

## **TAXEWS EΞELISOMENES ANOIES: NOSOI PRION KAI ALLES ANOIES ME TAXEIA EΞELIΞH**

*Από το άρθρο του Michael D. Geschwind, Continuum Lifelong Learning, Neurol 2010;16(2):31-56*

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Οι νευρολόγοι είναι εξοικειωμένοι με διαφορεικές διαγνώσεις βραδέως προϊούσας άνοιας, όπως η τυπική νόσος Alzheimer (AD), η μετωποκροταφική εκφύλιση (FTD), η αγγειακή άνοια, η νόσος Parkinson με άνοια και η άνοια με σωμάτια Lewy (DLB). Η διάγνωση της ταχέως προϊούσας άνοιας (RPDs), ωστόσο, συνεπάγεται μια διαφορετική διαγνωστική προσέγγιση. Αν και δεν υπάρχει σαφής ορισμός για το χρονικό πλαίσιο μίας RPD, σε αυτή την περίπτωση μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο όρος που αναφέρεται σε καταστάσεις, οι οποίες εξελίσσονται από πρώτο σύμπτωμα άνοιας (νοητική εξασθένηση με λειτουργική έκπτωση) σε λιγότερο από 1 έως 2 έτη, αν και γενικά είναι πολύ γρηγορότερη. Σε αυτό το κείμενο αυτό παρουσιάζονται ορισμένες από τις σημαντικότερες αιτίες εμφάνισης RPD σε ενήλικες και προτείνονται ορισμένοι διαγνωστικοί αλγόριθμοι, συμπεριλαμβανομένης της νόσου Creutzfeldt-Jakob (CJD).

Η ιστορία της ονοματολογίας σχετικά με τη CJD είναι αρκετά ενδιαφέρουσα. Το 1921 και το 1923, ο Alfons Jakob δημοσίευσε τέσσερα άρθρα, που περιέγραφαν πέντε ασυνήθιστες περιπτώσεις RPD. Δήλωσε ότι τα περιστατικά του ήταν σχεδόν πανομοιότυπα με ένα περιστατικό που περιγράφηκε νωρίτερα από τον καθηγητή του, Hans Creutzfeldt, το 1920. Αυτή η ασθένεια αναφερόταν για πολλές δεκαετίες ως Jakob ή Jakob-Creutzfeldt νόσος, μέχρι που ο Clarence J. Gibbs, ένας εξέχων ερευνητής σε αυτό το χώρο, άρχισε να χρησιμοποιεί τον όρο νόσος Creutzfeldt-Jakob διότι το ακρωνύμιο έμοιαζε πιο πολύ με τα αρχικά του δικού του ονόματος. Φαίνεται ότι οι περιπτώσεις που περιγράφονται από τον Jakob ήταν πολύ διαφορετικές από αυτές του Creutzfeldt και ότι μόνο δύο από τις πέντε περιπτώσεις του Jakob είχαν πραγματικά τη νόσο, που σήμερα αποκαλούμε CJD, ενώ η περίπτωση Creutzfeldt όχι. Έτσι, το όνομα της νόσου prion (πρίον) μάλλον θα πρέπει να αποκαλείται Jakob ή νόσος των Jakob-Creutzfeldt. Δυστυχώς, οι όροι νόσος JC ή JCD σήμερα μπορεί να συγχέονται με παθήσεις που προκαλούνται από τον ιό JC, την προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια. Ως εκ τούτου, δυστυχώς, συνεχίζεται να χρησιμοποιείται ο όρος CJD για τη νόσο Jakob.

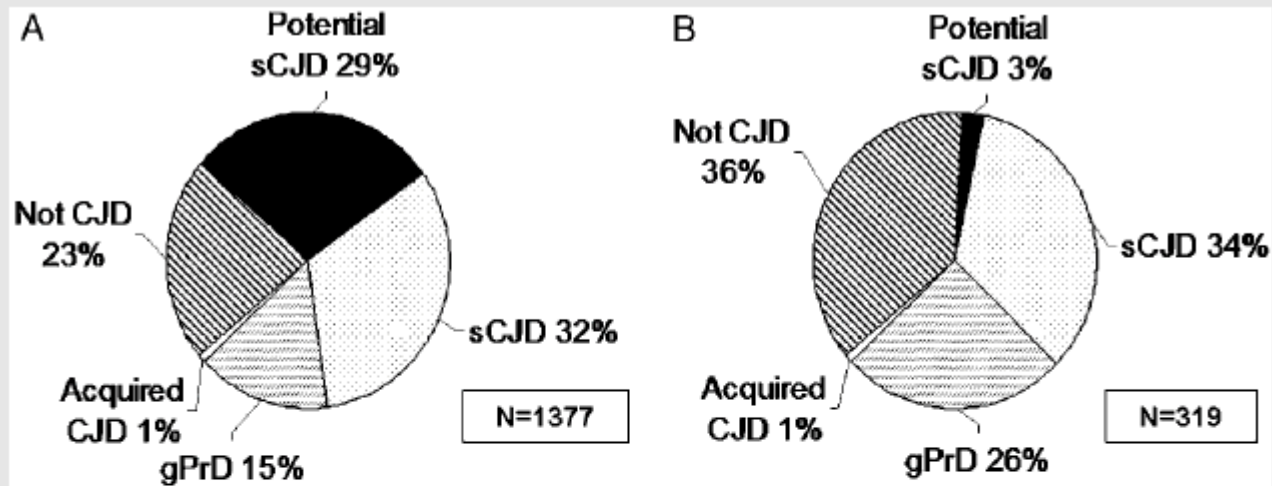
## **Ταχέως εξελισσόμενες άνοιες που παραπέμπονται στο Κέντρο Νοσημάτων Creutzfeldt-Jakob**

Κατά τα τελευταία 8 χρόνια έχουν παραπεμφθεί περισσότερα από 1400 κρούσματα με υποψία για νόσους πρίον στο πρόγραμμα RPD και στην κλινική άνοιας στο Πανεπιστήμιο της Καλιφόρνιας στο Σαν Φρανσίσκο (UCSF).

Η κατανομή των διαγνώσεων για τις παραπομπές αυτές έως την 1η Ιουλίου του 2009, φαίνεται στο **Σχήμα 1A**. Για όλες τις περιπτώσεις RPD που παραπέμπονται στο κέντρο μας (**Σχήμα 1A**), περίπου το ένα τέταρτο ήρθε για νοσηλεία ή εξωτερικό έλεγχο (**Σχήμα 1B**), για τους άλλους, συχνά έγινε λεπτομερής ανασκόπηση του ιστορικού και επικοινωνία με τις οικογένειες, τους ασθενείς και/ή το γιατρό τους. Η "μη-CJD/μη πρίον" διαγνωστική ομάδα περιλαμβάνει σχεδόν το 25% του συνόλου των παραπομπών, οι διαγνώσεις των ασθενών με RPDs μη πρίον που παραπέμφθηκαν στο UCSF, καθώς και μια ομάδα σύγκρισης από τη "German CJD Surveillance Unit", παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**. Στο **Σχήμα 1B** φαίνεται η διαγνωστική κατανομή για το υποσύνολο των ασθενών που αναφέρονται, οι οποίοι αξιολογήθηκαν δια ζώσης στο κέντρο μας. Πολλοί από τους ασθενείς που παραπέμφθηκαν για πιθανή σποραδική μορφή της CJD (sCJD) βρέθηκαν να έχουν διαγνώσεις μη πρίον, όταν αξιολογήθηκαν στο κέντρο μας.

Στο κέντρο μας, τα περισσότερα από τα ύποπτα κρούσματα CJD, που τελικά διαγνώστηκαν με μη πρίον RPD, ήταν σε φθίνουσα συχνότητα, άλλες νευροεκφυλιστικές ασθένειες, νευρολογικές αυτοάνοσες νόσοι, αταξινόμητη άνοια, ψυχιατρική νόσος, και άλλες μορφές εγκεφαλίτιδας. Αρκετοί ασθενείς είχαν λευκοεγκεφαλοπάθειες ασαφούς αιτιολογίας, μερικοί από τους οποίους είχαν βιοψίες εγκεφάλου, που έδειχναν μόνο μη εξειδικευμένη αστρογλοΐωση. Αρκετές από τις ψυχιατρικές περιπτώσεις ήταν αυτο-παραπεμπόμενοι ασθενείς στα είκοσι ή τριάντα τους με άγχος και κατάθλιψη, οι οποίοι νόμιζαν ότι είχαν παραλλαγή της CJD (vCJD), αλλά τελικά η νευρολογική εξέταση ήταν φυσιολογική. Μερικοί ασθενείς είχαν εγκεφαλοπάθεια Hashimoto. Παρά το γεγονός ότι η πλειοκύττωση είναι πολύ σπάνια σε πρίον ασθένεια, κάποιοι ασθενείς με μηνιγγοεγκεφαλίτιδα αναφέρονταν ότι έχουν πιθανότητα CJD. Σε λίγους μόνο ασθενείς με εγκεφαλίτιδα ο παράγοντας μπόρεσε να ταυτοποιηθεί (HIV, Lyme, και εντεροϊός).

**Σχήμα 1**



**FIGURE 2-1**

A, Diagnostic distribution of all subjects referred to the University of California, San Francisco Memory and Aging Center (UCSF MAC) for evaluation of RPD, most of whom had extensive medical record review. For about one-third (29%) of all referred cases, although we suspected the diagnosis to be sporadic CJD (potential sCJD), we did not have enough information to make a probable CJD diagnosis.<sup>5,25</sup> Acquired CJD includes iatrogenic and infectious forms of prion disease. Genetic prion diseases (gPrDs) had mutations (autosomal dominant) in the prion protein gene, *PRNP*.<sup>13</sup> Many of the gPrDs presented similarly to sporadic CJD, others more similarly to other more slowly progressive diseases such as Alzheimer disease (see "Alzheimer Disease Update" chapter) or multiple system atrophy (see "Parkinsonian Dementias" chapter). B, Diagnostic distribution of RPD subjects evaluated in person at the UCSF MAC. The increased percentage of gPrDs may be a bias due to the UCSF research program in gPrDs.

RPD = rapidly progressive dementia; CJD = Creutzfeldt-Jakob disease.

