Nuo 2021 m. 10 mėn. pradžios vyras pastebėjo, kad bendraujant su paciente retkarčiais nutrūkdavo pacientės mintis - kalbėdama sustodavo, pamiršdavo mintį, keisdavo temą. Nuo 2021 m. 10 mėn. vidurio (maždaug po 2 savaičių) pacientės būklė staiga pradėjo vis blogėti. Pakito kalba: nutrūkdavo pacientės sakoma mintis, nebaigė sakyti sakinių, greitai pereidavo prie kitos minties, sutrikęs įvardijimas. Artimiesiems buvo sunku suprasti, ką pacientė norėjo pasakyti. Be to, pacientė neretai garsiai skaitė aplinkinių daiktų pavadinimus, stendų užrašus. Taip pat pakito elgesys: kasdienius veiksmus atliko labai lėtai – ilgai prausėsi, rengėsi. Namuose darė darbus, kurių daryti nebuvo būtina, pvz., iki išnaktų valė virtuvę, plovė indus. Buvo užvirusi vandenį ir palikusi verdantį – ką norėjo virti, pasakyti negalėjo. Kai kuriuos veiksmus pakartodavo kelis kartus. Dėl juntamo karščio pacientė ilgai stovėdavo po vėsiu dušu.

Gyvenimo anamnezė: gydėsi PAH, dislipidemiją. Nuo 2007 metų stebima dėl mazginės strumos, buvo diagnozuota hipertireozė. Pacientė teigė, kad vartoja tiroksiną, tačiau tokių įrašų, receptų el.sveikatos portale nebuvo rasta. Paskutinės endokrinologo konsultacijos metu diagnozuotas lėtinis

autoimuninis tiroiditas, eutirozė, rekomenduota kita planinė konsultacija dėl hipotirozės klinikos anksčiau. Lankėsi apie 1-2 metus pas psichiatrą, dėl vidutinio sunkumo depresijos epizodo, kuris buvo gydomas kvetiapinu. Pacientė iki hospitalizacijos buvusi savarankiška. Nekarščiavo, erkės įsisegimo nestebėjo. Operacijų neturėjo ir alergijų medikamentams – nenurodė.

Objektyvus ištyrimas:

2021 m. 10 mėn. VUL SK Nervų skyrius. Atvykus:

Bendra būklė: hospitalizacijos pradžioje palatoje, buvo matoma, kaip pacientė kalbėjo su savimi, skaitė aplinkinių daiktų pavadinimus, užrašus. AKS 120/70 mmHg, ŠSD 70 k/min.

Neurologinė apžiūra: apžiūrint pacientė savo būklei buvo nekritiška. Sutrikusi dėmesio koncentracija. MMSE – 15 balų, nuotaika euforiška. Dalinė sensorinė afazija, sutrikęs įvardijimas. Kairė hemiataksija. Rankų ir kojų jėga 5 balai. Sausgysliniai/ antkauliniai refleksai simetriški. Babinskio refleksas – neigiamas. Nerasta meninginių simptomų.

2021 m. 11 mėn. VUL SK Nervų skyrius. Prieš išvykstant:

Bendra būklė- sunki. Neurologinė apžiūra: pacientės kalba buvo dar skurdesnė, atsakė tik į dalį klausimų pavieniais žodžiais, sunkiai koncentravo dėmesį, akių kontaktą išlaikė trumpai, žvalgėsi aplinkui. Dešinė ranka ir dešinė koja 5b., kairė ranka 4b., kairė koja 5b., buvo matomos mioklonijos. Kairė hemiataksija, kairės rankos apraksija. Polinkis patologiniam Babinskio refleksui kairėje. Savarankiškai neatsisėdo, nevaikščiojo, gulėjo.

Atlikti laboratoriniai ir instrumentiniai tyrimai:

Bendras hematologinis, biocheminis kraujo, krešėjimo, gliukozės tyrimai – be esminių pakitimų. Biocheminiame kraujo serumo tyrime nežymiai padidėję kepenų fermentai- asparaginines aminotransferazės (toliau- AST) kiekis 60 U/L, alanininės aminotransferazės (toliau – ALT) kiekis 63 U/L ir nežymiai padidėję troponino I kiekis 4 ng/l. Taip pat buvo rastas ryškiai padidėjęs ATPO kiekis – 36,7 kU/l su normaliomis kitų skydliaukės hormonų vertėmis. Likvoro (smegenų skysčio) tyrime – vertės normos ribose. Likvoro biocheminiame tyrime rastas: nedaug sumažėjęs jon. Ca kiekis 0,92 mmol/l ir nežymiai padidėjęs baltymo kiekis 0,490 g/l. Imunologiniame (serumo) tyrime jokių pakitimų nerasta.

2021 10 mėn. atliktoje kompiuterinėje tomografijoje (toliau – KT) ūmių židininių pakitimų, hemoragijų (subdurinių), darinių galvos smegenyse nematyti.

2021 m. 10 mėn. atliktoje EEG, būdravimo EEG buvo registruojamas dezorganizuotas, ryškiai deformuotas, sulėtėjęs 6 Hz teta-delta (iki 2,5 Hz) foninis aktyvumas. Fiziologinis alfa aktyvumas

buvo negausus ir įsiterpiantis tarp lėtų delta bangų. Hiperventiliacijos metu išliko patologinis, deformuotas teta-delta aktyvumas. Smegenų reaktyvumas į funkcinius mėginius buvo silpnas. Po funkcinių mėginių visą laiką išliko dezorganizuotas lėtas delta aktyvumas visose srityse, su įsiterpiančiomis gausiomis, pseudoritminėmis trifazėmis, polifazinėmis bangomis be aiškios tarppusrutulinės asimetrijos. Provokuojant mioklonijas (stipriu garsiniu stimulu, stipresniu taktiliniu stimulu) - buvo reaguojama viso kūno krūptelėjimu, kuris atsispindėjo EEG smailiomis bangomis ir raumeniniais artefaktais. Išvadoje paminėta, jog vyravo grubūs bioelektrinio aktyvumo - encefalopatiniai- pakitimai, visose srityse, su nuoroda dėl stebėjimo dėl CJD ligos.

2021 m. 10 mėn. vėliau atliktoje EEG, būdravimo EEG buvo registruojamas dezorganizuotas, ryškiai deformuotas sulėtėjęs 5-6 Hz teta-delta (iki 2-2,5 Hz) foninis aktyvumas. Fiziologinis alfa aktyvumas negausus iki 9 Hz 1-3 s trukmės, įsiterpiantis tarp lėtų delta bangų. Reaktyvumas į atsimerkimą/ užsimerkimą buvo labai silpnas. Registruotas abipusis gausus, dominuojantis kaktinėse - smilkininėse (toliau- F-T) (angl. frontal ir temporal; liet. – kaktinė ir smilkininė skiltys) srityse 1,5-2 Hz aukštos amplitudės delta ir trifazių bangų aktyvumas, taip pat įsiterpiančios deformuotos smailios bangos F-T srityse, tiek kairėje, tiek dešinėje, tiek sinchroniškai- tiek asinchroniškai. Hiperventiliacijos metu išliko deformuotas teta-delta aktyvumas. Smegenų aktyvumas į visus mėginius buvo silpnas ir išliko dezorganizuotas lėtas delta aktyvumas visose srityse, su įsiterpiančiomis gausiomis pseudoritminėmis trifazėm, polifazinėm bangom be aiškios, pastovios tarppusrutulinės asimetrijos. Bendrai išvadoje reikšmingos dinamikos nebuvo.

2021 m. 11 mėn. atliktame galvos smegenų MRT tyrime, su intraveniniu kontrastavimu, difuzijos svertinio vaizdavimo DWI rėžimu abipus pakaušinėje O (angl.- occipital; liet.- pakaušinė skiltis) skiltyse, pilkojoje medžiagoje, žievėje buvo matoma patologinė signalo restrikcija bei F skilčių žievėje- ypač taikant 100 filtrą restrikcija išryškėjo būtent pamato branduolių projekcijoje. Išvadoje, tokie tyrimo rezultatai, neprieštaravo CJD encefalopatijai.

Gydymas: Skirtas simptominis gydymas antipsichoziniu vaistu- kvetiapinu, taip pat klonazepamu dėl mioklonijų. Dėl PAH buvo skiriamas beta adrenoblokatorius- nebivololis, kartu su tiazidiniu diuretiku- hidrochlorotiazidu. Taip pat koreguotas skysčių ir elektrolitų balansas, taikyta įprasta dieta.

Išeitis: gydytojų konsiliumo metu, įvertinus nusiskundimus (greitai blogėjanti kalbinė funkcija, atmintis, pakitęs elgesys), ligos eigą (ūmus simptomų progresavimas per 2 sav. ir stacionare toliau stebimas greitas būklės blogėjimas), objektyvios apžiūros radinius (neuropsichiatriniai simptomai: greitai progresuojantis atminties sutrikimas, dėmesio koncentracijos sutrikimas, kairės rankos apraksija, sensorinė afazija, kritiškumo būklei nebuvimas, ligos pradžioje euforiška nuotaika,

išvykstant iš skyriaus- apatija; smegenėlių simptomai – kairė hemiataksija; gydymo metu atsiradusios kairės rankos mioklonijos; porą dienų prieš išvykstant- atsiradęs spastiškumas, eisenos apraksija), EEG (grubūs encefalopatiniai pakitimai visose srityse, įsiterpiančios gausios pseudoritminės trifazės, polifazinės bangos, be aiškios tarppusrutulinės asimetrijos; kūno krūptelėjimas reaguojant į stiprų garsinį ir stipresnį taktilinį stimulą), laboratorinius tyrimus (nežymus baltymo padidėjimas likvore) – buvo pritarta CJD diagnozės nustatymui. Buvo prognozuojama, tikėtina nepalanki išgyvenimo prognozė, su tikėtinu greitu būklės blogėjimu. Dėl specifinio ligos gydymo nebuvimo- rekomenduota slauga ir paliatyvus gydymas.

4.3. Trečiasis klinikinis atvejis

68 metų amžiaus pacientė, 2019 metų gruodžio mėn. su greitąja medicinos pagalba (toliau- GMP) atvežta į VUL SK SPS, dėl toliau blogėjančios neurologinės būklės.

Anamnezė: Ligos anamnezėje nurodoma, jog 2019 m. lapkričio mėn. pacientė buvo gydoma VUL SK Nervų ligų skyriuje dėl periferinės vestibulopatijos, ūžimo ausyse ir neorganinės nemigos. Tuomet išliko nestabilumas judinant galvą, nestabili eisena. MMSE buvo 24 balai; negalėjo teisingai nupiešti laikrodžio, išdėstyti valandų (vertinta kaip funkcinės kilmės sutrikimas, dėl demonstratyvaus ir neadekvataus elgesio). Paskyrus kvetiapiną, miegas pagerėjo.

