

616.831-022.78-039.12

POMALÝ PREBIEHAJÚCE INFEKcie CNS VYVOLANÉ NEKONVENČNÝMI VÍRUSMI

+ Plk. MUDr. Antonín PREČ

Neurologické oddelenie Vojenskej nemocnice SNP Ružomberok

Pomalé vírusové infekcie tvoria pomerne rozsiahlu a rôznorodú skupinu chronických ochorení, ktoré sa na rozdiel od zvierat prejavujú u človeka výlučne chorobnými zmenami zo strany CNS. V ich etiológii sa uplatňujú:

1. Typické, konvenčné vírusy, schopné vyvo-

lať okrem akútneho aj zdĺhavý zápalový proces s imunitnou odozvou organizmu, ako je vírus osýpok, rubeoly, kliešťovej encefalitídy, herpesu, toga-, papova- a enterovírusy.

2. Tzv. atypické, nekonvenčné vírusy, ktoré v terčovom orgáne nespôsobujú žiadne zápalové

vé zmeny ani nepodmiňujú celkovú imunitnú reakciu (preto aj ich označenie — atypické, nekonvenčné vírusy, unconventional viruses¹⁾). Na ich význam v ľudskej patológii po prvý raz upozornil Gajdusek²⁾ so spolupracovníkmi, keď sa im v roku 1966 podarilo experimentálne dokázať prenosnú povahu letálneho „degeneratívneho“ ochorenia novoguinejských domorodcov, nazývaného v ich jazyku „kuru“. Histologicky išlo o spongiformnú encefalopatiu, podobnú neuropatologickému obrazu nákazlivého ochorenia oviec — scrapie, ale aj neurohistologickým nálezom v CNS opisovaným u ľudí pri Creutzfeldtovej-Jakobovej chorobe (ďalej C. J. ch.).

Z ochorení CNS, zapríčinených nekonvenčnými vírusmi, sú dodnes známe:

a) U zvierat:

— scrapie oviec s úporným pruritom, s progresujúcou ataxiou, ochrňovaním a naostatok ich uhynutím. Vyskytuje sa dosť často, v Amerike, v Ázii i v Európe. U nás zatiaľ nebola pozorovaná;

— visna oviec, predovšetkým s parézami až plégiami končatín a nakoniec smrťou;

— transmisibilná encefalopatia noriek, klinicky i prognosticky podobná scrapie.

b) U človeka:

— kuru, dnes už ubúdajúca infekcia 30-tisícovej etnickej skupiny kmeňa Fore v Novej Guinei. Spravidla sa manifestuje ako mozočková ataxia s následnými parézami končatín a postupným zhoršovaním celkového stavu. Inkubačný čas 18 až 30 mesiacov, doba trvania choroby jeden až dva roky, kým chorý nezomrie. Najčastejšia bola v čase, keď si príslušníci tohto kmeňa z rituálnych zvyklostí natierali tváre a jedli mozog zomretých na túto chorobu. Zákaz kanibalizmu viedol po roku 1950 aj k poklesu jej výskytu medzi obyvateľstvom;

— transmisibilné vírusové demencie, u ktorých sa infekcia nekonvenčnými vírusmi podarila pokusne preniesť na opice. Sem patrí predovšetkým C. J. ch., familiárne prípady Alzheimerovej choroby a encefalopatie pri papulosis atrophicans maligna Köhlmayer—Degos.

Všetky menované ochorenia majú prakticky nielen ten istý, resp. skoro rovnaký klinický obraz, ale aj neurohistopatologický nález s charakteristickým úbytkom neurónov v sivej hmote, spongiózou³⁾, neuronofágiou, reaktívnou astrocytózou, druhotnou demyelinizáciou a kde — tu i senilnými plakmi a neurofibrilárnymi zmenami, nachádzanými však aj pri iných degeneratívnych alebo infekčných cho-

robách CNS. Ďalším spoločným znakom je ich prenášateľnosť na úzky okruh vnímavých nositeľov, dlhá, i niekoľkoročná „asymptomatická“ inkubačná doba, postihnutie iba jedného ústrojenstva, resp. tzv. terčového orgánu a nezadržateľne progresujúci priebeh ochorenia s letálnym zakončením⁴⁾.