## **Πίνακας 1**

<b>Διαγνωστική Κατανομή των αναφερόμενων ως μη-Creutzfeldt-Jakob ταχέως εξελισσόμενων ανοιών σε Τρία Creutzfeldt-Jakob Κέντρα Νόσων</b>					
Ομάδα Πανεπιστημίου Καλιφόρνια, Σαν Φρανσίσκο n=104 (21 αποδεδειγμένης παθολογίας)	Σύνολο	Γερμανική Ομάδα n=124 (37 αποδεδειγμένης παθολογίας)	Σύνολο	Ελληνική Ομάδα (Αιγινήτειο) n=68	Σύνολο
Αταξινόμητη άνοια	14	Νόσος Alzheimer	34	Δευτεροπαθείς άνοιες (22% αυτών Υδροκέφαλος )	18
Ψυχιατρική	12	Αταξινόμητη άνοια	20	Νόσος Alzheimer	12
Άνοια με σωματία Lewy	8	Αγγειακή εγκεφαλική νόσος(αγγειακή άνοια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο)	11	Μετωποκροταφική εκφύλιση (FTD)	11
Εγκεφαλίτιδα	8	Εγκεφαλίτιδα (χρόνια), άγνωστη	10	CJD	9
Εγκεφαλοπάθεια Hashimoto	8	Νόσος Parkinson	6	Αγγειακή άνοια	9
Μετωποκροταφική εκφύλιση (FTD) ή FTD νόσος του κινητικού νευρώνα	7	Ψυχιατρική	6	Διάφορες νευρο-εκφυλιστικές παθήσεις (Parkinson dementia, MSA, CBD)	9
Φλοιοβασική εκφύλιση	6	Νόσος του κινητικού νευρώνα	3		
Αυτοαντίσωμα	4	Σκλήρυνση κατά πλάκας	3		
Μεταστατική εγκεφαλοπάθεια	4	Παρανεοπλασματική	3		
Πρωτοπαθές λέμφωμα του ΚΝΣ	4	Τοξίκωση	3		
Νόσος Alzheimer	3	Ατροφία που προκαλείται από αλκοόλ	2		
Εγκεφαλοπάθεια	3	Όγκος εγκεφάλου	2		
Λευκοεγκεφαλοπάθεια	3	Χρόνια επιληψία	2		
Προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση	3	Φλοιο-ραβδωτός εκφυλισμός	2		
Αγγειίτιδα	3	Οικογενής σπαστική παραπληγία	2		
Νόσος Alzheimer/άνοια με σωματία Lewy	2	Εγκεφαλοπάθεια Hashimoto	2		
Αγγειακή εγκεφαλική (αγγειακή άνοια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο)	2	Κληρονομική αταξία	2		
Παρανεοπλασματική	2	Νόσος Huntington	2		
Άλλη	8	Μεταβολική διαταραχή	2		
		Πρωτοπαθές λέμφωμα του ΚΝΣ	2		

	Άλλη	5	
--	------	---	--

### Διαγνωστική Προσέγγιση

Κατά την αξιολόγηση των ασθενών με RPDS, είναι χρήσιμο να υπάρχει μια συστηματική αλλά ενδεδειγμένη προσέγγιση στο διαγνωστικό σχέδιο. Ένα χρήσιμο μνημονικό για αυτή την διαφορική αξιολόγηση των ασθενών με RPD είναι το ακρωνύμιο VITAMINS (**Πίνακας 2**). Πολλές εξετάσεις που απαιτούνται για μια ολοκληρωμένη αξιολόγηση αναγράφονται στον **Πίνακα 3**.

### Πίνακας 2

<b>VITAMINS: Ακροστιχίδα για τις διαγνωστικές κατηγορίες των ταχέως εξελισσόμενων ανοιών, διαιρούμενες σε οξείας και υποξείας εμφάνισης</b>		
	Οξεία (ημέρες έως εβδομάδες)	Υποξεία (εβδομάδες έως μήνες)
Αγγειακή ( <b>Vascular</b> )	Έμφρακτο (πολυ-έμφρακτα, μεγάλη περιοχή, έμφρακτα στο θάλαμο ή στο μεσολόβιο)	Αγγειίτιδα του ΚΝΣ Ενδαγγειακό λέμφωμα

	CAA	
Λοιμώδης <b>(Infectious)</b>	<p>Εγκεφαλίτιδα (βακτηριακή, ιογενής, μυκητιασική, από ρικέτσια)</p> <p>Λοιμώξεις σε ηλικιωμένους (λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, πνευμονία, κλπ)</p> <p>Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια</p> <p>Υποξεία σκληρυντική παρεγκεφαλίτιδα</p>	<p>Άνοια HIV</p> <p>Εγκεφαλίτιδα μυκητιασική και από ρικέτσια</p> <p>Νόσος Lyme</p> <p>Νόσος Whipple</p> <p>Επίκτητη CJD</p> <p>Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια</p> <p>Υποξεία σκληρυντική παρεγκεφαλίτιδα</p>
Τοξική-μεταβολική <b>(Toxic-metabolic)</b>	<p>Ηλεκτρολυτική διαταραχή (Na, K, Ca, Mg, P)</p> <p>Υποξεία</p> <p>Ιατρογενής λόγω φαρμακευτικής αγωγής Εγκεφαλοπάθεια λόγω βισμούθιου</p> <p>Σύνδρομο Wernicke (έλλειψη θειαμίνης)</p> <p>Ναρκωτικά (παράνομα) Λήψη οργανικού διαλύτη</p> <p>Πορφυρία</p>	<p>Δηλητηρίαση από βαρέα μέταλλα (Pb, Li, Hg)</p> <p>Εγκεφαλοπάθεια λόγω βισμούθιου</p> <p>Νόσος u Wilson</p> <p>Έλλειψη βιταμινών (B12, νιασίνη)</p> <p>Ηλεκτρολυτικές διαταραχές (Na, K, Ca, Mg, P)</p> <p>Υπερπαραθυρεοειδισμός ή άλλη ενδοκρινική δυσλειτουργία</p>



	Εξωγεφυρική μυελινόλυση	<p>Ουραιμική εγκεφαλοπάθεια</p> <p>Επίκτητος ηπατοεγκεφαλικός εκφυλισμός</p> <p>Ηπατική εγκεφαλοπάθεια</p> <p>Μιτοχονδριακές παθήσεις</p> <p>Παρενέργειες από ακτινοβολία του εγκεφάλου</p>
Αυτοάνοση <b>(Autoimmune)</b>	<p>Αντι-NMDA παρανεοπλασματική</p> <p>Οξεία απομυελινωτική εγκεφαλομυελίτιδα</p> <p>CNS αγγειίτιδα/εγκεφαλίτιδα (π.χ. λύκος)</p>	<p>Εγκεφαλοπάθεια Hashimoto σχετιζόμενη με VGKC αντισώματα</p> <p>Παρανεοπλασματική μεταιχμιακή εγκεφαλοπάθεια (anti-Hu, CV2, Ma/Ta, VGKC, NMDA, νευροπίλημα)</p> <p>Αντι-γλουταμικού οξέος αποκαρβοξυλάση, 65ισομορφή</p> <p>Εγκεφαλίτιδα (π.χ.λύκος)</p> <p>Άφθες</p> <p>Σαρκοείδωση</p> <p>Behçet</p>
Μεταστάσεις –	Μεταστάσεις	Διηθητικά καρκινώματα

νεοπλασίες <b>Metastases</b>		Λέμφωμα  Παρανεοπλασματική εγκεφαλοπάθεια
Ιατρογενής <b>(Iatrogenic)</b>	Φαρμακευτική αγωγή  Νοσηλεία ηλικιωμένων/σύνδρομο "ηλιοβασιλέματος"	Φαρμακευτική αγωγή (π.χ. μεθοτρεξάτη)
Νευροεκφυλιστικές CJD <b>(Neurodegenerative CJD)</b>		CJD, νόσος Alzheimer, CAA, άνοια με σωματία Lewy, φλοιοβασική εκφύλιση/προοδευτική υπερπυρηνική παράλυση, FTD, FTD νόσος του κινητικού νευρώνα  Λευκοεγκεφαλοπάθεια με νευρωνικά σφαιροειδή  Νόσος νευρονηματίων με υποκυτταρικά έγκλειστα  Προοδευτική υποφλοιώδης γλοιώση  Αποφρακτικός υδροκέφαλος
Συστημική <b>(Systemic)</b>	Οξεία συγχυτική κατάσταση  Υπερτασική εγκεφαλοπάθεια	Μιτοχονδριακή

ΚΝΣ = κεντρικό νευρικό σύστημα, CAA= εγκεφαλική αμυλοειδής αγγειοπάθεια, HIV = Ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, CJD = Νόσος Creutzfeldt-Jakob, Na = νάτριο, K = κάλιο, Ca = ασβέστιο, Mg = μαγνήσιο, P = φωσφόρος, Pb = μόλυβδος, Li = λίθιο, Hg = υδράργυρος, NMDA = N-μεθυλο-D-ασπαρτικό, VGKC = τασεοεξαρτώμενου διαύλου καλίου, FTD = μετωποκροταφική εκφύλιση.

### Πίνακας 3

<b>Συνιστώμενες αρχικές εξετάσεις για την αξιολόγηση της ταχέως εξελισσόμενης άνοιας</b>		
<b>Κατηγορία</b>	<b>Απαιτούμενοι έλεγχοι</b>	<b>Ορισμένες φορές βοηθάει</b>
<b>Εξέταση αίματος</b>	<p>Γενική εξέταση αίματος</p> <p>Βασική μεταβολική εξέταση (συμπεριλαμβανομένου ασβεστίου, μαγνησίου, φωσφόρου)</p> <p>Εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας</p> <p>Ταχεία αντίδραση πλάσματος</p> <p>Ρευματολογική εξέταση (ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων, αντιπυρηνικά αντισώματα και C-αντιδρώσα πρωτεΐνη)</p> <p>Εξετάσεις λειτουργίας θυρεοειδούς αδένος</p>	<p>Εξέταση για καρκίνο</p> <p>Επίχρισμα αίματος</p> <p>Προφίλ πήξης</p> <p>Έλεγχος υπερπηκτικότητας</p> <p>Ομοκυστεΐνη</p> <p>Χαλκός και χαλκοπλασμίνη</p> <p>Μεθυλομηλονικό οξύ</p> <p>Πρόσθετες ρευματολογικές εξετάσεις</p>

	<p>Αντισώματα αντι - θυρεοσφαιρίνης και αντι- θυροπεροξειδάσης</p> <p>Βιταμίνη B12 HIV</p> <p>Νόσος Lyme</p> <p>Παρανεοπλασματικά/αυτοάνοσα αντισώματα</p>	
<b>Ουρολογικές</b>	Εξέταση ούρων	<p>Καλλιέργεια ούρων</p> <p>Χαλκός (24ώρες, εάν υπάρχει υποψία νόσου Wilson)</p> <p>Εξέταση για βαρέα μέταλλα (24ώρες)</p>
<b>ENY</b>	<p>Αριθμός κυττάρων και διαφορική πρωτεΐνη</p> <p>Γλυκόζη</p> <p>Δείκτης IgG</p> <p>Ολιγοκλωνικές ζώνες</p> <p>VDRL</p>	<p>Κρυπτοκοκκικό αντιγόνο</p> <p>Ιογενείς PCRs και καλλιέργειες</p> <p>Κηλίδες βακτηρίων, μυκήτων, οξεάντοχων βακίλλων και καλλιέργειες</p> <p>Κυτταρολογία</p> <p>Κυτταρομετρία ροής</p> <p>Whipple PCR</p>

		<p>Τεστ 14-3-3</p> <p>Ολική tau</p> <p>Νευρο-εξειδικευμένη ενολάση</p>
<b>Απεικόνιση</b>	<p>MRI εγκεφάλου (συμπεριλαμβανομένης FLAIR και DWI) με και χωρίς σκιαγραφικό</p>	<p>CT εγκεφάλου</p> <p>Αξονική τομογραφία θώρακος, κοιλίας, πυέλου με και χωρίς σκιαγραφικό</p> <p>MR αγγειογραφία εγκεφάλου</p> <p>Αγγειογραφία</p> <p>Μαστογραφία</p> <p>Ολόσωμη απεικόνιση με PET</p> <p>MR φασματοσκοπία</p> <p>Υπερηχογράφημα καρωτίδων</p> <p>Υπερηχοκαρδιογράφημα</p>
<b>Άλλες εξετάσεις</b>	<p>ΗΕΓ</p>	<p>EMG/διερεύνηση νευρικής αγωγιμότητας</p> <p>Βιοψία εγκεφάλου (ειδικά αν είναι οι παραπάνω εξετάσεις δεν οδηγήσουν σε</p>

	διάγνωση)
HIV=ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας, CSF =εγκεφαλονωτιαίο υγρό, PCR=αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης, IgG=ανοσοσφαιρίνηG, VDRL=αφροδίσιο νόσημα ερευνητικού εργαστηρίου (δοκιμή), MRI=μαγνητική τομογραφία, FLAIR= απεικόνιση καταστολής σήματος υγρών, DWI= Απεικόνιση του τανυστή της διάχυσης, CT=αξονική τομογραφία, PET=τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων, EEG=ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, EMG=ηλεκτρομυογράφημα.	