Atvykus kartotinai su GMP pacientė skundėsi, kad būklė blogėja kelis mėnesius, blogai veikia galva, sunku kalbėti, 1-2 mėn. jaučiamas galvos svaigimas, mėtymas į šonus, dešinės rankos trumpas „užsikirtimas“. Nemiga kamuoja jau seniai, teigė, jog dėl to gydėsi natūraliomis žolelėmis. Daug metų jautė ūžimą ausyse, stipriau kairėje, dėl to naudoja vinpocetiną. Taip pat pacientė naudojo anksčiau paskirtą ginkmedžio preparatą, o kitų vaistų, įskaitant kvetiapiną ir levotiroksiną - nevartojo. Vyro teigimu, būklė nepagerėjo, pacientė negalėjo paeiti, remiasi į sienas, pradėjo „užsikirtinėti“ kalba, pablogėjo atmintis, pasidarė neadekvati ir negalėjo atpažinti artimųjų. GMP išmatuotas AKS 220/120 mmHg, dėl to skirtas kaptoprilis. SPS atliktoje galvos KT: duomenų apie galvos smegenų hemoragiją, neoplastinius ar židininius pakitimus nebuvo; vaizdas lygintas su ankstesniu galvos smegenų KT tyrimu- be dinamikos.

Gyvenimo anamnezė: Hipotirozė, vartoja levotiroksiną. E.sveikatos duomenimis, pacientė vartojo bromazepamą. Darbe ir namuose pacientė patyrė daug streso (ypač 2019m. mėn. ir būtent nuo to laiko būklė palaipsniui pradėjo blogėti). Kitas lėtines ligas neigė. Alergijas medikamentams neigė.

Operacijos: 2016 m. operuotas gaubtinės žarnos navikas.

Šeiminė anamnezė: nėra duomenų. Onkologinė anamnezė šeimoje: nėra duomenų.

Objektyvus ištyrimas:

2019 m. 12 mėn. VUL SK Nervų skyrius. Atvykus:

Bendra būklė - somatinė būklė be pakitimų. Pacientė nekarščiavo.

Neurologinė apžiūra: objektyviai pacientė buvo sąmoninga, kontaktiška, kalba sulėtėjusi. Epizodiškai skiemenuodama ar nutildama, teigė, jog neranda žodžių, jaudinosi, verkė. Vyravo epidozinis smulkus nistagmas į dešinę. Parezių nebuvo. Paliepimus vykdė ne iš karto, reikėjo kelis kartus pakartoti. KKM atliko ataksiškai, abipus D>K. PNM atliko taikydama į nosį, burną, skruostus. Sausgysliniai refleksai buvo simetriški, be kitų patologinių refleksų. Eisena buvo nenatūrali, ėjo įsitempusi, laikėsi prie sienų, griuvo.

2019 m. 12 mėn. VUL SK Nervų skyrius.

Bendra būklė ir neurologinė apžiūra: Apžiūrint objektyviai pacientės būklė palaipsniui blogėjo, tapo vis vangesnė, mieguista, progresavo kalbos sutrikimas, demencija, sutriko sąmonė. Paliepimų nebevykdė, akių kontakto nebebuvo, buvo stebimos pavienės mioklonijos ir išsekus gyvybinėms funkcijomis, sustojus širdies veiklai, kvėpavimui, konstatuota klinikinė mirtis. Reanimacinės priemonės nebuvo efektyvios.

Atlikti laboratoriniai ir instrumentiniai tyrimai:

Atlikti bendras hematologinis, biocheminis kraujo, krešėjimo, gliukozės, šlapimo tyrimai. Bendrame kraujo tyrime buvo stebima leukocitozė, su leukogramos nuokrypiu į kairę. Nustatyta padidėjusi CRB koncentracija, o šlapimo tyrime buvo matomas drumstas šlapimas, padidėjęs gliukozės kiekis, baltymo kiekis, eritrocitai ir leukocitai, dėl ŠTI. Likvoro (smegenų skysčio) tyrime – vertės normos ribose. Likvoro biocheminiame tyrime rastas: nedaug sumažėjęs jon. Ca kiekis 0,99 mmol/l, nežymiai padidėjęs baltymo kiekis 0,523 g/l bei padidėjęs gliukozės kiekis 4,12 mmol/l. Imunologiniame (serumo) tyrime jokių pakitimų nerasta.

2019 m. 12 mėn. hospitalizacijos pradžioje atliktame galvos smegenų MRT tyrime, buvo matomi daugybiniai, smulkūs T2-FLAIR sekoje hiperintensiniai židiniai subkortikaliai ir periventrikuliariai, būdingi kraujagyslinei encefalopatijai. DWI sekoje buvo matyti nedidelė difuzijos restrikcija smegenų pusrutulių žievėje, daugiau kairio pusrutulio (konveksitaliniame, medialiniame, salos srityje) bei uodeginio branduolio galvoje apibus. Įvertinus pakitimus įtarta spongiforminės encefalopatijos pradinė būklė.

2019 m. 12 mėn. hospitalizacijos pabaigoje atliktame galvos smegenų MRT tyrime, fiksuota skilvelių sistema buvo nedaug prasiplėtusi. Išvadose, lyginant su hospitalizacijos pradžioje atliktu galvos smegenų MRT tyrimu- smegenyse fiksuoti pakitimai be esminės dinamikos.

2019 m. 12 mėn. hospitalizacijos pradžioje atliktoje EEG, būdravimo EEG buvo registruotas ryškiai deformuotas, dezorganizuotas, sulėtėjęs, nemoduliuotas, neritminis teta-delta foninis aktyvumas su sinchronizuoto lėto 1,1 Hz delta aktyvumo epizodais iki 2s. Nežymiai gausesnis lėtas delta (iki 1 Hz) kairėje fronto-temporalinėje srityje. Taip pat, viso tyrimo metu buvo registruojamos neritminės, lėtos polifazinės bangos. Fiziologinis alfa aktyvumas pavienis ir lėtas 7-8 Hz. Smegenų reaktyvumas į funkcinius mėginius buvo silpnas. Išvadose fiksuota ryškiai patologinė EEG, grubūs bioelektrinio aktyvumo pakitimai visose srityse su nepastoviai dominuojančiu lokaliu patologiniu aktyvumu kairėje frontotemporalinėje srityje.

2019 m. 12 mėn. hospitalizacijos pabaigoje atliktoje EEG, būdravimo EEG buvo registruotas ryškiai deformuotas, dezorganizuotas, nemoduliuotas, neritminis teta-delta foninis aktyvumas. Gausios lėtos delta bangos (iki 1 Hz) visose srityse. Buvo matytas smailių, aukštos amplitudės polifazinių, trifazinių bangų paroksizminis aktyvumas, po kurio sekė žemesnės amplitudės dezorganizuotas plokščias aktyvumas. Fiziologinės alfa bangos labai pavienės, ilgesnio aktyvumo neformavo. Smegenų reaktyvumas buvo susilpnėjęs. Į garsinį dirgiklį reaguota sinchronizuotomis teta-delta bangomis. Išvadose fiksuoti grubūs bioelektrinio aktyvumo pakitimai visose srityse su be aiškios lokalizacijos ir tarppusrutulinės asimetrijos, smailūs polifazinių/trifazių bangų iškrūviai. EEG dinamika- neigiama.

2019 m. 12 mėn. dėl šlapimo takų infekcijos hospitalizacijos metu ir būklės po cholecistektomijos buvo atliktas pilvo ir urogenitalinės sistemos ultragarsiniai tyrimai, kurio metu buvo nustatyta: S2 9mm kepenų cista, dešinio inksto iki 9mm cistos, kairio inksto iki 14 mm cistos, šlapimo pūslėje drumstas šlapimas, su tirštomis nuosėdomis bei pilvo aortos aterosklerozė.

Gydytojų konsultacijos:

Akušerio-ginekologo konsultacijos metu nebuvo rasti jokie duomenys, kurie patvirtintų ar paneigtų ginekologinę patologiją.

Vidaus ligų gydytojo konsultacijos metu nustatyta šlapimo takų infekcija, sukelta E. Coli, dėl kurios šlapimo pūslėje buvo matomas drumstas šlapimas su tirštomis nuosėdomis.

Gydytojo urologo konsultacijos metu, dėl šlapimo takų infekcijos ir sutrikusio šlapinimosi, kuris gydomas su pastoviu drenavimu per kateterį, buvo rekomenduota toliau tęsti pagal pasėlį amoksiciliną su klavulano rūgštimi bei šlapimo pūslės kateterizacija iki būklės pagerėjimo.

Gydymas: Skirtas simptominis gydymas antipsichoziniu vaistu kvetiapinu, diazepamu, koreguotas skysčių ir elektrolitų balansas, taikyta įprasta dieta, o vėliau maitinimas buvo per nazogastrinį zondą. Dėl hipotirozės skirtas levotiroksinas. Buvo skiriamas protonų siurblio

inhibitorius omeprazolas. Dėl PAH skirtas ramiprilis ir vienkartinai nifedipinas. Šlapimo takų infekcijai gydyti buvo paskirtas amoksicilino su klavulano rūgštimi gydymo kursas. Taip pat taikytas simptominis gydymas gliukokortikosteroidu prednizolonu, kuris buvo nutrauktas dėl neveiksmingumo. Skirta vienkartinai laktuliozė nuo vidurių užkietėjimo. Taikyta deguonies terapija.