Vďaka týmto novým poznatkom sa najväčší záujem virológov a klinikov sústredil hlavne na C. J. ch., ktorú ako prvý kazuisticky opísal v roku 1920 H. G. Creutzfeldt a po ňom A. A. Jakob. Ide o vždy fatálne končiacu predsenilnú demenciu v kombinácii s výraznými neurologickými príznakmi symbolických, pyramídových, extrapyramídových a mozočkových porúch, s myoklonickými kŕčmi a niekedy i so svalovými atrofiám. C. J. ch. sa vyskytuje na celom svete, relatívne zriedkavo, väčšinou sporadicky, vzácnejšie familiárne, u vidieckeho rovnako ako u mestského obyvateľstva v strednom a vyššom veku (35—65 rokov), proporcionálne u oboch pohlaví. Odhaduje sa, že na 10 tisíc zomretých starších ako 20 rokov pripadá jedno ochorenie. So zvýšeným záujmom o túto chorobu vzrástol v ostatnom čase i počet pozorovaní. Na Slovensku sa epidemiologickým prieskumom, virologickým vyšetrením, klinickou kontrolou a retrospektívnym štúdiom autoptického materiálu podarilo pracovníkom Virologického ústavu SAV (riaditeľ člen korespondent SAV L. Borecký) a neurologickej kliniky IDLF v Bratislave (vedúci doc. MUDr. Karol Trávník, CSc.) zistiť nielen jej sporadický, ale aj skupinovo-ložiskový (tzv. cluster) výskyt.

V skupine 9 predsenilných demencií hospitalizovaných na našom oddelení za posledných 10 rokov sme mohli v spolupráci s histologickou MUDr. Evou Mitrovou, CSc., vedeckou pracovníčkou Výskumného ústavu preventívneho lekárstva v Bratislave (riaditeľ doc. MUDr. Červenka, CSc.) spresniť pôvodnú diagnózu u troch našich chorých.

1. 52-ročný občiansky pracovník vojenskej správy V. J. z Pliešoviec, okres Zvolen (č. chor. 4743/75, hospitalizovaný od 21. 8. do 23. 9. 1975) začal asi dva mesiace pred prijatím pociťovať silné pálenie v oboch DK od kolien dolu. Potom ho pobolievalo celé telo, nemohol v noci spať, nechutilo mu jesť a nevedel sa rýchlejšie a správne vyjadriť.

V topickom náleze pri prijatí: motorická afázia, horizontálny nystagmus doprava, tras rúk, bilat. pozitívny Babinski, chôdza ataktická, v Rombergovi hrubá titubácia. V psychickom obraze anxiózne depresívita.

Pomocné vyšetrenia: TK 18,6/11,3 kPa, FW 2/3, moč, BWR, skia hrudníka, porfyríny, očné pozadie negat.

¹⁾ O ich fyzikálno-chemických a biologických vlastnostiach pozri u Blaškoviča (1), Mayera a Mitrovej (2).

²⁾ Daniel Carleton Gajdusek (nar. 1923) je Američan slovenského pôvodu. Jeho otec pochádzal zo Smrdákov a 1898 sa vysťahoval za prácou do Ameriky. Gajdusek niekoľko ráz navštívil Československo, naposledy v októbri 1979, a prednášal o svojich výskumoch, za ktoré mu v roku 1976 udelili Nobelovu cenu.