## Η αρχική αξιολόγηση

Οι RPDs είναι σπάνιες και μπορεί να είναι δύσκολο να διαγνωσθούν. Αρκετές φορές, ωστόσο, αναγνωρίζοντας τα πρώτα συμπτώματα της άνοιας μπορεί να έχουμε ενδείξεις για διάγνωση. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τις νευροεκφυλιστικές άνοιες, οι οποίες ξεκινούν συχνά από συγκεκριμένες νευροανατομικές περιοχές. Οι αυτοάνοσες μεταιχμιακές εγκεφαλοπάθειες συνήθως εμφανίζονται με απώλεια μνήμης και/ή αλλαγές στη συμπεριφορά. Μπορεί να προηγηθούν ιογενείς εγκεφαλοπάθειες ή οξεία απομυελινωτική εγκεφαλομυελίτιδα από σοβαρή γρίπη. Μόλις μια κατάσταση διαπιστωθεί ότι είναι μια RPD, απαιτούνται σε γενικές γραμμές οι ακόλουθες εξετάσεις:

- Ορολογικές εξετάσεις: γενική αίματος, βιοχημικές εξετάσεις (συμπεριλαμβανομένων ασβεστίου, μαγνησίου και φωσφόρου), εξέταση νεφρικής λειτουργίας, εξέταση ηπατικής λειτουργίας, ενδεχομένως αμμωνία, βασική ρευματολογική εξέταση (π.χ., ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, αντιπυρηνικά αντισώματα), εξετάσεις λειτουργίας του θυρεοειδούς, βιταμίνη B12, αντισώματα Lyme και εξέταση για HIV.
- Ανάλυση ούρων
- Ανάλυση ENY: αριθμός κυττάρων και απόκλιση, πρωτεΐνες, γλυκόζη, Ερευνητικό Εργαστήριο Αφροδισίων Νόσων (VDRL), δείκτης ανοσοσφαιρίνης G (IgG) και ολιγοκλωνικά δεμάτια.
- MRI εγκεφάλου με και χωρίς σκιαγραφικό, συμπεριλαμβανομένης FLAIR, DWI και ADC ακολουθίες.
- ΗΕΓ (ηλεκτροεγκεφαλογράφημα).

Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αποκλειστεί μια απλή μεταβολική διαταραχή ή λοίμωξη, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε αυτούς με προϋπάρχουσα ήπια άνοια, καθώς αυτοί οι ασθενείς εμφανίζουν, μερικές φορές, ραγδαία εκπτώση σε αυτές τις

περιστάσεις. Ορισμένες ιάσιμες ή/και αναστρέψιμες καταστάσεις, όπως οι αυτοάνοσες νόσοι, HIV και η νόσος Lyme, πρέπει πάντοτε να εξετάζονται. Ο HIV μπορεί να εμφανιστεί σε οποιονδήποτε και θα πρέπει να υπάρχει χαμηλός ουδός για τον έλεγχο για αυτές τις θεραπεύσιμες καταστάσεις, ακόμη και αν η πιθανότητα είναι μικρή.

Αυξημένος δείκτης IgG εγκεφαλονωτιαίου υγρού ή ολιγοκλωνικών δεματίων (OCBs) μπορεί να υποδεικνύουν μία αυτοάνοση διαταραχή, όπως παρανεοπλασματικές καταστάσεις ή άλλες νευρο-αυτοάνοσες διεργασίες. Πάρoτι οι αυξημένες OCBs ή/και ο δείκτης IgG μπορεί να εμφανιστούν στην CJD, η παρουσία τους κατά πάσα πιθανότητα οδηγεί σε μια αξιολόγηση για αυτοάνοση και παρανεοπλασματική αιτιολογία. Στην ομάδα μας στο UCSF CJD-RPD, εντοπίστηκαν αρκετοί ασθενείς με RPD που είτε είχαν αυξημένους δείκτες IgG ή OCBs και παρουσία των νέων αντι-νευραδικών αντισωμάτων στον ορό ή/και στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό. Παρά το γεγονός ότι κάποιοι είχαν καρκίνο, σε πολλούς, δεν εντοπίστηκαν καρκίνοι παρά τη διεξοδική αξιολόγηση. Σε έναν ασθενή με αδιάγνωστο RPD μετά την αρχική αξιολόγηση, η ολόσωμη αξονική τομογραφία με και χωρίς σκιαγραφικό θα πρέπει να γίνεται και να εξετάζεται για κακοήθεια. Εάν δεν είναι εφικτό να γίνει CT αρχικά, ξεκινά κανείς με ακτινογραφία θώρακος.

Συμπληρωματικές εξετάσεις που μπορούν να γίνουν, ανάλογα με τα αποτελέσματα των παραπάνω εξετάσεων ή του κλινικού πλαισίου, περιλαμβάνουν:

- Ολόσωμη CT με και χωρίς σκιαγραφικό.
- PET scan θώρακα / κοιλίας / πυέλου.
- Εξετάσεις ορού: καρκινικοί δείκτες, εξέταση υπερπηκτικότητας, επίχρισμα αίματος, επίπεδα χαλκού και σερουλοπλασμίνης, ομοκυστεΐνης, μεθυλμαλονικό οξύ και επιπλέον ρευματολογικές εξετάσεις, βαρέα μέταλλα, συμπεριλαμβανομένων βισμούθιου (Pereti-Bismol τοξίκωση), εάν ενδείκνυται.
- Ούρα: καλλιέργεια, 24-ωρη απεικόνιση βαρέων μετάλλων, 24-ωρη χαλκού, ανάλογα με την κλινικό πλαίσιο.
- ENY: εξέταση για λοιμώξεις (κρυπτοκοκκικό αντιγόνο, ιολογικές καλλιέργειες και PCRs, καλλιέργεια και χρώση για μύκητες, βακτηριακή καλλιέργεια και χρώση, χρώση και καλλιέργεια βακίλλων, Whipple PCR), και κυτταρολογική εξέταση και κυτταρομετρία ροής. Για τους ασθενείς με υποψία για CJD ή ταχέως προοδευτική άνοια, θα πρέπει να εξετάζεται η 14-3-3 ενολάση κατά νευρώνων και η συνολική tau, παρότι, όπως συζητείται παρακάτω, αυτές οι εξετάσεις πιθανώς είναι δείκτες ταχείας νευρωνικής βλάβης και δεν είναι ούτε ευαίσθητες ούτε εξειδικευμένες για CJD.

Με εξαίρεση τα λεμφώματα, οι RPDs που εμφανίζονται με όγκους, που καταλαμβάνουν χώρο του εγκεφάλου, είναι εύκολα αναγνωρίσιμες στην αξονική ή μαγνητική τομογραφία και περισσότερες λεπτομέρειες σχετικά με αυτές τις διαταραχές παραλείπονται από αυτό το κείμενο. Ξεκινάμε συζητώντας αυτό που πολλοί θεωρούν το πρωτότυπο RPD: CJD.

## **ΝΟΣΟΙ ΠΡΙΟΝ**

### **Τι Είναι οι Νόσοι Πρίον;**

Η CJD προκαλείται από το μετασχηματισμό της φυσιολογικής κυτταρικής πρωτεΐνης prion, PrP<sup>C</sup> (C συμβολίζει την κανονική κυτταρική μορφή), σε ένα μη φυσιολογικό, νοσογόνο σχηματισμό, που ονομάζεται PrP<sup>Sc</sup>, Sc σημαίνει "scrapie" (τρομώδης νόσος, τη νόσο πρίον των προβάτων και αιγών) η οποία συσσωρεύεται στους νευρώνες. Οι νόσοι πρίον ανακαλύφθηκαν και πήραν αυτό το όνομα από τον Stanley Prusiner, ο οποίος έλαβε βραβείο Νόμπελ το 1997 στη Φυσιολογία και την Ιατρική για την εργασία του σε αυτόν τον τομέα. Ο Prusiner υποστηρίζει ότι οι πρίον λειτουργούν ως πρότυπα που προκαλούν την διαμορφωτική αλλαγή σε γειτονικές, φυσιολογικού σχήματος πρίον πρωτεΐνες. Όταν μια PrP<sup>Sc</sup> έρχεται σε επαφή με μια PrP<sup>C</sup>, μετατρέπει τη φυσιολογική πρωτεΐνη prion, PrP<sup>C</sup>, σε PrP<sup>Sc</sup>, καταλήγοντας σε δύο πρίον. Αυτές οι δύο πρίον, με τη σειρά τους, θα μετατρέψουν δύο PrP<sup>C</sup> σε PrP<sup>Sc</sup>, οι οποίες στη συνέχεια μετατρέπουν περισσότερες, οδηγώντας σε έναν μετασχηματισμό με εκθετικό ρυθμό αύξησης και συσσώρευση των πρίον. Πιστεύεται ότι τόσο η μετατροπή των πρωτεϊνών πρίον σε πρίον και η συσσώρευσή τους οδηγεί σε νευροεκφύλιση. Πρόσφατα στοιχεία, ωστόσο, υποδεικνύουν ότι η διαδικασία μετασχηματισμού του PrP<sup>C</sup> σε PrP<sup>Sc</sup>, ή, ενδεχομένως, μια ενδιάμεση διάδικασία, και όχι η συσσώρευση της PrP<sup>Sc</sup>, οδηγεί σε νευρωνική βλάβη.

### **Ιστορικό των Νόσων Πρίον σε Ανθρώπους**

Οι νόσοι πρίον σε ανθρώπους εμφανίζονται στους περισσότερους πληθυσμούς σε ποσοστό από 1 έως 1,5 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο ανά έτος. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, με πληθυσμό περίπου 300 εκατομμύρια, εμφανίζονται περίπου 300 περιπτώσεις νόσου πρίον ανά έτος. Υπάρχουν τρεις μορφές ανθρώπινης νόσου πρίον: (1) σποραδική, (2) γενετική και (3) επίκτητη. Περίπου το 85% των ανθρώπινων νόσων πρίον είναι σποραδικές, 15% είναι γενετικές, και λιγότερο από 1% επίκτητες. Η σποραδική CJD, η οποία εμφανίζεται τυχαία και χωρίς γνωστή αιτία, όπως αναφέρεται, έχει μέσο όρο επιβίωσης



από 4 έως 8 μήνες με το 90% των ασθενών να πεθαίνουν μέσα σε 1 χρόνο. Η μέση ηλικία έναρξης είναι 55 έως 75 έτη, διάμεσος 68 έτη και μέσος όρος 61 έτη.

Οι σποραδικές μορφές της νόσου πρίον περιλαμβάνουν την sCJD και την εξαιρετικά σπάνια σποραδική θανατηφόρο αϋπνία. Γενετικές ή οικογενείς μορφές οφείλονται σε αυτοσωμική κυρίαρχη μετάλλαξη στο PRNP γονίδιο, που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη πρίον. Οι επίκτητες προκαλούνται από ιατρογενή ή από του στόματος μετάδοση ενός μη φυσιολογικού σχήματος της πρωτεΐνης πρίον από ένα προσβεβλημένο άτομο ή από ένα ασθενές ζώο, σε ένα άλλο άτομο.