Išeitis: pacientės būklė viso gydymo skyriuje metu palaipsniui blogėjo, nepaisant gydymo imunoterapija, plazmaferezėmis. Prasmingo kontakto nebuvo, akimis žmonių nesekė, žiūrėjo į vieną tašką ir pašaukus vardu- kiek sureaguodavo, nors pati nieko nekalbėdavo. Galūnių valingų judesių nebuvo, rankų tonusas buvo žemas, kojose k>d aukštesnis, piramidinio tipo. Labai retai stebimi nevalingi, trumpi galūnių judesiai, galimai mioklonijos. Gydytojų konsiliumo metu buvo įvertinta greitai progresuojanti ligos eiga: pirmieji simptomai (miego sutrikimai, charakterio pasikeitimas, padidintas nerimas prie 2-3 mėn., paskutinį mėn. labai greitai progresuojanti demencija, išsivystė afazija, ataksija), galvos smegenų MRT tyrimai (galimi pakitimai būdingi spongiforminei encefalopatijai; kartojant tyrimą- be reikšmingos dinamikos), EEG (fiksuoti grubūs bendriniai bioelektrinio aktyvumo pakitimai visose srityse su nepastoviai dominuojančiu lokaliu patologiniu, lėtu aktyvumu kairėje frontotemporalinėje srityje, polifazinės, galimai trifazės bangos; dinamikoje- EEG ženkliai blogėjo- buvo fiksuojama ryškiai patologinė EEG, pradėjo formuotis smailių, polifazinių/trifazių bangų iškrūviai), likvoro tyrimai (be pakitimų, bet su nežymiu baltymo ir gliukozės padidėjimu) ir buvo pritarta, jog visi duomenys neprieštaravo spongiforminės encefalopatijos diagnozės priėmimui- CJD ligai su greitai progresuojančia demencija, sunkia ataksija, sąmonės sumišimu, mioklonijomis. Išsekus visoms gyvybinėms funkcijoms, taikant reanimacines priemones, kurios buvo efektyvios, pacientei buvo konstatuota klinikinė mirtis. Artimųjų pageidavimu autopsija nebuvo atlikta.

4.4. Klinikinių atvejų analizė, originalumas, aktualumas ir išskirtinumas

Ieškant visų trijų klinikinių atvejų panašumų, buvo rasti keli labai įdomūs ir svarbūs pastebėjimai. Visuose klinikiniuose atvejuose pacientės buvo moterys, tačiau CJD liga, kaip žinoma, nėra labiau dažnesnė nei moterims, nei vyrams, tad tai galima traktuoti, kaip atsitiktinumą dėl ligos retumo. Be to, yra labai panašus pacienčių amžius – 72 m. , 71 m. ir 68 m., kuris įvairių šaltinių duomenimis yra panašus į tipinį CJD ligos pirmųjų simptomų pasireiškimo amžių. Simptomai buvo gana įvairūs - sensorinė afazija, dizartriška kalba, nistagmas, kūno sunkumo jausmas, galūnių jėgos sumažėjimas, polinkis į patologinį Babinskio refleksą, tačiau buvo ir bendrų, atvejus jungiančių simptomų - ataksija, mioklonijos, elgesio pokyčiai ir, žinoma, demencija, kuri pasireiškė labai staiga, greitai vystėsi ir progresavo. Demencijos laipsnis pasireiškė skirtingai ir svyravo nuo laiko, vietos beveik teisingo suvokimo, su vidutiniškai bet greitai suprastėjusia atmintimi iki vietos, laiko, savęs nesuvokimo, visiškai suprastėjusia atmintimi, staiga pradėjus neatpažinti savo artimųjų.

Visų trijų moterų smegenų skysčio tyrimuose buvo nedaug sumažėjęs jon. Ca kiekis ir nežymiai padidėjęs baltymo kiekis. EEG tyrime visų trijų atvejų metu buvo fiksuojamos pasikartojančios aukštos amplitudės, lėtos delta dažnio, trifazės, smailios bangos, kompleksai su polinkiu ritmiškumui, sulėtėjęs ir teta-delta foninis aktyvumas antruoju bei trečiuoju klinikiniais atvejais. Galvos smegenų MRT tyrimuose visuose atvejuose buvo matoma patologinė signalo restrikcija pamato branduoliuose, ypač uodeguotame branduolyje bei įtarti spongiforminei encefalopatijai būdingi vaizdiniai radiniai. 14-3-3, tau baltymų, RT-QuIC ar genetiniai (dėl PRNP geno) tyrimai nebuvo atlikti. Trečiojo klinikinio atvejo, pasibaigusiu mirtimi, autopsija ir patologiniai smegenų audinio tyrimai nebuvo atlikti. Duomenų apie kitų, pirmojo ir antrojo klinikinių atvejų išeitis ar tolimesnius tyrimus - nėra.

Taip pat įdomu tai, jog visos trys pacientes turėjo skydliaukės sutrkimų: pirmajame klinikiniame atvejyje buvo nustatyta subklinikinė hipotirozė, dėl kurios buvo vartojamas hormonas tiroksinas, antrame atvejyje – pacientė anksčiau buvo gydoma dėl mazgines strumos, hipertirozės, ir paskutiniu metu vartojo tiroksiną, trečiajame atvejyje - pacientė sirgo hipotiroze ir vartojo tiroksina. Pasak Amerikos Skydliaukės Asociacijos, moterys 5-8 kartus daugiau linkusios susirgti kokia nors skydliaukės liga nei vyrai, įskaitant ir klinikiniuose atvejuose paminėtą hipotiroidizmą, kai trūksta skydliaukės hormonų tiroksino (T2) ir trijodtironino (T3). Pacienčių atvejais visos skydliaukės hormonų kraujo tyrimuose vertės buvo be žymesnių nuokrypių, tačiau ATPO pas pirmąją ir antrąją pacientes buvo gana padidėjęs, kuris rodė, jog vyrauja skydliaukės lėtinis autoimuninis tiroiditas. Kiek ilgai tęsėsi skydliaukės audinio uždegimas, ir ar tai ūmi, poūmė ar lėtinė liga, pirmojo atvejo metu nebuvo žinoma, tačiau tik antrojo atvejo metu - lėtinis autoimuninis tiroiditas jau buvo anksčiau diagnozuotas. Iš šalies gali pasirodyti kiek keista, kodėl atkreipiamas dėmesys į skydliaukės patologijas ir jos hormonus, žymenis, tačiau tam yra svari priežastis. Mokslinės literatūros šaltiniuose, klinikinių atvejų analizėse yra pastebėtas CJD ligos panašumas į jau minėtą HE, kuri savo klinikiniais neurologiniais simptomais, radiniais gali būti labai panaši į CJD ir netgi suklaidinti specialistą, todėl yra labai svarbu žinoti ne tik CJD, kaip retą ligą, bet ir HE [137]. CJD atveju demencija progresuoja labai greitai, paskutinėje ligos stadijoje pokyčiai vyksta dienomis ir net valandomis, HE atveju - demencijos simptomatika taip pat greitai progresuoja, tačiau galimi ir atminties pagerėjimo epizodai. Mioklonijos CJD atveju yra būdingos ir būna labai ryškios, HE atveju- mioklonijos kiek retesnės ir savo eiga lengvesnes. Ataksija CJD atveju pastebima gana dažnai, HE atveju gali nebūtinai pasireikšti. Epilepsija CJD atveju kaip tik pasitaiko labai retai, tuo tarpu HE – simptomas yra dažnas. Diagnostikoje EEG CJD atveju matomos periodinės trifazės bangos, kurios HE atveju gali ir nebūti, bet vyraus difuzinis sulėtėjimas. Galvos smegenų MRT tyrimo vaizduose CJD atveju dažniausiai pokyčiai, pažeidimai matomi pamato branduolių projekcijoje, tačiau HE atveju galvos smegenų MRT tyrime gali vyrauti visai nespecifiniai pokyčiai. 14-3-3 ir tau baltymų pokyčiai CJD atveju dažnai

teigiami, su padidėjusiomis vertėmis, tuo tarpu HE gali būti tik nežymiai padidėję arba visai neaptinkami.

Atsižvelgus į šiuos CJD ir HE palyginimus, peržvelgus klinikinius atvejus dar kartą, atrodo nekyla klausimų dėl diagnozių, kurios vieningai (kaip ir gydytojų konsiliumų metu) teigia, jog tai buvo panašu į CJD. Tačiau labiausiai gluminanti detalė šioje dėlionėje yra ta, jog pas dvi pacientes yra gana padidėjusios ATPO vertės, kurios paprastai CJD atvejais neaptinkamos, o vertės ypač padidėjusios HE atvejais [138]. Vienintelis drastiškai skiriantis šias dvi ligas bruožas yra tas, jog HE ligos atveju reakcija į gydymą steroidais paprastai būna labai ryški, greita ir efektyvi. Kitaip tariant - HE liga pagydoma, o CJD ligos atveju gydymas steroidais nepadės. Trečiajame klinikiniame atvejyje simptominiam gydymui buvo pradėtas gydymas prednizolonu, tačiau kaip matoma – išeities nepakeitė, o tai patvirtina CJD diagnozę. Literatūroje yra vienas iš atvejų kai vyrui pacientui pagal į HE ir CJD panašius simptomus, EEG periodinių aštrių bangų kompleksų nebuvimą, epileptiforminę EEG bei padidėjusį ATPO lygį buvo įtarta HE ir skirtas gydymas steroidais. Tačiau vėliau simptomams progresuojant buvo atlikti papildomi tyrimai - gautas teigiamas 14-3-3 baltymo rezultatas, tau baltymų padidėjimas, RT-QuIC nustatytas prionų buvimas ir diagnozuota sCJD [139]. Kitame atvejyje taip pat moteriai buvo įtarta CJD liga, tačiau padidėjus ATPO titrams diagnozė buvo supainiota su HE, nors po skrodimo pasitvirtino CJD diagnozė [140]. Literatūroje taip pat aprašomi ir kiti HE atvejai, kurie simptomiškai panašūs buvo į CJD, tačiau EEG nebuvo matomi periodiniai aštrių bangų kompleksai, ATPO titrai buvo padidėję ir gydymas steroidais padėjo [141]. Taigi, matoma jog ATPO vertės padidėjimas, gali padėti HE mimikuoti CJD ir atvirkščiai, todėl diagnozės patvirtinimui būtini tolimesni tyrimai, vertinimai. Jeigu randamos ATPO padidėjusios vertės, kaip šių klinikinių atvejų metu, reikėtų ieškoti išsamesnės endokrinologinės klinikinės informacijos, sužinoti ligos baigtis, išeitis, ar buvo atlikta autopsija, tam, kad tikrai būtų pilnai pagrįsta CJD diagnozė bei įvertintos alternatyvios HE diagnozės galimybės. Įtarus CJD ligą, būtų galima atlikti ATPO tyrimą ir jeigu ATPO vertė būtų aukšta, būtų galima pagalvoti apie HE ligą ir gydymo steroidais pasirinkimą.