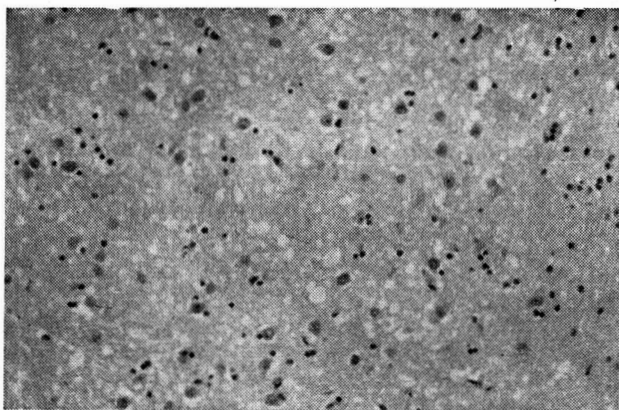
³⁾ Zvláštny hubovitý (spongiózny) vzhľad neuropilu v dôsledku vakuolizácie nervových a gliových (najmä astrocytárnych) výbežkov. Jeden z významných znakov histologického obrazu C. J. ch.

⁴⁾ Najnovšie bola medzi smrteľné nervové ochorenia, spôsobené nekonvenčnými vírusmi, zaradená aj progresívna supranukleárna obrna (citovaná podľa Mayera, 2).

EKG fyziologická krivka. Hepatálne testy norm., glykémia 4,6 mmol/l, N-urey 2,4 mmol/l, cholesterol 3,9 mmol/l, betalipoproteíny 2,2 mmol/l. GTT: 5,17 — 10,2 — 7,9 — 4,1 mmol/l. Odpad cukru v moči: 0 — 55,6 — 84,0 — 134,4 mmol/l. Likvor: elementy $4/3$, Pandy negat., bielkovín 0,12 g/l, cukrov 3,01 mmol/l, chloridov 120,0 mmol/l. RTG lebky norm. PEG: niečo zmožená náplň subarachnoidálnych priestorov frontálne, ľahká asymetrická vnútorná hydrocefália.

Počas hospitalizácie sa podstatne zvýraznila mozočková ataxia, objavili sa bludy a halucinácie, dezorientovanosť, motorický nepokoj, apraxia, kôrová slepota a nápadne sa zhoršila reč v expresívnej i senzorickej zložke. Priebeh afebrilný, až terminálne vystúpila teplota na 39,8 °C. Chorý za necelých päť týždňov od prijatia, t. j. za 13 týždňov od zreteľnej klinickej manifestácie ochorenia zomrel.

Pri sekcii nepatrne atrofické oba frontálne a temporálne laloky. Histologicky (obr. 1): Kôra mozgových hemisfér so známami atroficko-degeneratívneho procesu. Gangliové bunky a neurofibrily preriednuté, glia zmožená. Miestami senilné plaky a Alzheimerove zmeny neurofibril. Bazálne gangliá, rovnako ako mozoček s normálnou štruktúrou. Nález by odpovedal najskôr Alzheimerovej chorobe (as. MUDr. J. Múr, KÚNZ Ostrava).



Obr. 1. 52ročný V. J.: Mozgová kôra s úbytkom neurónov, astrocytózou a fibrilárnymi zmenami.

Pôvodne sme diagnostikovali opisované ochorenie ako Alzheimerovu chorobu, čo do určitej miery podporil aj histologický nález. Ale po jeho prehodnotení v korelácii s klinickým vývojom ochorenia sme s histológom uzavreli ako C. J. ch. Svedčil pre ňu počiatočný pseudoneurastenický syndróm s postupným prechodom do demencie a s rýchlym narastaním nervových príznakov, najmä vo sfére symbolických funkcií (Heidenhainova kortikálna forma), fatálny priebeh a nakoniec sám histopatologický nález spongiózne encefalopatie (úbytok neurónov, astrocytóza a neurofibrilárne zmeny).

2. 56-ročný robotník P. A. z Habovky, okres Dolný Kubín (č. chor. 5539/76, hospitalizovaný od 2. 10. do 26. 10. 1976) sa cíti asi rok chorým a to od tej doby, čo pred jeho očami tragicky zahynul zať pri zväžaní dreva v lese. Veľmi ho to trápi a stále plače. Dajako už mu neslúžia nohy

ani pamäť, nemôže pracovať pre celkovú slabosť a trvalý pocit vyčerpanosti. V noci zle spáva a nechutí mu jesť. Doterajšia psychiatrická liečba bez zlepšenia.