### **Διάγνωση της Σποραδικής Νόσου CreutzfeldtJakob - Νόσος sCJD**

Οι ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις στη CJD περιλαμβάνουν απώλεια νευρικών κυττάρων, γλοιώση και κενотоπίωση (παλαιότερα ονομαζόταν σπογγώδεις μεταβολές). Τυπικά, η παθολογική (οριστική) διάγνωση της νόσου πρίον απαιτεί την έυρεση ανοσοϊστοχημικά της πρωτεΐνης-ανθεκτικής PrP<sup>Sc</sup>. Μια νέα, σπάνια μορφή sCJD έχει εντοπιστεί πρόσφατα, στην οποία η PrP<sup>Sc</sup> είναι σχετικά ευαίσθητη στη διάσπαση της πρωτεΐνης. Υπάρχουν αρκετά κλινικά διαγνωστικά κριτήρια για πιθανή sCJD, παρότι τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα είναι τα Αναθεωρημένα Κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, του 1998, (**Πίνακας 4**). Η λίστα που ακολουθεί δείχνει τα προβλήματα με τα περισσότερα από τα κριτήρια αυτά:

### **Πίνακας 4**

<b>Κριτήρια για Πιθανή Σποραδική νόσο Creutzfeldt-Jakob</b>	
<b>Αναθεωρημένα κριτήρια του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας</b>	<b>Τροποποιημένα κριτήρια του UCSF</b>
Προοδευτική άνοια με οποιαδήποτε δύο από:	Ταχεία εξασθένηση των νοητικών λειτουργιών με οποιαδήποτε δύο από:
Μυόκλονος	Μυόκλονος
Πυραμιδικά/εξωπυραμιδικά	Πυραμιδικά/εξωπυραμιδικά
Οπτικά/Παρεγκεφαλικά	Οπτικά
Ακίνητική αλαλία	Παρεγκεφαλιδικά

	Ακίνητική αλαλία Άλλο εστιακό σημείο ανώτερης φλοιικής λειτουργίας <sup>a</sup>
ΚΑΙ	ΚΑΙ
Τυπικό ΗΕΓ <sup>b</sup> , ή αν < διάρκειας 2 ετών, ENY θετικό για 4-3-3	Τυπική MRI και/ή ΗΕΓ
ΚΑΙ καμία άλλη κατάσταση για να περιγραφεί	ΚΑΙ καμία άλλη κατάσταση για να περιγραφεί
MRI=μαγνητική τομογραφία, ΗΕΓ=ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ENY =εγκεφαλονωτιαίο υγρό	
<sup>a</sup> Για παράδειγμα, αφασία, απραξία, αναριθμησία, παραμέληση. <sup>b</sup> 1-Hz εστιακές ή διάχυτες περιοδικές επιληπτικομορφες εκφορτίσεις.	

1. Τα οπτικά και παρεγκεφαλιδικά συμπτώματα συχνά συνδυάζονται (Αναθεώρηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας 1998 και κάποια άλλα κριτήρια), αν και, κλινικά, παθολογικά και ανατομικά συχνά διαχωρίζονται.
2. Επιτρέπουν συνήθως τη διάγνωση μόνο στα τελευταία στάδια της νόσου.
3. Δεν περιλαμβάνουν MRI, η οποία έχει αποδειχθεί ότι είναι πολύ ευαίσθητη και ειδική για sCJD.
4. Μπορούν να επιτρέψουν τη χρήση της πρωτεΐνης 14-3-3 στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, η οποία εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο διαμάχης.
5. Δεν περιλαμβάνονται άλλα συμπτώματα που συχνά ανευρίσκονται από νωρίς στην CJD, όπως ψυχιατρικά και συμπεριφορικά συμπτώματα και ορισμένες φλοιικές ενδείξεις, όπως αφασία, απραξία και η αμέλεια, για να αναφέρουμε μερικές.

Στο UCSF χρησιμοποιούνται σήμερα τροποποιημένα διαγνωστικά κριτήρια (**Πίνακας 4**). Τα κριτήρια αυτά, τα οποία είναι ακόμη ρευστά, περιλαμβάνουν τη χρήση MRI εγκεφάλου κι όχι βιοδείκτες ENY. Πρόσφατα, μια ευρωπαϊκή κοινοπραξία CJD

πρότεινε νέα κριτήρια για τη CJD, που περιλαμβάνουν μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (καθώς και την πρωτεΐνη 14-3-3 στο ENY), ωστόσο, επιτρέπουν τη χρήση είτε DWI ή FLAIR MRI. Επιπλέον, τα κριτήρια αυτά δεν περιλαμβάνουν την αναγνώριση φλοιωδών κορδελών (ribbons) στους μετωπιαίους λοβούς, οι οποίες, στη sCJD, είναι μία από τα πιο συχνά πληγείσες περιοχές στην MRI. Η συγκεκριμένη εξαίρεση οφείλεται σε τεχνικό σφάλμα (air-brain artifact) σε αυτές τις περιοχές (π.χ., πρόσθιο προσαγώγιο) σε πολλούς σαρωτές MR. Κατά τη γνώμη και εμπειρία του συγγραφέα το συγκεκριμένο τεχνικό σφάλμα σε ορισμένες περιοχές του εγκεφάλου συνήθως μπορεί να αντιμετωπιστεί με σάρωση και στα δύο επίπεδα, αξονικό και στεφανιαίο.

Πράγματι, κατά την ανάγνωση μιας μαγνητικής τομογραφίας, ιδιαίτερα για τη CJD, κανείς πρέπει πάντα να εξετάζει αν τα ευρήματα προέρχονται από τεχνικό σφάλμα. Η σύσταση αυτή, που είναι εφικτή μόνο για τη FLAIR MRI, μπορεί να προβληματίζει για δύο λόγους. (1) Η DWI είναι πολύ πιο ευαίσθητη από ό, τι η FLAIR στην ανίχνευση ανωμαλιών sCJD. (2) Υπάρχουν περιπτώσεις πολλών ασθενών των οποίων οι FLAIR ακολουθίες έδειξαν ευρήματα που αλληλεπικαλύπτονται με εκείνα που παρατηρούνται σε CJD, αλλά των οποίων η DWI/ADC ακολουθίες δεν έδειξαν αυτά τα ευρήματα. Αυτοί οι ασθενείς είχαν συνήθως μη-πρίον διαταραχές, συχνά ιάσιμες αυτοάνοσες εγκεφαλοπάθειες.

Τα ευρήματα στο ΗΕΓ, που μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση της sCJD, είναι περιοδικές επιληπτικόμορφες αιχμές, που παρατηρούνται με συχνότητα περίπου 1 Hz. Νωρίς στην πορεία της sCJD, το ΗΕΓ είναι συχνά φυσιολογικό ή δείχνει εστιακή επιβράδυνση. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, εμφανίζεται πιο διάχυτη επιβράδυνση. Στα δύο τρίτα των περιπτώσεων sCJD, στο ΗΕΓ εμφανίζονται τελικά 1-Hz περιοδικές επιληπτικόμορφες αιχμές, αλλά αυτό απαιτεί συχνά σειρά ελέγχων με ΗΕΓ. Παρά το γεγονός ότι αυτά τα ευρήματα στο ΗΕΓ έχουν σχετικά υψηλή εξειδίκευση για CJD, μπορούν επίσης να εμφανιστούν και σε άλλες νόσους, όπως η ηπατική εγκεφαλοπάθεια και σπάνια σε τελικά στάδια ορισμένων άλλων νευροεκφυλιστικών νόσων, όπως η νόσος Alzheimer και η άνοια με σωματίδια Lewy.

Η αναφερόμενη χρησιμότητα των βιοδεικτών ENY όπως, 14-3-3, νευρο-ειδική ενολάση (NSE) και η συνολική tau είναι αμφιλεγόμενες για τη διάγνωση CJD. Μεγάλος όγκος της βιβλιογραφίας προτείνει ότι υπάρχει σχετικά υψηλή ευαισθησία και εξειδίκευση για αυτούς τους βιοδείκτες ENY. Είναι σημαντικό να σημειωθεί, ωστόσο, ότι αυτοί οι βιοδείκτες δεν είναι εξειδικευμένοι και δε διαγιγνώσκουν νόσο πρίον.

Τα δεδομένα από το UCSF υποδεικνύουν ότι αυτοί οι δείκτες ENY δεν έχουν πολύ υψηλή ευαισθησία για την CJD (**Πίνακας 5**). Παρά το γεγονός ότι, η συνολική tau και NSE έχουν σχετικά υψηλή εξειδίκευση στην ομάδα αυτή (**Πίνακας 5**), εξακολουθούν να υπολείπονται της μαγνητικής τομογραφίας (βλ. παρακάτω συζήτηση). Υπενθυμίζεται ότι 1-μείον εξειδίκευση είναι ο ψευδώς θετικός αριθμός περιστατικών. Αυτό σημαίνει ότι η 14-3-3 ήταν ψευδώς θετική στο 26%, η NSE στο 11%, και η συνολική tau σε 5% των ασθενών μη-πρίον RPD που εξετάστηκαν. Ως εκ τούτου, ένα θετικό αποτέλεσμα δε σημαίνει ότι ο ασθενής έχει CJD. Άτομα με ψευδώς θετικά ολικά επίπεδα tau έχουν συχνά τοξικές-μεταβολικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της γεφυρικής μυελινόλυσης, διαβητικής υπεργλυκαιμίας με επιληπτικές κρίσεις, άλλες διαταραχές με σπασμούς, καθώς επίσης και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

### Πίνακας 5

<b>Ευαισθησία και Εξειδίκευση των βιοδεικτών ENY στην ομάδα ταχέως εξελισσόμενης άνοιας του Πανεπιστημίου της Καλιφόρνια, Σαν Φρανσίσκο<sup>a</sup></b>			
	<b>14-3-3 (sCJD = 218, RPD = 90)</b>	<b>Νευρο-ειδική ενολάση (sCJD = 86, RPD = 58)</b>	<b>Ολική-Tau (sCJD = 61, RPD = 35)</b>
Ευαισθησία	55%	57%	64%
Ειδικότητα	74%	89%	95%
ENY=εγκεφαλονωτιαίο υγρό, sCJD=σποραδική νόσος Creutzfeldt-Jakob, RPD=υποκείμενη μη-πρίον ταχέως εξελισσόμενη άνοια.			
<sup>a</sup> Νευρο-ειδική ενολάση θεωρείται θετική εφόσον είναι μεγαλύτερη από 35 ng/mL. Η ολική tau θεωρείται θετική εφόσον είναι μεγαλύτερη από 1.200 pg/mL. Αυτό είναι γνωστό για τις περισσότερες εργαστηριακές εξετάσεις των παραπάνω βιοδεικτών ENY, οι τρεις δοκιμές δεν διεξήχθησαν στα ίδια δείγματα ENY, καθιστώντας τη σύγκριση μεταξύ των τριών βιοδεικτών, που βασίζονται στο παρόν σύνολο δεδομένων, ακατάλληλη.			

Η διάγνωση γίνεται ακόμη πιο δύσκολη καθώς κάποιες από αυτές τις περιπτώσεις, με ψευδώς θετικά συνολική tau στο ENY εμφάνισαν χαρακτηριστικά στην MRI συνεπή με CJD, συμπεριλαμβανομένων των φλοιωδών κορδελών (ribboning) ή αυξημένης έντασης σήμα στα βασικά γάγγλια σε FLAIR, DWI και αλληλουχίες ADC. Σε αντίθεση με τη CJD, ωστόσο, σε αυτούς τους ασθενείς οι μαγνητικές τομογραφίες και η κλινική εικόνα τους συχνά βελτιώθηκαν. Όταν σκέφτεται κανείς τη διάγνωση μιας CJD ή RPD, προτείνεται η εξέταση αρκετών δεικτών νευρωνικής βλάβης: 14-3-3, NSE και συνολική tau (συμπεριλαμβανομένων εξετάσης φωσφορυλιωμένης tau και Aβ42-αμυλοειδούς αν η AD είναι πιθανή διαφορική διάγνωση). Ελέγχονται αυτοί οι βιοδείκτες για δύο λόγους: (1) ως δείκτες ταχείας νευρωνικής βλάβης, εάν είναι αυξημένοι, αυτό μπορεί να επιβεβαιώσει το ενδεχόμενο ταχείας άνοιας, σε αντίθεση με μια ξαφνική έκπτωση σε μια βραδύτερου ρυθμού προϊούσα άνοια, όπως η AD, η φλοιοβασική εκφύλιση ή DLB. (2) Εξετάζονται αυτοί οι βιοδείκτες ENY για να προσδιοριστεί η χρησιμότητα αυτών των εξετάσεων στην κλινική πρακτική. Ο μόνος τρόπος για να καθοριστεί εάν οι εξετάσεις αυτές είναι χρήσιμες είναι να αποκτηθούν δεδομένα. Υπενθυμίζεται ότι αυτές οι εξετάσεις δεν θα επιβεβαιώσουν ή διαψεύσουν τη διάγνωση CJD.

