



BÁO CÁO CA LÂM SÀNG BỆNH CREUTZFELDT - JAKOB

Đào Thị Hồng Nhung¹, Nguyễn Việt Hằng¹, Hoàng Thái Sơn¹, Nguyễn Tuấn Anh¹

Bệnh Creutzfeldt-Jakob (CJD) là một bệnh hiếm gặp, thuộc nhóm bệnh không nhiễm trùng, nhưng có khả năng lây nhiễm, được định nghĩa là một tình trạng thoái hóa thần kinh tiến triển nhanh do các protein prion gây ra. Trong bài viết này, chúng tôi báo cáo một ca bệnh CJD là trường hợp bệnh nhân nữ 36 tuổi có tiền sử khỏe mạnh, với biểu hiện sa sút trí tuệ kèm rối loạn ý thức khởi phát đột ngột, tiến triển nhanh chóng; nhiều tổn thương vùng vỏ não, hạch nền đối xứng điển hình trên phim MRI não. Từ diễn biến lâm sàng, đặc điểm tổn thương trên MRI não cùng với sự có mặt của protein 14-3-3 trong dịch não tủy và không có xét nghiệm thường quy cho một chẩn đoán khác thay thế, bệnh nhân được định hướng chẩn đoán theo dõi CJD. Bệnh nhân đã được điều trị hỗ trợ giảm nhẹ triệu chứng, chống co giật cơ, tập phục hồi chức năng; sau khi xuất viện được hướng dẫn quản lý, chăm sóc và tập vận động tại nhà.

Từ khóa: Bệnh Creutzfeldt-Jakob, CJD, bệnh prion.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Creutzfeldt-Jakob (CJD) là thể bệnh thường gặp nhất trong các bệnh prion ở người, thuộc nhóm bệnh lây truyền không nhiễm trùng, bệnh xảy ra trên toàn thế giới với một số dạng thể: tản phát (sCJD), có tính gia đình, mắc phải. Đây là một tình trạng thoái hóa thần kinh hiếm gặp với các triệu chứng sa sút trí tuệ, rung giật cơ và các thiếu sót của hệ thần kinh trung ương, tiến triển nhanh do các protein prion gây ra¹.

CJD lần đầu tiên được mô tả vào năm 1920 bởi nhà thần kinh học người Đức - Hans Gerhard Creutzfeldt, khi ông phát hiện tình trạng rối loạn tâm thần kinh điển tiên xấu nhanh chóng trên một phụ nữ trẻ 22 tuổi. Vào năm 1921, Alfons Maria Jakob độc lập công bố chi tiết 5 trường hợp bệnh lý thần kinh tương tự. Thuật ngữ bệnh Creutzfeldt-Jakob (Creutzfeldt-Jakob Disease - CJD) sau đó được Walther Spielmeyer giới thiệu vào năm 1922².

Theo CDC Hoa Kỳ, CJD xảy ra trên toàn thế giới với tỷ lệ mắc khoảng 1 đến 2 trường hợp trên 1 triệu dân mỗi năm⁸. Một báo cáo tổng hợp đa quốc gia tại châu Âu, Úc và Canada ghi nhận 4.441 trường hợp tử vong do CJD từ năm 1999 đến 2002, trong đó, các trường hợp CJD tản phát (sCJD) chiếm 84% tổng số và có tỷ lệ tử vong khoảng 1,39 trên một triệu dân

mỗi năm³. Tại Việt Nam, cho đến hiện tại vẫn chưa có báo cáo số liệu cụ thể về tình trạng mắc của căn bệnh này.

BÁO CÁO CA BỆNH

Chúng tôi xin báo cáo một trường hợp chẩn đoán CJD, điều trị tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương trong khoảng thời gian từ tháng 3/2023 đến tháng 4/2023 như sau:

Bệnh nhân nữ 36 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, trong gia đình không có ai đã từng mắc CJD. Bệnh nhân đột ngột khởi phát đau đầu, mất ngủ, nhìn mờ, rối loạn trí nhớ, rối loạn ý thức tiến triển tăng dần và cầm bất động. MRI não được tiến hành sớm ngay sau khi nhập viện, cho thấy tổn thương có tính chất đối xứng các vị trí nhân bèo, đầu và thân nhân đuôi, vỏ não hai bên bán cầu với đặc điểm tăng tín hiệu trên T2 FLAIR, hạn chế khuếch tán trên DWI, không ngấm thuốc đối quang từ sau tiêm (Hình 1). Từ hình ảnh tổn thương điển hình nêu trên, kết hợp với diễn tiến lâm sàng, các bác sĩ hình ảnh đưa ra nhận định hướng tới chẩn đoán CJD, từ đó, định hướng tiến hành các xét nghiệm hỗ trợ cho chẩn đoán xác định và chẩn đoán phân biệt. Cụ thể: Xét nghiệm định lượng protein 14-3-3 trong dịch não tủy tại K-Labtech Hàn Quốc cho kết quả 44ng/ml (dương tính). Xét nghiệm định tính 6 tự kháng thể (NMDA, AMPA R1/2, GABAB, DPPX, LG1, CASPR2) trong bệnh viêm não tự miễn, xét nghiệm độc chất (ma túy, thuốc diệt chuột) và các căn nguyên nhiễm trùng khác (JEV IgM, HSV PCR, Mycobacterium Tuberculosis, Dengue virus, Influenza virus A, B) đều cho kết quả âm tính. Xét nghiệm dịch não tủy cho kết quả: tế bào (-), hồng cầu (-), glucose: 5,32 mmol/L, Clo: 128,6 mmol/L, Protein 0,21 g/L, vi