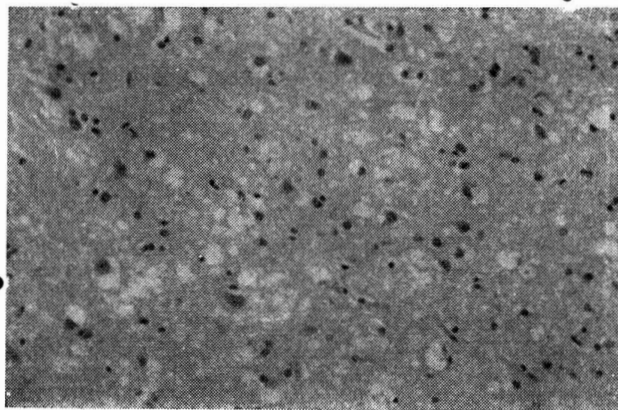
Pri prijatí ľahká ataxia pri chôdzi, ináč bez ďalších ložiskových príznakov. Depresívny, zábudlivý, pocity beznádeje.

Pomocné vyšetrenia: TK 18/11 kPa. Moč negat. FW 37/47. EKG fyziologická krivka. Očné pozadie s počínajúcimi sklerotickými zmenami. AG norm. PEG: zvýšená náplň subarachnoidálneho priestoru, nepatrná asymetria komorového systému. Likvor: elementy nenájdene, Pandy +, bielkovín 0,38 g/l, cukrov 3,6 mmol/l, chloridov 131,0 mmol/l. ELFO likvoru (hodnoty podľa Cicvářka): alb 0,626 j., globulíny alfa₁ 0,049 j., alfa₂ 0,052 j., beta 0,105 j., gama 0,163 j., teda znížené beta — a zvýšené gamaglobulíny. Glykémia 5,22 mmol/l, alkalická fosfatáza 33 U/l, cholesterol 3,9 mmol/l, betalipoproteíny 2,9 g/l. Hepatálne skúšky norm. BWR negat.

Chorý po celý čas apatický, ataktický, sám se nepostavil a neudržiaval sa na nohách. Tras rúk. 6. deň od prijatia zrazu séria grandmalových záchvatov. Neskôršie trvale imobilný, nedodržiaval čistotu. Občasné myoklonické záškuby. Terminálne extrapyramídová rigidita. Po dvojtýždňovej hospitalizácii exitus.

Pri sekcii mierna difúzna atrofia mozgových hemisfér, prevažne v oblasti čelových, spánkových a čiastočne aj parietálnych lalokov. Histologicky (obr. 2): Mozgové tkanivo s preriednutím kôry veľkých hemisfér. Argyrofilné plaky a Alzheimerove zmeny neurofibril nenájdene (as. MUDr. J. Múr).

U tohto chorého sme od začiatku pomýšľali na predsenilnú demenciu Creutzfeldt—Jakob. Po opakovanej revízii histologického nálezu z mozgového kortexu (spongiózne zmeny, výrazná redukcia neurónov s ich vakuolizáciou) v porovnaní s klinickým obrazom sa s histológom nazdávame, že aj uňho išlo s najväčšou pravdepodobnosťou o C. J. ch. (kortikostriátovú formu). Nasvedčovala jej opäť klinika a jej rýchly vývoj (pseudoneurastenický anxiózne-depresívny syndróm, vyvolaný psychotraumou, masívna ataxia, naostatok demencia s narastaním ložiskových príznakov, séria grandmalových záchvatov, myoklonie, terminálna extrapyramídová rigidita a histologický nález spongiózne encefalopatie).



Obr. 2. 56-ročný P. A.: Mozgová kôra s redukciovou neurónov, ich vakuolizáciou, spongióznymi zmenami.