Η μαγνητική τομογραφία, συμπεριλαμβανομένων των FLAIR και ιδιαίτερα της DWI, είναι πολύ χρήσιμες για τη διάγνωση της CJD και μερικές φορές έχουν μεγαλύτερη ευαισθησία από ό,τι η βιοψία εγκεφάλου και η αρχική αυτοψία για τη διάγνωση της CJD. Σε κάποιες αρχικές μελέτες, με ασθενείς με τυπική άνοια, ως μάρτυρες, έχει βρεθεί μία ευαισθησία των DWI/FLAIR MRI για CJD από 91% έως 92% και εξειδίκευση 94% σε 95%. Ανώμαλη αύξηση σήματος μπορεί να δει κανείς σε FLAIR, ιδιαίτερα σε DWI μαγνητική τομογραφία στις φλοιώδεις έλικες (φλοιώδεις κορδέλες), στον κερκοφόρο πυρήνα, στο κέλυφος και/ή στο θάλαμο.

Στην απεικόνιση T2 τυπικά εμφανίζεται πολύ ήπια αύξηση σήματος και συχνά μόνο σε εν τω βάθει φαιούς πυρήνες. Φλοιώδεις κορδέλες είναι δύσκολο φανούν λόγω της παρακείμενης αύξησης έντασης σήματος του ENY. Οι ακολουθίες FLAIR δείχνουν αυτές τις ανωμαλίες των βασικών γαγγλίων πιο καθαρά από ό,τι οι τυπικές ακολουθίες T2, αλλά η ακολουθία DWI είναι η καλύτερη για να απεικονιστεί το σύνολο της ανώμαλης αύξησης έντασης σήματος, που συναντάται σε CJD, ιδιαίτερα τις φλοιώδεις κορδέλες. Στην CJD, η αύξηση έντασης σήματος στη DWI οφείλεται στην περιορισμένη διάχυση και έτσι συχνά το σήμα είναι ελαττωμένης έντασης (σκούρο) στην ADC απεικόνιση. Αυτή η περιορισμένη διάχυση οφείλεται στην εναπόθεση PrP<sup>Sc</sup>, σε σχηματισμό κενοτοπίων ή ένα συνδυασμό των δύο. Όταν γίνονται ακολουθίες DWI/ADC, ο φλοιός εμπλέκεται πιο

συχνά από τα βασικά γάγγλια, τα οποία με τη σειρά τους εμπλέκονται πιο συχνά από το θάλαμο. Δεν εμφανίζονται ωστόσο αυτές οι τυπικές ανωμαλίες στις DWI και FLAIR MRI σε όλες οι περιπτώσεις sCJD. Εάν υπάρχουν βάσιμες υποψίες ότι ένας ασθενής έχει CJD, αλλά η MRI δεν δείχνει τις χαρακτηριστικές κορδέλες του φλοιού ή/και υποφλοιώδη αύξηση έντασης σήματος, όταν άλλες διαταραχές έχουν αποκλειστεί, θα πρέπει να γίνει εξέταση γενετική νόσο πρίον (GPRD) προτού προχωρήσει κανείς σε βιοψία εγκεφάλου (βλ. παρακάτω). Η παρουσία του "σημείου του προσκέφαλου", στο οποίο το προσκέφαλο είναι υπερτονισμένο σε σχέση με το πρόσθιο κέλυφος στην T2, διακρίνει τη vCJD από τη sCJD, αν και αυτό το σημάδι περιστασιακά μπορεί να φανεί και στην sCJD. Το λεγόμενο "σημάδι διπλού μπαστουνιού του χόκεϊ", με αμφοτερόπλευρη αύξηση έντασης σήματος του έσω και του οπίσθιου (pulvinar) θαλάμου παρατηρείται σε διάφορες μορφές νόσου πρίον, συμπεριλαμβανομένων sCJD και vCJD.

Καθώς η CJD είναι η πρωτότυπη RPD, θα συζητηθούν τα χαρακτηριστικά εκείνα τα οποία θα πρέπει να κάνουν τον κλινικό είτε να σκεφτεί είτε να αποκλείσει τη CJD. Επειδή η CJD επηρεάζει πολλές περιοχές του εγκεφάλου, παρουσιάζεται με ποικίλους τρόπους, συχνά με κυρίαρχες νευρολογικές εκδηλώσεις. Επειδή μπορεί να εμφανιστεί με χαρακτηριστικά πολλών άλλων νευρολογικών ή ψυχιατρικών παθήσεων, η διάγνωση μπορεί να είναι δύσκολη. Για το λόγο αυτό, η CJD αποκαλείται "ο μεγάλος μιμητής".

Στον **Πίνακα 6** απαριθμούνται αρκετά σημεία, συμπτώματα και εργαστηριακά ευρήματα που συνήθως εμφανίζονται σε sCJD, καθώς και ευρήματα που θα ήταν σπάνια στη CJD και υποδηλώνουν αποκλεισμό άλλων πιθανών αιτιών. Η συχνότητα των πρώτων ή των αρχικών συμπτωμάτων σε CJD (**Πίνακας 7**) δεν είναι πολύ διαφορετική από τα "πρώιμα συμπτώματα", που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, τα οποία εμφανίστηκαν κατά την πρώτη νευρολογική εξέταση, η οποία συνήθως γίνεται αρκετές εβδομάδες ή μήνες μετά την έναρξη της νόσου.

## Πίνακας 6

<b>Διαφοροποίηση Σποραδικής νόσου Creutzfeldt-Jakob από άλλες ταχέως προοδευτικές νευρολογικές διαταραχές</b>
---

<b>Συμπτώματα ή σημεία που συναντώνται στη νόσο Creutzfeldt-Jakob</b>
---

>> Νοητική δυσλειτουργία

Αιτιάσεις για προβλήματα μνήμης

Σύγχυση

Μετωπική-επιτελική δυσλειτουργία

Αφασία

Απραξία

Παραμέληση

>> Ψυχιατρικά/συμπεριφορικά συμπτώματα

Κατάθλιψη

Απάθεια

Ανηδονία

Ευερεθιστότητα

Απροσδιόριστες αλλαγές της προσωπικότητας

>> Εξωπυραμιδικά συμπτώματα

Βραδυκινησία

Δυστονία

Ακαμψία

Παρεγκεφαλιδική αταξία (βάδισης ή των άκρων)

Μυόκλονος (συνήθως σε πιο προχωρημένο στάδιο)

>> Διαταραχές της όρασης

Αισθητηριακές μεταβολές (συνήθως νωρίς)

Παραισθησίες (θαλαμικές μορφές)

Εξαρτώμενη από το μήκος πολυνευροπάθεια

>> Επιληπτικές κρίσεις (άτυπες εάν είναι πρόωρες)

>> Γενικά (κοινά) συμπτώματα (συχνά νωρίς)

Ίλιγγος

Κόπωση

Διαταραχές ύπνου

Κεφαλαλγία

**Συμπτώματα ή σημεία μη τυπικά ευρισκόμενα στη νόσο Creutzfeldt-Jakob<sup>a</sup>**

Πρώιμες επιληπτικές κρίσεις

<p>Έντονες γαστρεντερικές διαταραχές  Έντονη αταξία χωρίς νοητική εξασθένηση (εκτός ιατρογενούς ή γενετικής CJD)  Δυσλειτουργία των κρανιακών νεύρων (πλην της μη ειδικής διπλωπίας)  Οξεία εμφάνιση πυραμιδικής αδυναμίας (όπως στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο)  Αληθής εστιακή αδυναμία (πυραμιδική)  Χορεία (μπορεί να συμβεί στο σύνδρομο Gerstmann-Straussler-Scheinker)</p>
<p><b>Εργαστηριακά ευρήματα σύμφωνα με την νόσο Creutzfeldt-Jakob</b>  MRI: αυξημένη ένταση σήματος στην T2 και περιορισμένη διάχυση στο φλοιό, στον κερκοφόρο πυρήνα, στο κέλυφος και/ή στον θάλαμο  HEΓ: φυσιολογικό (μόνο στα αρχικά στάδια), εστιακή ή διάχυτη επιβράδυνση, ή περιοδικές επιληπτικόμορφες αιχμές (1Hz)  ENY: Πρωτεΐνη ελαφρώς αυξημένη (&lt;100 mg/dL)  Αυξημένη, ελαφρά αυξημένη ή φυσιολογική πρωτεΐνη 14-3-3  Αυξημένη (&gt;35ng/mL), ενδιάμεση ή κανονική νευρο-ειδική ενολάση (αμφιλεγόμενο)  Αυξημένη (&gt;1200pg/ml) ή φυσιολογική ολική tau</p>
<p><b>Εργαστηριακά ευρήματα γενικά μη συνεπή με νόσο Creutzfeldt-Jakob<sup>a</sup></b>  MRI: Κανονική DWI και FLAIR  FLAIR χωρίς αντίστοιχες DWI ανωμαλίες  Ανώμαλη ενίσχυση της αντίθεσης  Λευκοεγκεφαλοπάθεια ή σημαντικές ανωμαλίες της λευκής ουσίας που δεν οφείλονται σε κάποια άλλη πάθηση  Mass Effect ή οίδημα  ENY: πλειοκύττωση, σημαντικά αυξημένη πρωτεΐνη (&gt;100 mg/dL), αυξημένος δείκτης IgG και ολιγοκλωνικές ζώνες μπορεί να εμφανιστούν (αλλά όχι συχνά)</p>
<p>CJD = νόσος Creutzfeldt-Jakob, MRI=μαγνητική τομογραφία,  HEΓ=ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ENY =εγκεφαλονωτιαίο υγρό,DWI= Απεικόνιση του τανυστή της διάχυσης, ), FLAIR= απεικόνιση καταστολής σήματος υγρών,  IgG=ανοσοσφαιρίνηG.</p>
<p><sup>a</sup>Θυμηθείτε ότι υπάρχουν εξαιρέσεις σε κάθε κανόνα. Η νόσος Creutzfeldt-Jakob σπάνια παρουσιάζεται με αυτά τα συμπτώματα.</p>

## Πίνακας 7



<b>Πρώτο σύμπτωμα σε μια μεγάλη ομάδα σποραδικής νόσου Creutzfeldt-Jakob (n=114)</b>	
<b>Πρώτο σύμπτωμα</b>	<b>Συχνότητα <sup>a</sup></b>
Νοητικό	40%
Παρεγκεφαλιδικό	22%
Γενικό (κοινό) <sup>b</sup>	21%
Συμπεριφορικό	20%
Αισθητηριακό <sup>c</sup>	9%
Κινητικό (μη παρεγκεφαλιδικό)	9%
Οπτικό <sup>d</sup>	7%
Αποδεδειγμένης παθολογίας (οριζόμενη) σποραδική νόσος Creutzfeldt-Jakob = 68%, πιθανή σποραδική νόσος Creutzfeldt-Jakob = 32%.	
<sup>a</sup> Το συνολικό ποσοστό περισσότερο από 100% καθώς μερικοί ασθενείς είχαν περισσότερα από ένα πρώτο σύμπτωμα.	
<sup>b</sup> Για παράδειγμα, πονοκέφαλος, βήχας, αίσθημα κακουχίας, ίλιγγος.	
<sup>c</sup> Για παράδειγμα, αιμωδία, μυρμήγκιασμα, παραισθησίες.	
<sup>d</sup> Διπλωπία, θόλωση ή κακή νυχτερινή όραση.	