⁽¹⁾ Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

Ngày nhận bài: 30/8/2023

Ngày phân biện xong: 12/9/2023

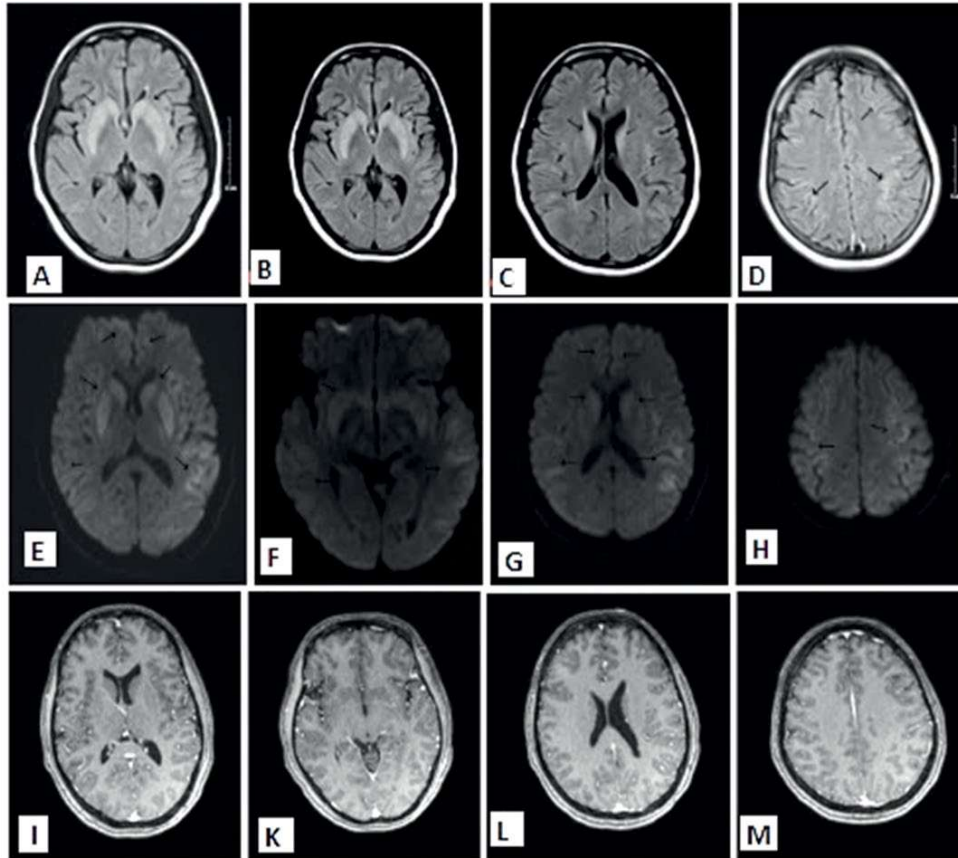
Ngày duyệt đăng: 15/9/2023

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Đào Thị Hồng Nhung, Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Trung ương

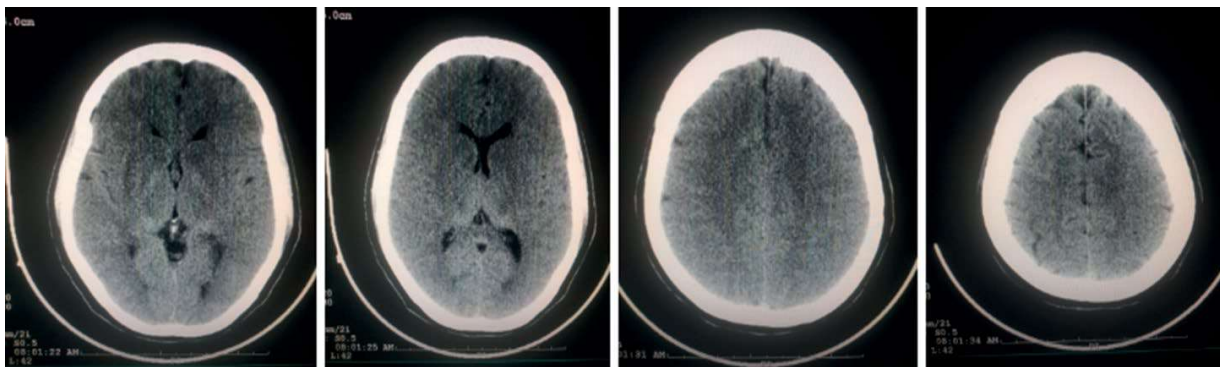
E-mail: daothihongnhung291294@gmail.com

nấm (-), vi khuẩn nhuộm soi (-), AFB (-), định danh vi sinh vật gây bệnh (-). Xét nghiệm đờm dương tính với tụ cầu vàng. Chỉ số CRP thời điểm nhập viện tăng (112,1 mg/L). Các xét nghiệm chẩn đoán

hình ảnh khác gồm cắt lớp vi tính (CLVT) sọ não (Hình 2), siêu âm ổ bụng không thấy bất thường. X-quang tim phổi có hình ảnh viêm phổi, tràn dịch màng phổi trái lượng ít.