K týmto dvom pripájame ešte tretiu kazuistiku, kde sme sa intra vitam prikláňali skôr k Pickovej chorobe, ale klinický obraz, priebeh ochorenia a histologický nález nakoniec predsa nevyučoval C. J. ch.

3. 44-ročná kúpeľníčka H. H. z Liptovskej Osady, okres L. Mikuláš (č. chor. 6791/74, hospitalizovaná od 9. 12. do 26. 12. 1974) sa začala asi tri mesiace pred prijatím psychicky meniť, údajne v súvislosti s odchodom jej syna na základnú vojenskú službu. V poslednom čase bola depresívna, apatická, plačlivá, trpela úzkosťou, nespavosťou, nechutenstvom a zle chodila.

Pri prijatí hyperreflexia C5/C8, L2/S2, brušná areflexia, Juster a Babinski bilat. pozitívny, extrapyramídová stuhnutosť, v Rombergovi hrubá titubácia, ataktická chôdza.

Pomocné vyšetrenia: TK 18/11 kPa, FW 30/54. Moč, skia hrudníka, EKG, BWR a očné pozadie negat. Hepatálne skúšky, KO a ELFO krvných bielkovín v norme. N-urey 3,0 mmol/l, glykémia 5,0 mmol/l. Likvor cytologicky i biochemicky norm. ECHO bez posunu stredného echa. PEG: ľahko zmožená subarachnoidálna náplň. AG obojstranne bez nálezu.

Počas hospitalizácie sa zvýraznila bezradnosť, dezorientácia, apatia, zhoršila sa chôdza, pribudlo pyramídových a extrapyramídových príznakov a objavili sa myoklonie s mutizmom. Po troch týždňoch chorá zomrela.

Pri sekcii nepatrná atrofia frontálnych a parietálnych lalokov. Histologicky: Mozgová kôra značne priednutá, jej stratifikácia vymiznutá. Obsahuje väčšinou pyknotické neuróny so zvrátenými jadrami a zle viditeľnou plazmou. Sem tam neurofibrilárne zmeny. Vo veľkých gangliových bunkách zmožený lipopigment. Záver: Atroficko-degeneratívny proces CNS, Pickova choroba vyľúčená (as. MUDr. J. Múr).

Klinickou C. J. ch. sa u nás v poslednom čase podrobnejšie zaoberal Orolin (2). Súčasne poukázal i na značné diagnostické ťažkosti ako ju odlíšiť od iných druhov predsenilných demencií, hlavne však od Alzheimerovej choroby, ktorá je od nej koľko ráz na nerozpoznanie. Zdôrazňuje, že z klinického hľadiska je pre C. J. ch. nápadné (snáď dokonca „signifikantné“) okrem zhoršujúcej sa psychiky predovšetkým rýchle narastanie masívnej neurologickej symptomatológie v pomerne krátkom čase, vedúci v priebehu niekoľkých týždňov či mesiacov k smrti chorého, kým Alzheimerova choroba a jej vývoj môže trvať i viac rokov. Tento poznatok odpovedá i našim skromným skúsenostiam. Prognosticky najzávažnejšie sú najmä Heidenhainove formy s prevažným postihnutím mozgovej kôry (kortikálna slepota, afázia, demencia, „burst — suppression“ eeg, t. j. pravidelné trifázické výboje o frekvencii ca 1 Hz, pripomínajúce QRS komplexy na EKG, na pozadí pomalej nízkovoltážnej aktivity).

V absolútnej väčšine publikovaných prípadov bola konečná diagnóza stanovená iba až postmortálne. In vivo by sa dala určiť alebo spresniť predovšetkým histologickým vyšetrením