Kiekvienas šis CJD atvejis yra išskirtinis tuo, jog visi būklės pokyčiai, ypač neurologiniai, sparčiai kito į nepalankią, blogąją pusę, t.y. savaitėmis ir žiūrint į el. sveikatos pacientų ligos istorijos įrašus, net ir dienomis. Tuo tarpu iš literatūros žinoma, jog kitos neurodegeneracinės ligos, kaip kad Alzheimerio liga, frontotemporalinė demencija, vystosi apie 5-20 metų, o CJD atveju - dažniausiai progresuoja agresyviai ir būklė nuo pirmųjų simptomų atsiradimo iki mirties trunka vos 6-12 mėn. Šiuo atveju, remiantis turimais el. paciento sveikatos ištekliais, yra žinoma, trečiuoju klinikiniu atveju ligos išeitis, per apie 20 d. trukusią hospitalizaciją, staigiai baigėsi mirtimi. Tikėtina, jog pirmojo ir antrojo klinikinio atvejo išeitys, po hospitalizacijos, buvo tokios pačios, tik buvo galimai skirtinga išgyvenimo trukmė, atitinkamai vertinant simptomų atsiradimą ir progresavimą.

Apskritai, kiekvienas CJD atvejis yra unikalus (įskaitant ir šiuos atvejus) ir reikalaujantis atidaus dėmesio, žinant faktą, jog ši liga yra vienintelė neurodegeneracinė liga, kuri retais atvejais gali būti užkrečiama jatrogeniniu keliu ar iš aplinkos - vartojant užkrėstą mėsą - ir progresuoja labai greitai, palyginti su tokiomis ligomis kaip Alzheimerio liga, demencija su Lewy kūneliais, frontotemporalinė demencija, Huntingtono chorėja ir pan. CJD gali būti perduodama operacijų, intervencinių procedūrų metu, ypač per neurochirurgines operacijas, transplantacijas. Literatūroje yra keli atvejai, kai per netinkamai sterilizuotus neurochirurginius instrumentus, 1950 metais D. Britanijoje ir Jungtinėje Karalystėje, operacijos metu pacientai buvo užkrėsti patogeniniais prionais ir atitinkamai praėjus 1,4 - 2,2 metų po procedūros susirgo CJD [99]. Kiti jatrogeniniai CJD ligos užkrėtimo atvejai buvo užfiksuoti kietojo smegenų dangalo (lot.- *dura mater*) transplantacijos metu. 1969 metais B. Braun kompanija išleido "Lyodura" kietąjį smegenų dangalą, naudojamą neurochirurginių operacijų metu. Kietojo smegenų dangalo audinys buvo paimamas tiesiai iš lavono skrodimo metu ir perduodamas apdoroti gamintojui. Visame pasaulyje yra užfiksuota daugiau kaip apie 240 su kietojo smegenų dangalo transplantatu susijusių Kroictfeldo-Jakobo ligos (toliau – dCJD; angl. Dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease) atvejų, po kietojo smegenų dangalo persodinimo, ir dauguma atvejų sudarė "Lyodura" transplantatas. Įdomu tai, jog net >60 proc. visų dCJD atvejų buvo nustatyta Japonijoje ir apskaičiuota, jog nuo 2008 m. trims atvejams nuo CJD užkrėtimo iki simptomų atsiradimo praėjo net apie 30 metų [100]. Po tiek daug CJD ligos užkrėtimo atvejų buvo pradėti šio alogeninio transplantato gamintojo, įmonės patikrinimo tyrimai, kurių metu paaiškėjo, jog kompanija nelegaliai, neatsižvelgiant į paciento artimųjų norus, skrodimo metu išimdavo kietąjį smegenų dangalą be jokių donorų atrankos kriterijų, ir siųsdavo ne į registruotą audinių banką tyrimams, o į savo komercinę kompaniją. Patikrinimų metu nebuvo įmanoma atsekti konkretaus CJD liga sirgusio donoro [142]. Yra istorijoje atvejų, kai D. Britanijoje po GSE protrūkio 1980-1996 laikotarpyje gyvenusiems žmonėms buvo uždrausta kraujo donacija Airijoje, dėl vCJD galimos užsikrėtimo rizikos. Žinant tokius atvejus iš istorijos, yra labai svarbu ligoninių, laboratorijų, teismo medicinos centrų darbuotojams laikytis rankų higienos, dezinfekcijos, instrumentų sterilizacijos priemonių, algoritmų bei biologinio saugumo protokolų, ypač tiesiogiai, kontaktiškai dirbant su prionais ir jų tyrimais.

4.4.1. Klinikinių atvejų apibendrinimas

Kaip matoma, aukščiau aptarti trys klinikiniai atvejai yra sudėtingi, keliantys daug klausimų ir iššūkių tiek specialistams, tiek pacientų šeimoms, tiek patiems pacientams. Išgirdus tokią CJD diagnozę pacientui ir jo artimiesiems gali būti labai emociškai sunku susitaikyti, išgyventi ir suvaldyti stresą. Šeimai iškyla ypač daug įvairių problemų, jeigu liga staigiai progresuoja bloga linkme ir reikia

greitai priimti sprendimus dėl paciento tolimesnio gydymo, tolimesnes priežiūros, slaugos ar globos vietos pasirinkimo bei finansinių klausimų.

Specialistai taip pat susiduria su klinikiniais iššūkiais, nes tokios ligos atvejai praktikoje pasitaiko labai retai, ko pasekoje gydytojai turi mažai praktinės patirties šios ligos atpažinime, diagnostikoje bei gydyme, todėl potencialiai išauga galima, didesnė nei įprastai, klaidų rizika. Gydytojo darbe susidūrus su tokia liga, gali pasitaikyti atvejų, kai gydantiems specialistams iš paciento artimųjų gali būti keliamas spaudimas ir prašoma „bet kokia kaina ar metodais išgydyti“ pacientą. Tačiau, šios ligos atveju - specifinio gydymo nėra, todėl gydytojui reikia mokėti ir stengtis kuo išsamiau, aiškiau ir suprantamiau paaiškinti pacientui ir jo artimiesiems apie šios ligos simptominio gydymo būdus, ligos išeitis, nepatvirtintų gydymo metodų kenksmingumą, bevertiškumą, žinant tai, kad liga yra nepagydoma, mirtina ir paciento būklė gali pradėti progresuoti labai greitai. Gydytojui gali kilti emocinių sunkumų pranešti pacientui ir artimiesiems tokią liūdną žinią. Tuomet kyla dilema dėl informacijos atskleidimo ne artimiesiems, o pačiam pacientui, atsižvelgiant į tai, jog dažniausiai paciento būklė pradeda staigiai blogėti, jis praranda gebėjimą suprasti aplinką, esamą situaciją, save, ir ligai progresuojant gali net nespėti suvokti ir įsisąmoninti jam sakomą informaciją apie jo ligą.

Kyla ir teisinės pusės diskusinių klausimų bei problemų. Dažnai liga vystosi greitai ir pacientai praranda gebėjimą patys sąmoningai priimti sprendimus, įskaitant tai, jog jie negali patys pasisakyti ar duoti informuotą sutikimą, dėl tolimesnių tyrimų atlikimo, gydymo ar slaugymo galimybių pasirinkimo. Tuomet, šiuo atveju už pacientus sprendimus turi priimti artimieji, kurių nuomonė ne visada gali sutapti su gydančiojo personalo nuomone ir dėl to gali kilti įvairių ilgų diskusijų ar net konfliktų. Ligai gydymo nėra ir dažniausiu atveju, kad ir kokia liūdna realybė bebūtų, pacientai anksčiau ar vėliau iškeliami į hospisus ar perduodami į paliatyvios priežiūros įstaigų rankas. Tokiu atveju yra sunku sugebėti išlaviruoti tarp gydymo įstaigos ir šeimos prašymų, norų. Šiame aspekte įsivelia ir finansinė dilema - t.y. racionalaus gydymo įstaigos ar pacientų artimųjų išteklių, lėšų naudojimo, kai, tarkime, yra prašoma atlikti daug nereikalingų, išeičių jau nepakeisiančių tyrimų, su viltimi, kad gal įvyko klaida dėl CJD ligos nustatymo, prašoma brangių vaistų, kurie ligos negydytų, būtų skirti tik simptominiam gydymui ir galimai galėtų net pabloginti paciento sveikatą, ypač jeigu pacientas yra vyresnio amžiaus ir turi daug gretutinių lėtinių ligų bei vartoja daug vaistų.

Pacientui išgirdus nepagydomos ligos diagnozę, likęs laikas gyventi gali būti labai skaudus ir trumpas, todėl kartu gali iškilti ir pasitraukimo iš gyvenimo galimybė, tačiau tai yra labai ilgas diskusijas keliantis dalykas. Kyla samprotavimų dėl paciento pasirinkimo dėl gydymo metodų teisės laisvės, ypač atsižvelgiant į paciento gebėjimą funkcionuoti ir bendrą būklę, kuri dažniausiai būna sunki - pacientas tampa neveiksnus, priklausomas nuo specialistų pagalbos ir praradęs sąmoningumą, gebėjimą aiškiai kalbėti, išreikšti verbališkai ar raštiškai mintis, negali pats

savarankiškai priimti sprendimų. Žinant šios ligos pacientų ligos išeitis, kyla diskusijų ir dėl paciento apsisprendimo teisės nepradėti gydymo ar nepradėti gaivinimo esant terminalinei paciento būklei. Kaip ir aptarta anksčiau, CJD liga gali būti ir genetinė ir šiuo atveju vyrauja ligos paveldimumo aspektas, todėl jeigu šalyje vyrauja tokia įstatyminė bazė, kur galima atsisakyti gaivinimo, gydytojas specialistas gali siūlyti pacientui tokią galimybę kaip variantą, ankstyvoje stadijoje susirgus CJD liga, žinoma atsižvelgiant į jo interesus, prioritetus ir sąmoningumo, sprendimų priėmimo gebėjimo galimybes.

Esant CJD ligos paveldėjimo atvejams vyrauja ir teisinė dilema. Šiuo atveju įsipynusi teisė žinoti informaciją ir jos atskleidimas paciento artimiesiems, ypač šeiminės CJD atveju. Pavyzdžiui, dar sąmoningam pacientui, patvirtinima šeiminė CJD forma, tačiau pats pacientas prašo gydytojo specialisto, jog jo vaikams informacija apie ligą nebūtų atskleista. Iš vienos pusės, vaikai galėtų gyventi nežinodami apie galimai pasireiškiančią mirtiną ligą, bet iš kitos pusės, vyrauja teisė į informacijos žinojimą. Matoma, jog šeiminės CJD ligos atveju pacientui tenka moralinė našta, dėl informacijos atskleidimo artimiesiems, todėl valstybė turi būti parengusi įstatymus numatančius paciento ir jo artimojo teises į informaciją sveikatos būklės ar/ir ligos klausimais.