Τα πρώτα συμπτώματα είναι τα αρχικά συμπτώματα, ενώ τα πρώιμα είναι εκείνα που ήταν παρόντα μετά από εβδομάδες ή μήνες με την έναρξη της ασθένειας. Παρότι, σε γενικές γραμμές, δεν συζητώνται συχνά στη βιβλιογραφία, τα πρώτα συμπτώματα της CJD είναι συχνά συμπεριφορικά ή ψυχιατρικά, όπως αλλαγές στην προσωπικότητα, απάθεια και κατάθλιψη. Στη sCJD ομάδα μας, τα πρώιμα νοητικά συμπτώματα ήταν απώλεια μνήμης (45%), επιτελική δυσλειτουργία (13%), δυσφασία (13%) και σύγχυση. Τα παρεγκεφαλιδικά συμπτώματα σχετίζονται πιο συχνά με τη βλάβιση ή την ισορροπία (84%) από ό,τι την αταξία των άκρων (12%). Μεταξύ των γενικών συμπτωμάτων, το πιο κοινό ήταν ίλιγγος ή ζάλη (41%), κόπωση (21%) και διαταραχές του ύπνου (10%). Ο **Πίνακας 8** υποδεικνύει κάποιες διαταραχές που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στην

διαφορική διάγνωση της CJD. Πολλά περιστατικά που παραπέμπονται στα ειδικά κέντρα ως πιθανή CJD τελικά είχαν μια από αυτές τις διαταραχές.

## Πίνακας 8

<b>Μερική διαφορική διάγνωση για ταχέως εξελισσόμενες άνοιες και σποραδική νόσο Creutzfeldt-Jakob</b>
<b>Νευροεκφυλιστικές<sup>a</sup></b> Άλλες μορφές της νόσου Creutzfeldt-Jakob (ιατρογενής, οικογενής) Νόσος Alzheimer Άνοια με σωματία Lewy ή νόσος με σωματία Lewy Μετωποκροταφική εκφύλιση Φλοιοβασική εκφύλιση Προϊούσα υπερπυρηνική παράλυση Neurofilament inclusion body disease Προϊούσα υποφλοιώδης γλοιώση
<b>Τοξικές-Μεταβολικές</b> Διαταραχές ηλεκτρολυτών (νάτριο, ασβέστιο, μαγνήσιο, φωσφόρος) Ανωμαλίες ενδοκρινικού συστήματος (θυρεοειδής, υπεργλυκαιμία, παραθυρεοειδείς, επινεφρίδια) Γεφυρική μυελινόλυση Ανεπάρκεια Βιταμίνης Β12 (κυανοκοβαλαμίνη) Ανεπάρκεια Βιταμίνης Β1 (θειαμίνη) (σύνδρομο Wernicke) Ανεπάρκεια Βιταμίνης Ε (τοκοφερόλη) (γενετική) Ανεπάρκεια Νιασίνης Ανεπάρκεια φυλλικού οξέος (σπάνια άνοια) Ουραιμική εγκεφαλοπάθεια Νόσος Wilson (σπάνια ραγδαία) Πυλαιοσυστηματική εγκεφαλοπάθεια Επίκτητη ηπατική – παρεγκεφαλιδική εκφύλιση Πορφυρία Νευροακανθοκύτωση (χορεία-ακανθοκύτωση) Τοξικότητα από μέταλλα (βισμούθιο, λίθιο, υδράργυρος,

<p>μαγνήσιο[παρκινσονισμός])  Μιτοχονδριακές παθήσεις (π.χ., μιτοχονδριακή μυοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια, γαλακτική οξέωση, και εγκεφαλικού τύπου επεισόδια [MELAS])</p>
<p><b>Αγγειακές/Ισχαιμικές</b>  Πολυ-έμφρακτο  Θαλαμικό έμφρακτο ή έμφρακτο του μεσολοβίου  Παρεγκεφαλιδική αμυλοειδική αγγειοπάθεια</p>
<p><b>Αυτοάνοσα<sup>b</sup></b>  Εγκεφαλοπάθεια Hashimoto  Σύνδρομο Morvan  Εγκεφαλίτιδα λόγω λύκου  Κατά γλουταμικού οξέος αποκαρβοξυλάση (GAD) (αταξικό σύνδρομο με ήπια νοητική εξασθένηση)  Στεατόρροια (αντι-γλιαδινικά αντισώματα)  Πολλαπλή σκλήρυνση  Οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα  Άλλες αγγειίτιδες του ΚΝΣ</p>
<p><b>Σχετιζόμενες με νεοπλασμάτα</b>  Παρανεοπλασματικές ασθένειες: μεταιχμιακή εγκεφαλοπάθεια  Μεταστάσεις στο ΚΝΣ  Πρωτοπαθές λέμφωμα του ΚΝΣ  Ενδαγγειακό λέμφωμα  Λεμφωματοειδής κοκκιωμάτωση  Γλοιομάτωση του εγκεφάλου  Μεταστατική εγκεφαλοπάθεια</p>
<p><b>Λοιμώδεις</b>  Ιογενής εγκεφαλίτιδα, συμπεριλαμβανομένου του ιού του απλού έρπητα  Άνοια HIV  Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια  Μυκητιασικές λοιμώξεις (ανοσοκαταστολή, π.χ., ασπεργίλλωση ΚΝΣ)  Νόσος Lyme (σπάνια εγκεφαλοπάθεια)  Νόσος Whipple (σπάνια ραγδαία)  Υποξεία σκληρυντική παρεγκεφαλίτιδα (νεαροί ενήλικες)</p>

<b>Άλλο</b>
Ψυχιατρική
ΚΝΣ=κεντρικό νευρικό σύστημα, HIV=ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας.
<sup>a</sup> Κεφάλαια"Ενημέρωση Νόσου Αλτσχάιμερ","παρκινσονικές άνοιες, "και"Όξεία συγχυτική κατάσταση. "
<sup>b</sup> Κεφάλαιο"Οι ανταποκρινόμενες σε ανοσοθεραπεία άνοιες και εγκεφαλοπάθειες. "

## Γενετική και Σποραδική CJD

Παρότι αυτό το κείμενο σχετικά με τις νόσους πρίον σε ανθρώπους έχει επικεντρωθεί στην sCJD, την πιο κοινή μορφή της CJD, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη τόσο η vCJD όσο και η γενετική νόσος πρίον (GPRD). Γενετικές μορφές, συμπεριλαμβανομένων της οικογενούς CJD, Gerstmann-Straussler-Scheinker και της θανατηφόρας οικογενούς αϋπνίας, η οποία προκαλείται από περισσότερες από 40 γνωστές μεταλλάξεις στο γονίδιο πρίον. Αυτές οι μεταλλάξεις καθιστούν την υπάρχουσα πρωτεΐνη πρίον PrP πιο επιρρεπή στον μετασχηματισμό σε PrP<sup>Sc</sup>. Νέες μεταλλάξεις συνεχίζουν να εντοπίζονται.

Γενετικές περιπτώσεις, ανάλογα με τη μετάλλαξη και άλλους πολυμορφισμούς, είναι πιθανό να παρουσιάζουν πανομοιότυπη εικόνα με την sCJD (με όρους κλινικών χαρακτηριστικών, χρονικής πορείας, MRI και ΗΕΓ) (**Εικόνα 2**) ή με παρατεταμένη πορεία, πάνω από μερικά χρόνια, με νοητική έκπτωση, αλλαγές στη συμπεριφορά, αταξία και/ή παρκινσονισμό, χωρίς τυπικά χαρακτηριστικά στην MRI και στο ΗΕΓ καθώς και χωρίς οικογενειακό ιστορικό. Περισσότερο από το 60% των γενετικών περιπτώσεων δεν έχουν κανένα οικογενειακό ιστορικό CJD, αν και οι οικογένειες συχνά αναφέρουν ιστορικό "Alzheimer" ή "νόσου Πάρκινσον".

Από τον Οκτώβριο του 2009, από τις 214 περιπτώσεις vCJD που έχουν εντοπιστεί, η συντριπτική πλειοψηφία εμφανίζεται στο Ηνωμένο Βασίλειο, ενώ ακολουθεί η Γαλλία. Παρότι έχουν διαγνωστεί τρεις περιπτώσεις vCJD στις Ηνωμένες Πολιτείες, καμία δεν πιστεύεται ότι έχει αποκτηθεί εκεί. Σε σύγκριση με τη sCJD, η vCJD τείνει να πλήττει νεότερους ανθρώπους, με μέση ηλικία έναρξης της περίπου τα 28 έτη (εύρος 12 έως 74 έτη) και η διάρκεια της ασθένειας είναι μεγαλύτερη (μέσος όρος 14 μήνες). Το ΗΕΓ της vCJD γενικά δεν εμφανίζει τις τυπικές 1-Hz περιοδικές επιληπτικόμορφες αιχμές, που παρατηρούνται συχνά σε περιπτώσεις sCJD. Στην T2 ακολουθία στην MRI συνήθως παρουσιάζεται σημείο προσκέφαλου, όταν το προσκέφαλο (οπίσθιος θάλαμος) εμφανίζεται φωτεινότερο από το πρόσθιο κέλυφος. Οι περισσότερες περιπτώσεις vCJD ξεκινούν με ένα

ψυχιατρικό πρόδρομο σύμπτωμα αρκετούς μήνες πριν εμφανιστούν νευρολογικά συμπτώματα. Η κλινική διάγνωση της vCJD στηρίζεται στη συνολική κλινική εικόνα καθώς και από το ΗΕΓ και τη μαγνητική τομογραφία. Η οριστική διάγνωση της vCJD γίνεται με βιοψία (αμυγδαλής ή εγκεφάλου) ή νεκροψία και συχνά μπορεί να διαφοροποιηθεί κλινικά από τη sCJD. Σε αντίθεση με άλλες μορφές της νόσου πρίον, έχει φανεί ότι η vCJD μεταδίδεται με μετάγγιση αίματος.

## **ΜΗ ΠΡΙΟΝ ΟΞΕΙΕΣ ΚΑΙ ΥΠΟΞΕΙΕΣ ΑΝΟΙΕΣ**

Αρκετές από αυτές τις παθήσεις εμπίπτουν σε περισσότερες από μία αιτιολογικές κατηγορίες, για παράδειγμα παρανεοπλασματικές και αυτοάνοσες νόσοι. Επιπλέον, δεν εμφανίζονται όλες οι παθήσεις που αναφέρονται με χαρακτηριστικά άνοιας, αλλά μπορούν να έχουν άλλα ταχώς προοδευτικά νευρολογικά σημεία, όπως αταξία ή χορεία. Θα συζητηθούν οι υπόλοιπες μη πρίον RPDS με τη σειρά του μνημονικού VITAMINS (**Πίνακας 2**).

### **Αγγειακές (Vascular)**

Αγγειακής αιτιολογίας παθήσεις που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε RPDs περιλαμβάνουν αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια ή πολλαπλά έμφρακτα, αμυλοειδική εγκεφαλική αγγειοπάθεια και υπερτασική εγκεφαλοπάθεια. Αγγειίτιδα και ενδοαγγειακό λέμφωμα μπορούν επίσης να οδηγήσουν σε RPDs. Ακόμη και μικρά εστιακά εγκεφαλικά επεισόδια, ιδιαίτερα στο θάλαμο, μπορούν να προκαλέσουν οξεία άνοια. Η DWI και η gradient echo ακολουθία της μαγνητικής τομογραφίας καθώς και η αγγειακή απεικόνιση, όπως μαγνητική αγγειογραφία και CT αγγειογραφία μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση της αιτιολογίας της αγγειακής άνοιας.