ním bioptického materiálu z cerebrálneho kortexu, ktoré by bolo zatiaľ najdostupnejšie a pre naše potreby najvhodnejšie a dostačujúce. No ani táto metóda nemusí priniesť potrebnú informáciu, ak sa pri biopsii nezachytí miesto s typickými zmenami, alebo ak nie sú ešte vyvinuté všetky patognomonické príznaky. Ináč virologicky možno zistiť v mozgovom tkanive pomerne vysoké titry vírusov, najmä terminálne (až $10^{7,5}$ LD₅₀ pre šimpanzov). Vírusy sú prítomné i v rohovke, vo všetkých slizniciach, v likvore a v krvi. Pravda, diagnosticky veľmi cenný a etiologicky smerodajný by bol úspešný prenos infekcie inokuláciou mozgovej suspenzie na opice⁵). Lenže pre klinika je to metóda vzhľadom na dlhú inkubačnú dobu prakticky neupotrebitelná, lebo chorí medzičasom zväčša zomierajú.

Ak teda Creutzfeldtova—Jakubova a snáď aj familiárna Alzheimerova choroba je pre vnímavý okruh jedincov nákazlivá — a popritom vhodnú liečbu⁶) a účinné preventívne opatrenia ešte dnes nepoznáme — vynára sa v súčasnej situácii predovšetkým iste odôvodnená požiadavka na osobitný pracovný režim v oddeleniach, v ktorých sú chorí s C. J. ch., resp. z nej podozriví hospitalizovaní, aby sa znížilo aspoň riziko profesionálneho prenosu. Zatiaľ je to najstarostlivejšia osobná hygiena, aseptická ošetrovateľská technika, individualizácia osobných potrieb, dekontaminácia infekčného materiálu a zvýšená starostlivosť o prostredie, kde sú takíto chorí umiestnení. Podľa Mayera (2) by sa ako najoptimálnejšia javila špeciálna izolovaná liečebná jednotka pre väčšiu spádovú oblasť s precízne rozpracovanými prevádzkovými smernicami.

Záver

Naším úmyslom bolo podať iba stručnú informáciu o problematike nekonvenčných vírusov v klinickej neurológii. Komplexný výskum v tejto oblasti môže nesporne priniesť veľa nových poznatkov čo do etiopatogenézy aj niektorých iných nervových ochorení, ako je napríklad roztrúsená skleróza, amyotrofická laterálna skleróza, Parkinsonova a Huntingtonova choroba a ďalšie, s ktorými sa i v našej vojenskej praxi stretávame. Do akej miery sa to podarí, ukáže budúcnosť.

Súhrn

Prehľad súčasných poznatkov o pomalých infekciách CNS, vyvolaných nekonvenčnými

⁵) Donedávna ešte nebolo definitívne rozhodnuté, či všetky prípady C. J. ch. sú naozaj vírusového pôvodu. Ale od svetového neuropatologického kongresu v Paríži v roku 1970 sa táto etiológia oficiálne prijíma.

⁶) Doporučovaná liečba Adamantínom s antivírusovým a antiparkinsonským účinkom nepriniesla žiadateľný klinický výsledok, hoci po ňom nastalo zlepšenie eeg nálezu.

vírusmi, s osobitným zameraním sa na Creutzfeldtovu—Jakobovu chorobu, patriacu medzi tzv. transmisibilné vírusové demencie. Uvedená kazuistika troch chorých. Diskutované o niektorých diagnostických možnostiach a preventívnych opatreniach.

Podakovanie: Ďakujeme MUDr. Eve Mitrovej, CSc., z Výskumného ústavu preventívneho lekárstva v Bratislave a as. MUDr. Janovi Můrovi, CSc. z patologicko-anatomického oddelenia KÚNZ Ostrava (prednosta doc. MUDr. Č. Dvořáček, CSc.) za láskavé histologické vyšetrenie s fotodokumentáciou.

Literatura

1. Blaškovič, D.: Základy lekárskej virológie. Bratislava, Veda 1979. 524 s.
2. Zborník prác: Nákazy centrálného nervového systému nekonvenčnými vírusmi a problematika organických predsenilných demencií. Lek. Obzor, 27, 1978, č. 11, s. 619—707.

Klíčová slova: Infekcie CNS; Nekonvenčné vírusy.

(Plk. MUDr. A. Preč zomrel dňa 5. mája 1980.)