IŠVADOS

Atlikta retų demenciją sukeliančių priežasčių literatūros apžvalga ir aptartos retos demenciją sukeliančios priežastys, didžiausią dėmesį skiriant prioninėms ligoms, tokioms kaip Kroictfeldo-Jakobo liga ir jos formos, Gerstmann-Straussler-Scheinker liga, mirtina šeiminė nemiga, Kuru liga, įvairioms proteazėms jautri prionopatija. Be kita ko, aptartos ir kitos neurodegeneracinės, kraujagyslinės, infekcinės, endogeninės ir egzogeninės demenciją sukeliančios priežastys, išsiaiškinant simptomų atsiradimo priežastis, mechanizmus, vykstančius galvos smegenyse. Aprašyti prionai, jų struktūra, funkcija, kilmės istorija, eksperimentai bei dabartinės atsiradimo ir veikimo teorijos. Net ir aptarus netaisyklingo priono baltymo vystymosi priežastis, mechanizmus, remiantis atliktais, vienais iš naujausių mokslinių tyrimų, išlieka daug klausimų ir neaiškumų dėl aptartų teorijų patikimumo. Aptarta Kroictfeldo-Jakobo ligos etiologija, formos, patogenezė, patologija, klinika, diagnostika, diferencinė diagnostika, gydymas, prognozės, profilaktika, bei rekomendacijos, tam kad būtų giliau išsiaiškinta liga, svarbūs išskirtiniai momentai, prieš po to sekančią klinikinių atvejų analizę. Aprašyti, išsamiai išanalizuoti ir apibendrinti trys klinikiniai atvejai pacientų, sirgusių Kroictfeldo-Jakobo liga ir gydytų VUL SK Neurologijos centre. Pateiktas klinikinių atvejų originalumas, aktualumas bei išskirtinumas, atsižvelgiant į šios ligos retumą, laboratorinių, instrumentinių tyrimų lyginamuosius rezultatus, stengiantis surasti bendra sąsajas tarp visų trijų atvejų, tam, kad būtų surasti svarbiausi ir reikšmingi atvejus jungiantys CJD ligos aspektai. Atskiruose skirsniuose pateiktos išvados, pasiūlymai dėl retų demenciją sukeliančių priežasčių bei

naujos įžvalgos dėl prioninių ligų aktualumo ateityje tam, kad būtų apibendrintos šio darbo autoriaus idėjos, pamąstymai, kurie galbūt ateityje, mokslinės bendruomenės narius galėtų įkvėpti tirti, nebijoti ieškoti naujo, naujuose ar tęstiniuose tyrimuose, susijusiuose su retomis demencijos priežastimis, įskaitant CJD ligą, net jeigu priežastinė pasiūlyta idėja iš pirmo žvilgsnio būtų keista.

REKOMENDACIJOS IR PASIŪLYMAI DĖL RETŲ DEMENCIJĄ SUKELIANČIŲ PRIEŽASČIŲ

Apžvelgus retas neurodegeneracines, kraujagyslines, infekcines, prionines, endogenines ir egzogenines demenciją sukeliančias priežastis, ligas bei būkles galima padaryti išvadą, jog priežasčių gali būti daugybė, todėl yra didesnė tikimybė, jog praktikoje pasitaikiusi retesnė būklė gali likti netinkamai diagnozuota ar nepastebėta, todėl rekomendacijos ar pasiūlymai turi būti specializuoti. Gydytojai turėtų labai kruopščiai rinkti anamnezę, klausti apie darbą ir aplinką, tarkime, jeigu pacientas dirba su pesticidais ar sunkiaisiais metalais. Nepamiršti atliktini bendrą kraujo tyrimą, kartu su vitaminų koncentracijų nustatymais, įtariant mitybos nepriteklių, tarkime, alkoholio vartojimo atveju, įtariamos folinės rūgšties ar vitaminų B1 ar B12 deficito atveju. Nepamiršti surinkti ir šeiminę anamnezę, ypač įtariant genetinį polinkį į tam tikras metabolines, genetines patologijas ir pastebėjus polinkį į tam tikrą ligą, nukreipti pacientą endokrinologinei ar genetinei konsultacijai. Pacientai patys pastebėję pirmuosius demencijos simptomus, turėtų specialistui kuo išsamiau papasakoti apie pastebėjimus kas, kokiomis sąlygomis pasikeitė ir kada atsirado pirmieji simptomai, turi išlikti budrūs net ir tada, jeigu pirmo vizito pas gydytoją metu nebuvo nustatyta demencijos priežastis. Tuomet reikia nenusiminti, o pačiam pacientui, jeigu yra galimybė ir kartu su artimųjų pagalba, dar kartą ateiti pas specialistą antrai gydytojo konsultacijai arba ieškoti antros, kito specialisto nuomonės, nes gali būti, jog demencijos priežastis yra grįžtama- t.y. jog, tarkime, tiamino trūkumo atveju, būklė gali svyruoti: vieną kartą simptomai palengvėti, kai padidėja tiamino kiekis organizme, o kitą kartą- pablogėti, kai pastarojo vitamino staiga ima mažėti.

Dėl demografinio senėjimo, didėjant senyvo amžiaus žmonių kiekiui, ateityje bus vis daugiau diagnozuojama Alzheimerio liga ir kitos dažnos demenciją sukeliančios ligos, įskaitant ir retas ligas. Todėl ligoninės ir kitos sveikatos priežiūros institucijos turėtų skatinti ir padėti rengti seminarus ne tik apie dažnas, bet ir retas demencijų priežastis, nes pastarųjų atvejų taip pat daugės, gerėjant diagnostikai ir atsirandant mokslininkų sukurtiems ir klinikinėje praktikoje ateityje naudojamiems, naujiems biožymenims. Taip pat rekomenduotina susikoncentruoti ir į retų demencijų priežasčių, ligų klinikinės patikros algoritmus, klausimynus, kuriais naudojantis, kad ir pirminėje sveikatos priežiūros grandyje šeimos ar skubios medicinos gydytojai galėtų kuo greičiau įvertinti paciento demencijos simptomatiką ir atmesti/įtarti tam tikras ūmias priežastis.

Šiame darbe yra aptarta prioninė, Kroictfeldo-Jakobo liga ir didelis dėmesys skirtas kitoms prioninėms ligoms, nes tai nors ir labai retos priežastys, dėl savo išskirtinės biologijos, diagnozės nustatymo sudėtingumo, jos vis dar laikomos sveikatos sistemoje iššūkiu. Prionai neturėdami genetinės medžiagos gali perduoti informaciją, apie priono virsmą patogenine forma, kitiems baltymams ir dėl šio, dar mokslininkų pilnai neišsiaiškinto mechanizmo, reikia skatinti mokslininkus ir mokslinių tyrimų institutus, koncentruotis ne vien ties Alzheimerio liga, o atlikti daugiau mokslinių tyrimų su prionais. Tai yra svarbu, ypač dėl to, jog prionai gali pereiti ir prie kitų rūšių, kaip kad karvės perduoda žmonėms, pavyzdžiui elnių populiacijos, kuriems sukeliama lėtinio išsekimo liga (angl. chronic wasting disease). Reikia skatinti sveikatos priežiūros institucijas naudoti ankstyvos diagnostikos metodus, tokius kaip - RT-QuIC technologiją, kai dar gyvam žmogui yra aptinkami pakitę prionai. Sveikatos ministerijos turėtų stengtis finansuoti, kuriant tarptautinius prioninių ligų registrus ar bendras duomenų bazes, gydytojus, specialistus, tam, jog būtų sukaupta kuo daugiau šios ligų grupės atvejų, kurie padėtų tiksliau apibendrinti surinktus duomenis, gauti reikšmingus rezultatus bei išvadas. Gydytojai specialistai turėtų būti šviečiami apie prionines ligas, jų diferencinę diagnostiką, naujų tyrimų perspektyvas su galimybe perduoti žinias pacientams ar visuomenei apie prionų realias rizikas, prevenciją bei jų, kaip baltymų, prigimtį.

REKOMENDACIJOS IR PASIŪLYMAI DĖL KROICTFELDO-JAKOBO LIGOS

Pacientams, artimiesiems ir visuomenei

Atsižvelgus į aukščiau aptartus klinikinius atvejus, dėl CJD ligos, reikia visuomenę šviesti ir edukuoti, mažinant stigmą, apie CJD ligą ir jos užsikrėtimo kelius (netinkamai apdorotą mėsą, netinkamai sterilizuoti medicininiai įrankiai), tačiau nesukeliant nepagrįstos baimės jausmo, tarkime kaip, kad visai nevalgyti mėsos arba atsisakyti operacijų. Reikia paskatinti viešas diskusijas apie mirtį, jos orumą, nes kalbantis su kitais, ypač nepažįstamais, žmonėmis tokia sunkia tema, gali sergančiajam pasidaryti emociškai lengviau. Tuo pačiu, būtų galima diskusijų metu pakalbėti ir apie žmogaus teisę dėl gydymo ribų pasirinkimo (jeigu yra tokia galimybė yra šalyje) ar teisę į kokybišką, atsižvelgiant į artimųjų ar/ir paciento pamatines vertybes, paskutinį gyvenimo etapą. Pajutus kokius nors aukščiau jau minėtus ir aptartus simptomus, skatinti pacientus kuo greičiau kreiptis į specialistus, tam, kad būtų išsiaiškinta jų priežastis ir gana ūmios, greitai progresuojančios, kaip kad CJD liga, būklės.

Gydytojams

Nors ir nėra ligai specifinio gydymo, nepaisant to, net ir paliatyviam pacientui gydytojas turi suteikti kuo geresnį medicininį gydymą, stengiantis suvaldyti skausmo, mioklonijų, nemigos, nerimo ir kitus simptomus, juos prislopinant, malšinant. Gydymas gali susidaryti ne vien tik medikamentinis,

taip pat gali būti pasiūlyta pacientui kuo ilgesnis buvimas namuose kartu su artimaisiais (jei tik būklė leidžia), taip skatinant bent kiek pagerinti atmintį, atkurti prisiminimus, sumažinti nerimo, depresijos simptomus. Gydytojams svarbu nepamiršti karts nuo karto prisiminti retas būkles, jų diferencinę diagnostiką, specifinės ligos diagnostikos algoritmus, protokolus, taip siekiant kuo greičiau pastebėti, atskirti ir retą, kasdieniame darbe dažnai nepasitaikantį ligos atvejį ir kuo greičiau imtis gydymo, šiuo atveju CJD ligos simptominio gydymo. Gydytojui svarbu nepamiršti perteikiant svarbią medicininę informaciją išlikti empatiškam, taip sukuriant pasitikėjimą gydytoju specialistu. Taip yra sukuriamas stipresnis paciento ir gydytojo ryšys, kuris pagrįstas abipusiu pasitikėjimu ir svarbiausia, taip būtų suteikiama pacientui teisę į orų gydymą, ypač kai gyventi yra likę visai nedaug. Gydytojams taip pat svarbu išlikti kritiškiems ir budriems, nes tai gali būti ir vCJD tipo atvejis, kurį skubiai reikėtų pranešti į nacionalinius ar tarptautinius prionų ligų registrus galimam protrūkių valdymui ar moksliniam atvejų stebėjimui. Pacientui susirgus CJD ir esant stadijoje, kai jis suvokia situaciją, paaiškinus apie ligą, jos eigą, išeitis, gydytojui reikia nepamiršti rekomenduoti psichologinę, emocinę pagalbą nukreipiant pas specialistus. Artimiesiems susiduriant su paliatyvios slaugos klausimais, galimybėmis ar sunkumais patiems slaugant artimąjį savo namuose, turi būti rekomenduota socialinio darbuotojo konsultacija ir kitos šalyje vyraujančioss socialinės paslaugų galimybės.