### **Λοιμώδεις (Infectious)**

Τα περισσότερα λοιμώδη αίτια εγκεφαλοπάθειας έχουν ορισμένα χαρακτηριστικά, όπως πυρετό, πλειοκύττωση, μηνιγγιτιδικά σημεία (σε περίπτωση μηνιγγοεγκεφαλίτιδας) και οξεία έναρξη διάρκειας ημερών, τα οποία βοηθούν στον προσδιορισμό της αιτιολογίας. Το ENY, ωστόσο, μπορεί να είναι φυσιολογικό. Όταν υπάρχει υποψία ιογενούς εγκεφαλίτιδας, λόγω ιού του απλού έρπητα (HSV), θα πρέπει να αποκλειστεί με HSV PCR από το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, το οποίο μπορεί να χρειαστεί να ελεγχθεί με επανειλημμένες παρακεντήσεις. Αν και η αιτιολογία πιθανής λοιμώδους εγκεφαλοπάθειας ή εγκεφαλίτιδας δεν εξακριβωθεί γρήγορα, θα πρέπει να διατηρηθεί ορός και ENY τόσο από την οξεία όσο και από τη φάση ανάρρωσης ώστε να βοηθήσουν στη

μετέπειτα ταυτοποίηση του λοιμώδους παράγοντα. Σε πολλά κράτη και ομοσπονδιακά εργαστήρια μπορεί επίσης να εξετάζουν ορό και εγκεφαλονωτιαίο υγρό από την οξεία φάση και τη φάση ανάρρωσης. Δυστυχώς, για τις περισσότερες περιπτώσεις εγκεφαλίτιδας, η αιτιολογία δεν βρίσκεται ποτέ. Μεταξύ των 300 και πλέον παραπομπών στο Πρόγραμμα Εγκεφαλίτιδας της Καλιφόρνια σε μία περίοδο 2,5 ετών, το 62% των περιπτώσεων παρέμεινε ανεξήγητο, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις βρέθηκε πρόσφατα ότι οφείλεται σε αντισώματα κατά NMDA υποδοχέων. Είναι ιδιαίτερα σημαντικό να αποκλειστεί ο HIV και, ανάλογα με την τοποθεσία, η νόσος Lyme ή άλλοι τοπικοί μολυσματικοί παράγοντες, όπως η *Balamuthia* στην Καλιφόρνια, καθώς οι περισσότερες από τις οποίες είναι ιάσιμες. Μυκητιασικές λοιμώξεις, όπως η ασπεργίλλωση, μπορεί επίσης να προκαλέσουν RPD, αν και συνήθως μόνο σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Παρότι η νόσος Whipple εμφανίζεται τυπικά με γαστρεντερικά συμπτώματα, λεμφαδενοπάθεια, πυρετό, αρθραλγίες ενώ νευρολογικά χαρακτηριστικά εμφανίζονται σε 5% έως 45% των περιπτώσεων και μπορεί να αποτελούν σύμπτωμα. Τα συμπτώματα της νόσου του ΚΝΣ Whipple συχνά περιλαμβάνουν νοητική και συμπεριφορική δυσλειτουργία, ημιπάρεση, επιληπτικές κρίσεις και αταξία. Καθώς η νόσος Whipple είναι σπάνια, αλλά θεραπεύσιμη με αντιβιοτικά, πρέπει κανείς να ελέγχει για βακτήρια *Tropheryma whipplei* με PCR από το αίμα, ΕΝΥ, βιοψία νήστιδας ή βιοψία εγκεφάλου εάν ενδείκνυται. Άλλες λοιμώξεις που θα πρέπει να εξετάζονται παρουσιάζονται στους **Πίνακες 2** και **8**.

### **Τοξικές-Μεταβολικές (Toxic – Metabolic)**

Ο προσδιορισμός τοξικών αιτίων εγκεφαλοπάθειας απαιτεί ενδελεχές ιστορικό σχετικά με οποιαδήποτε φαρμακευτική αγωγή και πιθανή έκθεση του ασθενούς σε τοξικούς παράγοντες με τη λήψη λεπτομερειακού ιστορικού, που θα περιλαμβάνει έρευνα σχετικά με την εργασία και το περιβάλλον στο σπίτι. Αυξημένο λίθιο, συχνά ιατρικώς χορηγούμενο, μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλοπάθεια. Στους ενήλικες, ο ανόργανος μόλυβδος συνήθως οδηγεί σε περιφερική νευροπάθεια, στα παιδιά, ωστόσο, μπορεί να εμφανιστεί νοητική έκπτωση και εγκεφαλοπάθεια. Σε σύγκριση με τον ανόργανο μόλυβδο, ακόμη και η ελάχιστη έκθεση σε οργανικό μόλυβδο, ένα πρόσθετο βενζίνης, είναι τοξική. Η έκθεση σε αυτόν μπορεί να προκαλέσει ψυχιατρικά και συμπεριφορικά συμπτώματα, όπως διέγερση, διαταραχές του ύπνου και ψευδαισθήσεις.

Αντίστοιχα, ο ανόργανος και οργανικός υδράργυρος μπορούν να προκαλέσουν πολύ τοξικά σύνδρομα, όπως το σύνδρομο Mad Hatter, το οποίο προκαλείται από την έκθεση σε ανόργανο υδράργυρο σε βιομηχανικό περιβάλλον και χαρακτηρίζεται από

τρόμο και ψυχιατρικές διαταραχές. Η έκθεση σε οργανικό υδράργυρο, πιθανώς λόγω της μόλυνσης δημητριακών ή βιομηχανικής έκθεσης, οδηγεί σε μια τριάδα απώλειας οπτικού πεδίου, ψευδαισθήσεων και παρεγκεφαλιδικής αταξίας, αλλά όχι τρόμου.

Παρότι συνήθως διερευνάται σε εξέταση για βαρέα μέταλλα, οξεία τοξίκωση από αρσενικό δεν προκαλεί RPD, αλλά περισσότερο πρώιμα γαστρεντερικά και κυκλοφορικά προβλήματα, που ακολουθούνται εβδομάδες αργότερα από ανάλογα με το χρονικό διάστημα έκθεσης από αισθητικοκινητική πολυνευροπάθεια και απολέπιση στις παλάμες και τα πέλματα. Όταν υπάρχουν υπόνοιες έκθεσης σε βαρέα μέταλλα, θα πρέπει να γίνεται μια 24ωρη εξέταση ούρων και, ενδεχομένως, ανάλυση τριχών ή/και νυχιών. Το βισμούθιο χρησιμοποιείται σε πολύ για τη θεραπεία γαστρεντερικών διαταραχών (υποσαλικυλικό βισμούθιο ή Pepto-Bismol στις Ηνωμένες Πολιτείες, κολλοειδές υποκιτρικό βισμούθιο ή De-NoI στην Ευρώπη) και μπορεί να προκαλέσει οξεία άνοια, ακόμη και να μιμηθεί τη CJD. Τα συμπτώματα της τοξίκωσης από βισμούθιο περιλαμβάνουν νοητική δυσλειτουργία (απώλεια μνήμης, σύγχυση, αδυναμία συγκέντρωσης, κατάθλιψη, ακουστικές και οπτικές ψευδαισθήσεις, ακόμη και εγκεφαλοπάθεια), καθώς και τρόμο, αταξία, δυσαρθρία και μυόκλωνο. Ένα προσεκτικό ιστορικό και έλεγχος των επιπέδων του βισμούθιου μπορεί να επιβεβαιώσει τη διάγνωση. Τα συμπτώματα είναι συχνά αναστρέψιμα, εάν γίνουν αντιληπτά αρκετά νωρίς.

Πάρα πολλές μεταβολικές διαταραχές οδηγούν σε ενήλικη εκδήλωση άνοιας, που θα συζητηθούν σε αυτή την ενότητα. Ορισμένες σημαντικές αναστρέψιμες κατηγορίες είναι ωστόσο οι ελλείψεις σε βιταμίνες και ενδοκρινολογική δυσλειτουργία. Η ανεπάρκεια νιασίνης ή πελάγρα (τραχύ δέρμα), περιγράφεται συχνά ως τα τρία Ds: δερματίτιδα, διάρροια και άνοια (dermatitis, diarrhea, dementia). Η έλλειψη νιασίνης μπορεί να εμφανιστεί και χωρίς εξωγενή αίτια (εκτός από έγκυες γυναίκες, που είναι σε θέση να μετατρέψουν την τρυπτοφάνη σε νιασίνη). Η ανεπάρκεια νιασίνης έχει ως αποτέλεσμα ανωμαλίες του δέρματος, του γαστρεντερικού σωλήνα και του περιφερικού και κεντρικού νευρικού συστήματος. Νευρολογικά ελλείμματα μπορεί να περιλαμβάνουν την περιφερική νευροπάθεια, μυελοπάθεια, και υποξεία νοητικά ελλείμματα. Άλλες διατροφικές ανεπάρκειες εμφανίζονται συχνά σε συνδυασμό με την πελλάγρα. Η ανεπάρκεια νιασίνης εμφανίζεται πιο συχνά σε διατροφικά στερημένους ασθενείς (π.χ., αλκοολικοί, υποσιτισμένοι, φτωχοί) και σε συνδυασμό με συστηματικές διαταραχές, όπως σακχαρώδη διαβήτη, νεοπλασίες, χρόνιες λοιμώξεις, κίρρωση, χρόνια γαστρεντερική ή διαρροϊκές ασθένειες και θυρεοτοξίκωση. Σε βιομηχανικές χώρες, η πελλάγρα είναι πιο συχνή σε αλκοολικούς και σε ασθενείς που παίρνουν ισονιαζίδη.

Η κλινική διάγνωση γίνεται με βάση κάποιες υποψίες και αποκλεισμό άλλων αιτιολογιών και στη συνέχεια δίνεται θεραπεία εμπειρικά (40 mg/d έως 250 mg/d νιασίνη), που συνήθως οδηγεί σε βελτίωση των νευρολογικών συμπτωμάτων.

Η ανεπάρκεια της θειαμίνης (βιταμίνη B1), ένας απαραίτητος συμπαράγοντας στον οξειδωτικό μεταβολισμό, μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλοπάθεια Wernicke. Η εγκεφαλοπάθεια Wernicke εμφανίζεται τυπικά όπως μια οξεία/υποξεία άνοια με οφθαλμοπάρεση (με κάθετο και/ ή οριζόντιο νυσταγμό), αταξία και απώλεια μνήμης. Παθολογικά, η αιμορραγική νέκρωση των σκελών των μαστίων ή του μεσοραχιαίου πυρήνα του θαλάμου μπορεί να απεικονιστεί στην MRI: στην DWI σήμα αυξημένης έντασης καθώς και περιορισμένη διάχυση στην ADC απεικόνιση η οποία μπορεί να μοιάζει με τα ευρήματα της MRI που παρατηρούνται σε CJD. Τέλος, όλοι οι ασθενείς με άνοια θα πρέπει να ελέγχονται για την ανεπάρκεια της βιταμίνης B<sub>12</sub>, καθώς τα κλινικά ελλείμματα είναι δυνητικά αναστρέψιμα.

Η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς είναι ένα γνωστό αίτιο νοητικής εξασθένησης. Όλοι οι ασθενείς με RPD χρήζουν ενός βασικού ελέγχου λειτουργίας του θυρεοειδούς. Ανάλογα με το κλινικό σενάριο, θα πρέπει επίσης να ληφθούν υπόψη άλλες ενδοκρινικές δυσλειτουργίες. Είναι φρόνιμο να συμπεριληφθούν οι βασικοί ηλεκτρολύτες (ασβέστιο ορού, μαγνήσιο και των επιπέδων φωσφόρου) η νεφρική και ηπατική λειτουργία στον οποιαδήποτε έλεγχο για άνοια.