Sveikatos priežiūros įstaigoms

Taip pat svarbu visam ligoninės, ar kitų gydymo, slaugos ar kitų įstaigų personalui laikytis griežtų infekcijos kontrolės protokolų, dirbant su galimai vCJD tipo sergančio asmens užkrėstais mėginiais, audiniais (biopsijos, autopsijos), pačiais pacientais ar dirbant su chirurginiais instrumentais (ypač jeigu gydymo įstaigoje buvo patvirtintas CJD atvejis, po to, kai tam asmeniui toje pačioje gydymo įstaigoje buvo atlikta neurochirurginė (dažniausiai) operacija. Todėl gydymo įstaigoms svarbu parengti ir užtikrinti tinkamus instrumentų (ypač neurochirurginių) sterilizavimo protokolus bei metodus, siekiant užkirsti kelią jatrogeninei CJD ligos transmisijai. Be to, gydymo įstaigos turėtų veikti greitai, skaidriai bei pranešti informaciją galimai jatrogeniniu keliu CJD užkrėstam pacientui, kad kitam asmeniui yra nustatyta CJD liga, jeigu įtariama didelė užkrėtimo tikimybė (ypač po neurochirurginių ar kitų procedūrų naudojant tuos pačius, sterilizuotus, chirurginius instrumentus). Jeigu nustatytas CJD atvejis, kuris yra gana problemiškas visoms šalims (pacientui, artimiesiems, ligoninei, gydytojui ir kt.) ligoninės turėtų būti pasirengusios tokiu atveju sudaryti etikos komitetą, kuris galėtų padėti nubrėžti ribas simptominiame gydyme, slaugos klausimuose, žvelgiant iš įvairių situacijos pusių.

Gyvulininkystės ūkiams ir mėsos perdirbimo įmonėms

Dėl vCJD perdavimo per užkrėstą galvijų mėsą rizikos, mėsos perdirbimo įmonėms ar gyvulininkystės ūkiams, svarbu laikytis griežtų maisto saugumo tarnybų nustatytų standartų dėl skerdenos apdorojimo, pašalinant SRM ir užtikrinant mėsos šaltinį, arba veisiantiems gyvulius - laikyti griežto galvijų pašarų kontrolės reglamentavimo, draudžiant naudoti gyvūninės kilmės baltymus.

Mokslininkams ir tyrimų centrams

Reikėtų nepamiršti ir mokslinių tyrimų pusės, idant mokslinės pažangos prionų ligų gydyme. Reikėtų skatinti biobankų plėtrą stengiantis surinkti kuo daugiau smegenų, limfinio organų ir kitų organizmo vietų mėginių, audinių pavyzdžių iš CJD liga susirgusių asmenų. Turint daug duomenų galima atlikti žymiai daugiau laboratorinių eksperimentų, siekiant išsiaiškinti dar nežinomas priono virtimo patogeniniu priežastis ląsteliniame, fizikiniame ar cheminiame lygmenyje, žinoma prijungiant ir paciento elektroninius sveikatos duomenis, taip siekiant surasti koreliacijas tarp CJD ligos ir paciento esamų/buvusių sveikatos būklių ar diagnozių. Suradus koreliacijas, būtų galima lengviau ieškoti CJD ligą sukeliančio priežastinio kelio ar jo krypties. Taip pat, šiuo atveju reikėtų skatinti artimuosius po artimojo mirties atlikti autopsiją ar nebijoti paaukoti kūną mokslo tikslams, tam, jog būtų ištirta daugiau periferinių audinių, siekiant surasti galimus kitus patogeninių prionų kaupimosi plotus, kituose organuose. Norint tiksliau diagnozuoti CJD ligą, svarbu, kad sveikatos priežiūros institucijos skirtų daugiau lėšų 14-3-3, tau baltymų , genetinių (PRNP geno) ar RT-QuIC tyrimams. Be to, svarbu toliau ieškoti naujų biožymenų CJD ligos diagnostikoje, skatinti mokslininkus atlikti bandymus tiriant žmones neinvaziniais tyrimais, tarkime iš seilių, kraujo ar šlapimo, norint surasti koreliacijas tarp ankstyvos CJD formos bei pakitimų tyrimų rezultatuose. Be abejonės, svarbu skatinti atlikti kuo daugiau išsamesnių CJD atvejų analizių, nes jos visos yra unikalios, skirtingos ir, kaip matome iš šių jau aptartų trijų klinikinių atvejų, gali būti panašios tam tikrais simptomais, laboratorinių ar vaizdinių klinikinių tyrimų rezultatais, ir kurie galimai koreliuoja tarp CJD ligos ir dar mums neištirtų, nežinomų iki galo ligos sukėlimo priežasčių, t.y. organizmo rodiklių pokyčiais, kurie dar nėra iki galo ištirti kartu su CJD diagnoze ir/ar dėl mažos šių atvejų imties nepriskiriami ligos priežastingumui.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Meyers EA, Sexton C, Snyder HM, Carrillo MC. Impact of Alzheimer's association support and engagement in the AD/ADRD research community through the COVID-19 pandemic and beyond. Alzheimers Dement.; 2023 Jul.

2. Ilic I, Jakovljevic V, Zivanovic Macuzic I, Ravic-Nikolic A, Ilic M, Sorak M, et al. Trends in Global Burden of Alzheimer's Disease and Other Dementias Attributable to High Fasting Plasma Glucose, 1990–2021. Medicina.; 2024 Oct 31.

3. Leading causes of death. WHO "Mortality and global health estimates"; "Top 10 Causes of Death"; Statistics reports; 2000–2021.

4. 2024 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement.; 2024 Apr 30.

5. Gupta S, Fiertag O, Warner J. Rare and unusual dementias. Adv psychiatr treat.; 2009 Sep.

6. Gupta S, Fiertag O, Thanulingam T, Ros E, Strange B, Warner J. Further rare and unusual dementias. Adv psychiatr treat.; 2012 Jan.

7. Hulse GK, Lautenschlager NT, Tait RJ, Almeida OP. Dementia associated with alcohol and other drug use. Int Psychogeriatr.; 2005.

8. Tata DA, Anderson BJ. The effects of chronic glucocorticoid exposure on dendritic length, synapse numbers and glial volume in animal models: implications for hippocampal volume reductions in depression. Physiol Behav.; 2010 Feb 9.

9. Kamel F, Hoppin JA. Association of pesticide exposure with neurologic dysfunction and disease. Environ Health Perspect.; 2004 Jun.

10. Akhouri S, Kuhn J, Newton EJ. Wernicke-Korsakoff Syndrome. StatPearls.; 2023.

11. Gavett BE, Stern RA, McKee AC. Chronic Traumatic Encephalopathy: A Potential Late Effect of Sport-Related Concussive and Subconcussive Head Trauma. Clin Sports Med.; 2011 Jan.

12. Thvilum M, Brandt F, Lillevang-Johansen M, Folkestad L, Brix TH, Hegedüs L. Increased risk of dementia in hypothyroidism: A Danish nationwide register-based study. Clin Endocrinol (Oxf).; 2021 Jun.

13. Wieland DR, Wieland JR, Wang H, Chen YH, Lin CH, Wang JJ, et al. Thyroid Disorders and Dementia Risk. Neurology.; 2022 Aug 16.

14. Doherty CP, Schlossmacher M, Torres N, Bromfield E, Samuels MA, Folkerth R. Hashimoto's encephalopathy mimicking Creutzfeldt-Jakob disease: brain biopsy findings. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.; 2002 Nov 1.

15. Kechaou I, Boukhris I. [Hypoparathyroidism and early onset dementia: Fahr syndrome should be suspected]. Pan Afr Med J.; 2018.

16. Savelieff MG, Chen KS, Elzinga SE, Feldman EL. Diabetes and Dementia: Clinical Perspective, Innovation, Knowledge Gaps. J Diabetes Complications.; 2022 Nov.

17. Frota NAF, Caramelli P, Barbosa ER. Cognitive impairment in Wilson's disease. Dement Neuropsychol.; 2009.

18. Shapiro EG, Lockman LA, Knopman D, Krivit W. Characteristics of the dementia in late-onset metachromatic leukodystrophy. Neurology; 1994 Apr.

19. Edwin D, Speedie L, Naidu S, Moser H. Cognitive impairment in adult-onset adrenoleukodystrophy. Mol Chem Neuropathol.; 1990 Jun.

20. Altabakhi IW, Babiker HM, Lui F. Paraneoplastic Limbic Encephalitis; 2024.

21. MedLink Neurology. Cerebral vasculitis presenting with dementia; 2024.

22. Urbain F, Hardy-Léger I, Adebs-Nasser G, de Menthon M, Pivert C, Mausoléo A, et al. Psychiatric Symptoms and Cognitive Disorders in Behçet's Disease: A Single-Center, Cross-Sectional Study. J Clin Med.; 2023 Apr 27.

23. Fleming NH, Bahorik A, Xia F, Yaffe K. Risk of dementia in older veterans with multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders.; 2024 Feb.

24. Freeman HJ. Neurological disorders in adult celiac disease. Can J Gastroenterol.;2008 Nov.

25. Wennberg AM, Whitwell JL, Tosakulwong N, Weigand SD, Murray ME, Machulda MM, et al. The influence of tau, amyloid, alpha-synuclein, TDP-43 and vascular pathology in clinically normal elderly individuals. Neurobiol Aging.; 2019 May.

26. Leng F, Edison P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? Nat Rev Neurol.; 2021 Mar.

27. García Carretero R, Beamonte-Vela BN, Silvano-Cocinero JD, Alvarez-Mendez A. Behavioural changes as the first manifestation of a silent frontal lobe stroke. BMJ Case Rep. ; 2019 Jan 28.

28. Danet L, Barbeau EJ, Eustache P, Planton M, Raposo N, Sibon I, et al. Thalamic amnesia after infarct. Neurology.; 2015 Dec 15.

29. Karnath HO. Spatial orientation and the representation of space with parietal lobe lesions. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.; 1997 Oct 29.

30. Elhalag RH, Motawea KR, Talat NE, Rouzan SS, Mahmoud N, Hammad EM, et al. Herpes simplex virus infection and the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. Ann Med Surg (Lond); 2023 Jul 26.

31. Lopatko Lindman K, Hemmingsson E, Weidung B, Brännström J, Josefsson M, Olsson J, et al. Herpesvirus infections, antiviral treatment, and the risk of dementia—a registry-based cohort study in Sweden. Alzheimers Dement (N Y); 2021 Feb 14.

32. Machado-Porto GCL, Lucato LT, Porto FH de G, de Souza EC, Nitrini R. Reversible dementia due to neurocysticercosis: Improvement of the racemose type with antihistamines. Dement Neuropsychol.; 2015.

33. Blood–Brain Barrier Integrity Damage in Bacterial Meningitis: The Underlying Link, Mechanisms, and Therapeutic Targets; 2023.

34. Parchi P, Capellari S, Chin S, Schwarz HB, Schecter NP, Butts JD, et al. A subtype of sporadic prion disease mimicking fatal familial insomnia. Neurology. 1999 Jun 10.

35. Fatal familial insomnia: Clinical features and early identification - Krasnianski - 2008 - Annals of Neurology - Wiley Online Library.; 2008.

36. Forloni G, Tettamanti M, Lucca U, Albanese Y, Quaglio E, Chiesa R, et al. Preventive study in subjects at risk of fatal familial insomnia: Innovative approach to rare diseases. Prion. 2015 May 21.

37. Young K, Clark HB, Piccardo P, Dlouhy SR, Ghetti B. Gerstmann–Sträussler–Scheinker disease with the *PRNP* P102L mutation and valine at codon 129. Molecular Brain Research. 1997 Feb 1.

38. Jiang AA, Longardner K, Dickson D, Sell R. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome misdiagnosed as conversion disorder. BMJ Case Rep. 2019 Aug 13.

39. Ghetti B, Piccardo P, Zanusso G. Dominantly inherited prion protein cerebral amyloidoses – a modern view of Gerstmann–Sträussler–Scheinker. In: Pocchiari M, Manson J, editors. Handbook of Clinical Neurology. Elsevier; 2018.

40. Asante EA, Smidak M, Grimshaw A, Houghton R, Tomlinson A, Jeelani A, et al. A naturally occurring variant of the human prion protein completely prevents prion disease. Nature.; 2015 Jun.

41. Kuru in the 21st century--an acquired human prion disease with very long incubation periods – PubMed; 2006.

42. Notari S, Appleby BS, Gambetti P. Chapter 10 - Variably protease-sensitive prionopathy. In: Pocchiari M, Manson J, editors. Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2018.

43. Assar H, Topakian R, Weis S, Rahimi J, Trenkler J, Höftberger R, et al. A case of variably protease-sensitive prionopathy treated with doxycyclin. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015 Jul 1.

44. Westergard L, Christensen HM, Harris DA. The Cellular Prion Protein (PrPC): Its Physiological Function and Role in Disease. Biochim Biophys Acta. 2007 Jun.

45. Ford MJ, Burton LJ, Morris RJ, Hall SM. Selective expression of prion protein in peripheral tissues of the adult mouse. Neuroscience; 2002.

46. Kovač V, Čurin Šerbec V. Prion Protein: The Molecule of Many Forms and Faces. Int J Mol Sci.; 2022 Jan 22.

47. Linden R. The Biological Function of the Prion Protein: A Cell Surface Scaffold of Signaling Modules. Front Mol Neurosci.; 2017 Mar 20.

48. Singh N, Chaudhary S, Ashok A, Lindner E. Prions and Prion diseases: insights from the eye. Exp Eye Res.; 2020 Oct.

49. Acevedo-Morantes CY, Wille H. The Structure of Human Prions: From Biology to Structural Models — Considerations and Pitfalls. Viruses.; 2014 Oct 20.

50. Chang SC, Hannaoui S, Arifin MI, Huang YH, Tang X, Wille H, et al. Propagation of PrPSc in mice reveals impact of aggregate composition on prion disease pathogenesis. Commun Biol.; 2023 Nov 14.

51. Schulz-Schaeffer WJ. The synaptic pathology of α-synuclein aggregation in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease and Parkinson's disease dementia. Acta Neuropathol.; 2010 Aug 1.

52. Selkoe DJ. Soluble oligomers of the amyloid beta-protein impair synaptic plasticity and behavior. Behav Brain Res.; 2008 Sep 1.

53. Godal D, Simon S, Cheng K, Knox J. A new diagnostic test for Creutzfeldt-Jakob disease: Real-time quaking-induced conversion (RT-QulC). Can Commun Dis Rep.; 2015 Aug 6.

54. Prusiner SB. Prions. Proc Natl Acad Sci U S A.; 1998 Nov 10.

55. Perrett D. From ‘protein’ to the beginnings of clinical proteomics. Proteomics Clin Appl.; 2007 Aug.

56. Lanska DJ. Etymologia: Creutzfeldt-Jakob Disease. Emerg Infect Dis.; 2017 Oct.

57. Sigurdsson B. RIDA, A Chronic Encephalitis of Sheep: With General Remarks on Infections Which Develop Slowly and Some of Their Special Characteristics. British Veterinary Journal.; 1954 Sep 1.

58. Dickinson AG, Meikle VMH, Fraser H. Identification of a gene which controls the incubation period of some strains of scrapie agent in mice. Journal of Comparative Pathology.; 1968 Jul 1.

59. Alper T, Cramp WA, Haig DA, Clarke MC. Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid? Nature.; 1967 May 20.

60. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science.; 1982 Apr 9.

61. Wientjens DP, Walvoort HC. Nobel Prize of Medicine 1997 awarded for prion theory. Ned Tijdschr Geneeskd.; 1997 Dec 27.

62. Chesebro B, Race R, Wehrly K, Nishio J, Bloom M, Lechner D, et al. Identification of scrapie prion protein-specific mRNA in scrapie-infected and uninfected brain. Nature.; 1985 May 23.

63. Oesch B, Westaway D, Wälchli M, McKinley MP, Kent SB, Aebersold R, et al. A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. Cell.; 1985 Apr.

64. Büeler H, Aguzzi A, Sailer A, Greiner RA, Autenried P, Aguet M, et al. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. Cell.; 1993 Jul 2.

65. Zhang Z, Zhang Y, Wang F, Wang X, Xu Y, Yang H, et al. De novo generation of infectious prions with bacterially expressed recombinant prion protein. FASEB J.; 2013 Dec.

66. Shan Y, Zhang J, Cen Y, Xu X, Tan R, Zhao J, et al. Creutzfeldt–Jakob disease associated with a T188K homozygous mutation in the prion protein gene: a case report and review of the literature. Prion.; 2022.

67. Karamujić-Čomić H, Ahmad S, Lysen TS, Heshmatollah A, Roshchupkin GV, Vernooij MW, et al. Prion protein codon 129 polymorphism in mild cognitive impairment and dementia: the Rotterdam Study. Brain Commun.; 2020.

68. Novel histotypes of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease linked to 129MV genotype; Acta Neuropathologica Communications,; 2023 Aug.

69. Bagyinszky E, Giau VV, Youn YC, An SSA, Kim S. Characterization of mutations in PRNP (prion) gene and their possible roles in neurodegenerative diseases. Neuropsychiatr Dis Treat.; 2018 Aug 14.

70. Bagyinszky E, Giau VV, Youn YC, An SSA, Kim S. Characterization of mutations in PRNP (prion) gene and their possible roles in neurodegenerative diseases. Neuropsychiatr Dis Treat.; 2018 Aug 14.

71. Chelban V, Manole A, Pihlstrøm L, Schottlaender L, Efthymiou S, OConnor E, et al. Analysis of the prion protein gene in multiple system atrophy. Neurobiology of Aging.; 2017 Jan 1.

72. Kim YC, Won SY, Jeong BH. Identification of Prion Disease-Related Somatic Mutations in the Prion Protein Gene (PRNP) in Cancer Patients. Cells.; 2020 Jun 17.

73. Ritchie DL, Peden AH, Barria MA. Variant CJD: Reflections a Quarter of a Century on. Pathogens.; 2021 Oct 30.

74. Palmer CM. A week that shook the meat industry: the effects on the UK beef industry of the BSE crisis. British Food Journal. ;1996 Jan 1.

75. Wells GA, Wilesmith JW. The neuropathology and epidemiology of bovine spongiform encephalopathy. Brain Pathol.; 1995 Jan.

76. Balkema-Buschmann A, Priemer G, Ulrich R, Strobelt R, Hills B, Groschup MH. Deciphering the BSE-type specific cell and tissue tropisms of atypical (H and L) and classical BSE. Prion.; 2019 Jan.

77. BSE risk posed by ruminant collagen and gelatine derived from bones - - 2024 - EFSA Journal - Wiley Online.; 2024 Jun.

78. Comparative evidence for a link between Peyer’s patch development and susceptibility to transmissible spongiform encephalopathies | BMC Infectious Diseases; 2006 Jan.

79. Doronina VA, Staniforth GL, Speldewinde SH, Tuite MF, Grant CM. Oxidative stress conditions increase the frequency of de novo formation of the yeast [PSI +] prion. Mol Microbiol.; 2015 Apr.

80. Sibilla C, Bertolotti A. Prion Properties of SOD1 in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Potential Therapy. Cold Spring Harb Perspect Biol.; 2017 Oct.

81. Amyotrophic lateral sclerosis: Problems and prospects - Sreedharan - 2013 - Annals of Neurology - Wiley Online Library; 2013 Aug.

82. Zhou S, Shi D, Liu X, Yao X, Da LT, Liu H. pH-Induced Misfolding Mechanism of Prion Protein: Insights from Microsecond-Accelerated Molecular Dynamics Simulations. ACS Chem Neurosci.; 2019 Jun 19.

83. Destabilization of polar interactions in the prion protein triggers misfolding and oligomerization - Bhate - 2021 - Protein Science - Wiley Online Library.; 2021 Sep.