Κάποιες άλλες μεταβολικές διαταραχές, που μιμούνται την sCJD, είναι οι επιληπτικές διαταραχές με ενήλικη εμφάνιση, λόγω σοβαρής υπεργλυκαιμίας ή άλλες αιτίες και επιπλέον της γεφυρικής μυελινόλυσης λόγω ταχείας αναστροφής της υπονατριαιμίας. Στις διαταραχές αυτές μπορούν επίσης να υπάρξουν ευρήματα στη DWI και ADC MRI, τα οποία να είναι συγκρίσιμα με εκείνα που παρατηρούνται στην CJD και περιλαμβάνουν αύξηση έντασης σήματος και/ή εμφάνιση φλοιικών κορδελών.

### **Αυτοάνοσες (Autoimmune)**

Όπως φαίνεται από την RPD ομάδα μας (**Πίνακας 1**), διάφορες αυτοάνοσες διαταραχές εμφανίζονται ως RPDs. Εδώ θα συζητηθούν μόνον εν συντομία. Για τις περισσότερες RPDs θα πρέπει να γίνεται ένας βασικός έλεγχος για αυτοάνοσα νοσήματα, ο οποίος συνήθως περιλαμβάνει ταχύτητα καθίζησης ερυθρών, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, αντιπυρηνικά αντισώματα, αντιουδετεροφιλικά κυτταροπλασματικά αντισώματα, περιπυρηνικά αντιουδετεροφιλικά κυτταροπλασματικά αντισώματα,



σύνδρομο Sjogren A, σύνδρομο Sjogren B, ρευματοειδή παράγοντα, δείκτη IgG ENY, OCBs και άλλες εξετάσεις, ανάλογα με το κλινικό σενάριο. Είναι ασυνήθιστο να αναφερθεί φυσιολογική MRI στα πλαίσια αγγειίτιδας του ΚΝΣ. Δυστυχώς, στις περισσότερες περιπτώσεις αγγειίτιδας του ΚΝΣ τα ευρήματα ορού είναι φυσιολογικά. Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να δείξει ενίσχυση της αντίθεσης, έμφρακτα και τη συμμετοχή φαιάς ή/και λευκής ουσίας. Όταν η MRI και η κλινική εικόνα υποδεικνύουν αγγειίτιδα, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι άλλες διαταραχές, όπως ενδοαγγειακό λέμφωμα, μπορούν να εμφανίζονται με χαρακτηριστικά αγγειίτιδας στην αγγειογραφία εγκεφάλου και μπορεί επίσης να ανταποκρίνονται σε στεροειδή, έστω και προσωρινά. Ανάλογα με την κλινική κατάσταση, ιδιαίτερα εάν η γαλακτική αφυδρογονάση στον ορό είναι αυξημένη (φαίνεται στο λέμφωμα), μπορεί να είναι καλύτερο να αποκλειστούν άλλες αιτιολογίες. Σε τέτοιες περιπτώσεις, ο εγκεφαλικός ιστός ή η κυτταρολογική εξέταση ENY μπορεί να παρέχει πιο οριστική διάγνωση. Κατά την εκτέλεση βιοψίας εγκεφάλου, για πιθανές αγγειίτιδες, είναι σημαντικό να ληφθεί ένα κατάλληλου μεγέθους κομμάτι του ιστού (τυπικά 1 cm x 1 cm x 1 cm), συμπεριλαμβανομένων των μηνίγγων, ιδανικά από μια περιοχή που φαίνεται βλάβη στην MRI.

Στα πλαίσια μιας ταχέως εξελισσόμενης παρεγκεφαλιδικής αταξίας και ήπιας νοητικής εξασθένησης, η αντι-αποκαρβοξυλάση του γλουταμικού οξέος, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη αντισώματα έναντι αποκαρβοξυλάσης του γλουταμικού, τα GAD65 και θα πρέπει να γίνεται εξέταση για κοιλιοκάκη. Λόγω της συχνά ταχείας εξέλιξής της, η αντι-GAD65 μπορεί να θεωρηθεί εσφαλμένα ως CJD. Όπως και με άλλες μη-CJD RPDs, αυτή η κατάσταση μπορεί να εμφανίζεται με αυξημένη πρωτεΐνη 14-3-3 στο ENY. Είναι σημαντικό να το αναγνωρίσουμε, καθώς η διαταραχή αντι-GAD65 είναι θεραπεύσιμη με στεροειδή ή άλλες ανοσορρυθμιστικές θεραπείες. Το αντι-GAD65 αντίσωμα μπορεί να συνδέεται με νεοπλάσματα, για αυτό πρέπει να γίνεται διερεύνηση για καρκίνο.

Εάν υπάρχει υποψία ανοϊκού συνδρόμου λόγω παρανεοπλασματικού αιτίου ή κάποιου αντισώματος για κάποιον ασθενή, ο οποίος δεν έχει κανένα από τα γνωστά ή εμπορικά διαθέσιμα αντισώματα, μπορεί κανείς να επιθυμεί να στείλει αίμα ή/και ENY σε ένα ερευνητικό εργαστήριο που ειδικεύεται στον εντοπισμό νέων αντισωμάτων.

## **Νευροεκφυλιστικές/Νεοπλασματικές**

Νευροεκφυλιστικές παθήσεις, πέρα από την CJD μπορεί να εμφανίζονται ως RPDs. Πολλοί ασθενείς που παραπέμπονται με διάγνωση RPD δεν έχουν RPD, αλλά μάλλον νευροεκφυλιστική άνοια με αργή εξέλιξη. Στους οικείους ανθρώπους του ασθενούς, ιδιαίτερα όταν βρίσκονται μαζί του καθημερινά, συχνά τους διαφεύγουν τα πρώτα σημάδια της νόσου και δεν φέρνουν τον ασθενή στο γιατρό έως ότου τα συμπτώματα γίνουν εμφανή ή σημειωθεί μια απότομη έκπτωση. Τέτοιου τύπου αλλαγές, μερικές φορές, είναι μέρος της φυσικής πορείας της νόσου ενώ άλλες φορές οφείλονται σε λοίμωξη (π.χ., ουρολοίμωξη, πνευμονία) ή άλλη μεταβολική διαταραχή. Η διάγνωση μιας μη-RPD άνοιας συνήθως γίνεται με τη λήψη ιστορικού από τους φίλους, συναδέλφους ή μέλη της οικογένειας, που δεν βλέπουν τον ασθενή τακτικά και έχουν παρατηρήσει νοητικές αλλαγές πολύ πριν από αυτούς που βλέπουν τον ασθενή σε καθημερινή βάση. Παρόλα αυτά, κάποιες μη πρίον νευροεκφυλιστικές άνοιες σπάνια εξελίσσονται με ταχείς ρυθμούς, ακόμη και σε λιγότερο από 1 έως 3 χρόνια, από την εμφάνιση του πρώτου συμπτώματος μέχρι το θάνατο. Αυτές περιλαμβάνουν τη φλοιοβασική εκφυλιση, τη μετωποκροταφική εκφύλιση, τη μετωποκροταφική εκφύλιση με νόσο του κινητικού νευρώνα και σπάνιες περιπτώσεις AD και DLB. Οι περιπτώσεις αυτές συζητούνται αλλού στο παρόν κείμενο.

Τα νεοπλασματικά αίτια εμφάνισης RPD μπορεί να είναι αρκετά δύσκολο να διαγνωσθούν. Το πρωτοπαθές λέμφωμα του ΚΝΣ και το ενδοαγγειακό λέμφωμα εμφανίζονται συχνά ως RPD και μπορεί ακόμη να μοιάζουν κλινικά με CJD. Η μαγνητική τομογραφία μπορεί να είναι χρήσιμη στον καθορισμό αυτών των διαγνώσεων. Στο λέμφωμα, η γαλακτική αφυδρογονάση ορού μπορεί να είναι αυξημένη, αν και αυτό είναι δεν είναι εξειδικευμένο. Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, εάν η αγγειογραφία εγκεφάλου εμφανίζει ένα πρότυπο, που δεν διαφέρει πολύ από αγγειίτιδα σε έναν ασθενή με RPD, παθολογική και/ή κυτταρολογική εξέταση ENY μπορεί να είναι η απαραίτητη και συχνά η προτιμώμενη διαγνωστική μέθοδος. Όταν υπάρχουν υποψίες για λέμφωμα του ΚΝΣ, είναι απαραίτητο να γίνονται επαναλαμβανόμενες κυτταρολογικές αναλύσεις και κυτταρομετρία ροής μεγάλου όγκου, ακόμα κι αν είναι συχνά αρνητικές. Πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση στεροειδών αν υπάρχει σκέψη για διενέργεια βιοψίας, καθώς αυτό θα οδηγήσει σε νέκρωση των λεμφοκυττάρων, καθιστώντας δύσκολη έως αδύνατη την παθολογική διάγνωση. Όταν στη διαφορική διάγνωση υπάρχει υποψία για νεοπλασία, θα πρέπει να γίνεται μια διεξοδική γενική ιατρική εξέταση, δηλαδή αξονική τομογραφία θώρακα/κοιλίας/πυέλου (με και χωρίς σκιαγραφικό) και, ενδεχομένως, ολόσωμη PET, ανάλογα με το κλινικό πλαίσιο.

## **Συστημικές**

Υπάρχουν πάρα πολλές συστημικές διαταραχές, που μπορεί να εμφανιστούν ως RPDs και μπορούν να συζητηθούν λεπτομερώς εδώ, ωστόσο θα αναφερθούν ορισμένες που παρουσιάζονται στον **Πίνακα 2**. Σε έναν ασθενή με κάποια ανεξήγητη πολυσυστημική διαταραχή, θα πρέπει να γίνει έλεγχος για μιτοχονδριακές παθήσεις, ιδιαίτερα αν υπάρχουν βλάβες στη φαιά και λευκή ουσία στην MRI ή κλινικά χαρακτηριστικά που συνάδουν με μιτοχονδριακή νόσο. Συστήματα που επηρεάζονται συχνά είναι το περιφερικό νευρικό σύστημα (μυοπάθεια, πολυνευροπάθεια, γαλακτική οξέωση), ο εγκεφάλος (λευκοεγκεφαλοπάθεια, αποπιτανώσεις, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, επιληπτικές κρίσεις, ευρήματα άνω κινητικού νευρώνα, αταξία, εξωπυραμιδικά συμπτώματα, ανεξήγητη κόπωση), το ενδοκρινικό (κοντό ανάστημα, ανωμαλίες κατά την εφηβεία), το καρδιακό (ελαττώματα αγωγιμότητας, καρδιομυοπάθεια, ανεξήγητη καρδιακή ανεπάρκεια), το οπτικό (πρώιμος καταρράκτης, αμφιβληστροειδοπάθεια, οπτική ατροφία), το ακουστικό (κώφωση, ίλιγγος), το γαστρεντερικό (δυσφαγία, ναυτία/έμετος, διάρροια, ανωμαλίες του ήπατος, ανεπάρκεια παγκρέατος), των νεφρών (νεφρική ανεπάρκεια, κύστεις) και του μυελού των οστών (σιδηροβλαστική αναιμία). Η μιτοχονδριακή άνοια σπάνια έχει οξεία έναρξη. Ένα ασυνήθιστο πρότυπο νευρολογικής νόσου στην οικογένεια μπορεί επίσης να είναι μια ένδειξη για μιτοχονδριακή νόσο.

## **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ**

Η αξιολόγηση ενός ασθενούς με RPD μπορεί να αποτελέσει πρόκληση και να είναι χρονοβόρα. Επομένως, είναι σημαντικό να έχουμε μια δομημένη προσέγγιση για τη διαγνωστική αξιολόγηση. Είναι καλό να θυμάται κανείς τα βασικά: μια ασυνήθιστη παρουσίαση μιας κοινής διαταραχής είναι πιο πιθανή από ότι μια ασυνήθιστη διαταραχή. Σε περίπτωση αμφιβολίας ή όταν πρόκειται με μια πολύ περίπλοκη υπόθεση RPD, είναι καλό να γίνεται ενδονοσοκομειακός έλεγχος για ταχεία διερεύνηση.