84. Singh J, Udgaonkar JB. Unraveling the Molecular Mechanism of pH-Induced Misfolding and Oligomerization of the Prion Protein. J Mol Biol.; 2016 Mar 27.

85. Alves Conceição C, Assis de Lemos G, Barros CA, Vieira TCRG. What is the role of lipids in prion conversion and disease? Front Mol Neurosci.; 2023 Jan 10.

86. Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids increase prion formation in neuronal cells | BMC Biology; 2008 Sep.

87. Klug GMJA, Wand H, Simpson M, Boyd A, Law M, Masters CL, et al. Intensity of human prion disease surveillance predicts observed disease incidence. J Neurol Neurosurg Psychiatry.; 2013 Dec.

88. Sitammagari KK, Masood W. Creutzfeldt Jakob Disease.; StatPearls; 2025.

89. Kaur J, Lam MT, Singh S, Somal NK. Slow to Respond: A Rapidly Progressive Case of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. Cureus.; 2024 Feb.

90. Genetic Risk Factors of Creutzfeldt-Jakob Disease in the Population of Newborns in Slovakia.; 2021 Apr.

91. Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. Neurology.; 2005 May 10.

92. Brown P, Cathala F, Raubertas RF, Gajdusek DC, Castaigne P. The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease: conclusion of a 15-year investigation in France and review of the world literature. Neurology.;1987 Jun.

93. Johnson RT, Gonzalez RG, Frosch MP. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 27-2005. An 80-year-old man with fatigue, unsteady gait, and confusion. N Engl J Med.; 2005 Sep 8.

94. Ladogana A, Puopolo M, Poleggi A, Almonti S, Mellina V, Equestre M, et al. High incidence of genetic human transmissible spongiform encephalopathies in Italy. Neurology.; 2005 May 10.

95. Mead S, Lloyd S, Collinge J. Genetic Factors in Mammalian Prion Diseases. Annu Rev Genet.; 2019 Dec 3.

96. Ladogana A, Puopolo M, Poleggi A, Almonti S, Mellina V, Equestre M, et al. High incidence of genetic human transmissible spongiform encephalopathies in Italy. Neurology.; 2005 May 10.

97. Collins S, Law MG, Fletcher A, Boyd A, Kaldor J, Masters CL. Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. Lancet.; 1999 Feb 27.

98. Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. Neurology.; 2005 May 10.

99. Bonda DJ, Manjila S, Mehndiratta P, Khan F, Miller BR, Onwuzulike K, et al. Human prion diseases: surgical lessons learned from iatrogenic prion transmission. Neurosurg Focus.; 2016 Jul.

100. Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, et al. Update: Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease - Japan, 1975-2017. MMWR Morb Mortal Wkly Rep.; 2018 Mar 9.

101. Kosorinova D, Belay G, Zakova D, Stelzer M, Mitrova E. Genetic Risk Factors of Creutzfeldt-Jakob Disease in the Population of Newborns in Slovakia. Pathogens.; 2021 Apr.

102 Haltia M, Kovanen J, Van Crevel H, Bots GThAM, Stefanko S. Familial Creutzfeldt-Jakob disease. Journal of the Neurological Sciences.; 1979 Aug 1.

103. Kovač V, Čurin Šerbec V. Prion Protein: The Molecule of Many Forms and Faces. Int J Mol Sci.; 2022 Jan 22.

104. Pan KM, Baldwin M, Nguyen J, Gasset M, Serban A, Groth D, et al. Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. Proc Natl Acad Sci U S A.; 1993 Dec 1.

105. Mastrianni JA. The genetics of prion diseases. Genet Med.; 2010 Apr.

106. Colby DW, Prusiner SB. Prions. Cold Spring Harb Perspect Biol.; 2011 Jan 1.

107. Prusiner SB. Biology and genetics of prions causing neurodegeneration. Annu Rev Genet.; 2013.

108. Mallucci GR, White MD, Farmer M, Dickinson A, Khatun H, Powell AD, et al. Targeting cellular prion protein reverses early cognitive deficits and neurophysiological dysfunction in prion-infected mice. Neuron.; 2007 Feb 1.

109. Moreno JA, Halliday M, Molloy C, Radford H, Verity N, Axten JM, et al. Oral treatment targeting the unfolded protein response prevents neurodegeneration and clinical disease in prion-infected mice. Sci Transl Med.; 2013 Oct 9.

110. PRNP prion protein (Kanno blood group) - NIH Genetic Testing Registry (GTR); NCBI; 2025 May 3.

111. Karamujić-Čomić H, Ahmad S, Lysen TS, Heshmatollah A, Roshchupkin GV, Vernooij MW, et al. Prion protein codon 129 polymorphism in mild cognitive impairment and dementia: the Rotterdam Study. Brain Commun.; 2020.

112. Kobayashi A, Mizukoshi K, Iwasaki Y, Miyata H, Yoshida Y, Kitamoto T. Co-Occurrence of Types 1 and 2 PrPres in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease MM1. Am J Pathol.; 2011 Mar.

113. Das AS, Zou WQ. Prions: Beyond a Single Protein. Clin Microbiol Rev.; 2016 Jul.

114. Saunders SE, Bartelt-Hunt SL, Bartz JC. Prions in the environment. Prion.; 2008.

115. Heidenhain Variant of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease with a Variety of Visual Symptoms: A Case Report with Autopsy Study. ResearchGate; 2023.

116. Martin NB, Koga S, Appleby BS, Sekiya H, Dickson DennisW. Creutzfeldt–Jakob Disease Misdiagnosed as Multiple System Atrophy. Movement Disorders Clinical Practice.; 2023.

117. Budrys V, Kaubrys G, Petroška D, Kuzmickienė J, Mameniškienė R, Balčytytė R. Creutzfeldt-Jakob liga: literatūros apžvalga ir keturi ir patomorfologiškai patvirtinti klinikiniai atvejai Lietuvoje; Neurologijos seminarai; 2014.

118. Haywood AM. Transmissible spongiform encephalopathies. N Engl J Med.; 1997 Dec 18.

119. Krasnianski A, Bohling GT, Heinemann U, Varges D, Meissner B, Schulz-Schaeffer WJ, et al. Neuropsychological Symptoms in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Patients in Germany. J Alzheimers Dis.; 2017.

120. Akinetic mutism as a classification criterion for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease; PubMed; 1998 Apr.

121. Manners DN, Parchi P, Tonon C, Capellari S, Strammiello R, Testa C, et al. Pathologic correlates of diffusion MRI changes in Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology.; 2009 Apr 21.

122. Fulbright RK, Hoffmann C, Lee H, Pozamantir A, Chapman J, Prohovnik I. MR imaging of familial Creutzfeldt-Jakob disease: a blinded and controlled study. AJNR Am J Neuroradiol.; 2008 Oct.

123. Appel S, Cohen OS, Chapman J, Gilat S, Rosenmann H, Nitsan Z, et al. Spatial distribution of abnormal EEG activity in Creutzfeldt-Jakob disease. Neurophysiol Clin.; 2021 Jun.

124. 14-3-3ε: a protein with complex physiology function but promising therapeutic potential in cancer; PubMed; 2024 Jan 26.

125. Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. Nat Rev Neurosci.; 2016 Jan.

126. Muayqil T, Gronseth G, Camicioli R. Evidence-based guideline: Diagnostic accuracy of CSF 14-3-3 protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology.; 2012 Oct 2.

127. Diagnostic performance of cerebrospinal fluid total tau and phosphorylated tau in Creutzfeldt-Jakob disease: results from the Swedish Mortality Registry; PubMed; 2014 Apr.

128. Neurofilament light chain and tau concentrations are markedly increased in the serum of patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, and tau correlates with rate of disease progression; PubMed; 2018 Sep.

129. Vallabh SM, Minikel EV, Williams VJ, Carlyle BC, McManus AJ, Wennick CD, et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in individuals at risk for genetic prion disease. BMC Med.; 2020 Jun 18.

130. Llorens F, Villar-Piqué A, Schmitz M, Diaz-Lucena D, Wohlhage M, Hermann P, et al. Plasma total prion protein as a potential biomarker for neurodegenerative dementia: diagnostic accuracy in the spectrum of prion diseases. Neuropathol Appl Neurobiol.; 2020 Apr.

131. Cazzaniga FA, Bistaffa E, De Luca CMG, Indaco A, Bufano G, Giaccone G, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: Real-Time Quaking-Induced Conversion (RT-QuIC) assay represents a major diagnostic advance. Eur J Histochem.; 2021 Oct 15.

132. Diagnosis of human prion disease; PubMed ; 2005 Mar 1.

133. Perovic S, Schröder HC, Pergande G, Ushijima H, Müller WE. Effect of flupirtine on Bcl-2 and glutathione level in neuronal cells treated in vitro with the prion protein fragment (PrP106-126). Exp Neurol.; 1997 Oct.

134. Otto M, Cepek L, Ratzka P, Doehlinger S, Boekhoff I, Wiltfang J, et al. Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study. Neurology.; 2004 Mar 9.

135. Varges D, Manthey H, Heinemann U, Ponto C, Schmitz M, Schulz-Schaeffer WJ, et al. Doxycycline in early CJD: a double-blinded randomised phase II and observational study. J Neurol Neurosurg Psychiatry.; 2017 Feb.

136. Prion protein lowering is a disease-modifying therapy across prion disease stages, strains and endpoints; PMC ; 2003 Oct.

137. Kimura M, Kimura H, Ishikawa H, Matsuo H, Takada M, Matsuo K. Hepatic Encephalopathy Mimicking Creutzfeldt-Jakob Disease on Laboratory, Physiological, and Imaging Evaluations. Am J Case Rep.; 2021 Aug 22.

138. Figgie MP, Kelly H, Pyatka N, Chu C, Abboud H. Characterization of neurological morbidity associated with thyroid antibodies: Hashimoto's encephalopathy and beyond. Journal of the Neurological Sciences.; 2024 Mar 15.

139. A Rare Case of Creutzfeldt-Jakob Disease with Elevated Anti-Thyroid Antibodies (P5.140) ;Neurology; 2018 Apr 10.

140. Creutzfeldt-Jakob disease associated with high titer of antithyroid autoantibodies: case report and literature review; PubMed; 2003 Oct.

141. Seipelt M, Zerr I, Nau R, Mollenhauer B, Kropp S, Steinhoff B, et al. Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry.; 1999 Feb.

142. Marx RE, Carlson ER. Creutzfeldt-Jakob Disease from allogeneic dura: A review of risks and safety. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.; 1991 Mar 1.