Hình 1. Hình ảnh phim chụp MRI não (sau khởi phát bệnh 10 ngày). Hình A, B, C, D: Chuỗi xung T2 FLAIR trước tiêm, tổn thương tăng tín hiệu các hạch nền và vùng vỏ não thùy trán - thái dương - đỉnh hai bên (mũi tên đen). Hình E, F, G, H: Cộng hưởng từ khuếch tán - DWI, tổn thương (mũi tên đen) tăng tín hiệu rõ rệt hơn so với chuỗi xung T2 FLAIR. Hình I, K, L, M: Hình ảnh sau tiêm thuốc đối quang từ tổn thương không ngấm thuốc

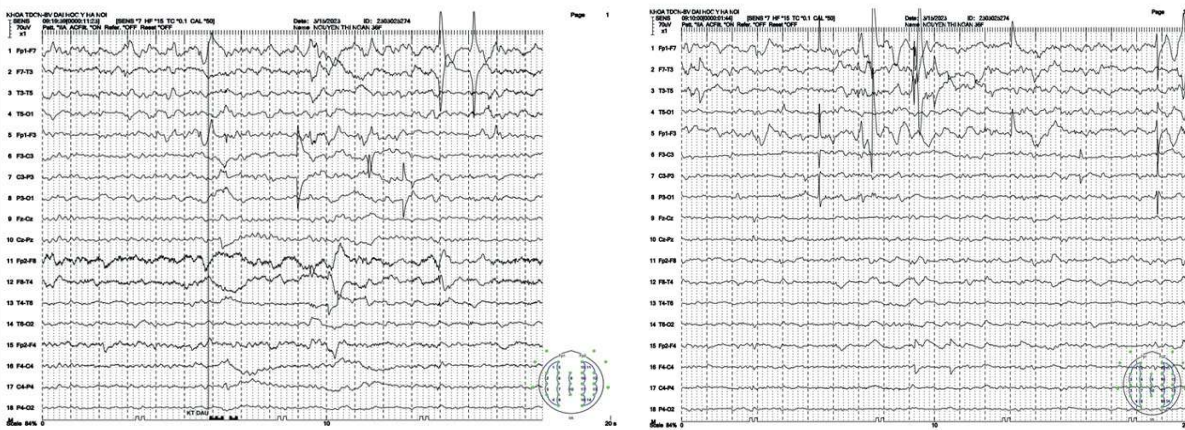


Hình 2. Hình ảnh CLVT sọ não (sau khởi phát bệnh 9 ngày) với lát cắt axial qua các hạch nền và vùng trán đỉnh cho thấy vị trí tổn thương (đối chiếu với hình ảnh MRI) có tỷ trọng không thay đổi so với nhu mô não bình thường



Kết quả điện não đồ (sau khởi phát bệnh khoảng 10 ngày) (Hình 3) cho thấy nhịp nền là các sóng có tần số trong dải beta 13 - 15 chu kỳ/giây (ck/s), biên độ 5 - 10 microV xuất hiện trên hai bán cầu, kèm

theo một số hoạt động sóng chậm, tần số 4 - 5 ck/s, biên độ thấp, rải rác vùng trán - thái dương bên trái, ít sóng ba pha rải rác bán cầu não phải.



Hình 3. Hình ảnh điện não đồ thu được kèm theo một số hoạt động sóng chậm, sóng nhọn

Từ diễn biến lâm sàng, đặc điểm tổn thương trên MRI não cùng với sự có mặt của protein 14-3-3 trong dịch não tủy và không có xét nghiệm thường quy cho một chẩn đoán khác thay thế, bệnh nhân được định hướng chẩn đoán theo dõi CJD. Sau 20 ngày điều trị theo hướng giảm nhẹ các triệu chứng, bệnh nhân xuất viện trong tình trạng tự thờ; bất động, không tiếp xúc, gọi hỏi không đáp ứng; được hướng dẫn chăm sóc, tập phục hồi chức năng tại nhà dưới sự theo dõi từ nhân viên y tế địa phương.

BÀN LUẬN

CJD gây ra bởi sự biến đổi PrP (Protease-resistant Prion protein) của tế bào bình thường thành một dạng bất thường, sau đó tự lan truyền và tích tụ khắp mô não. Đồng dạng lây nhiễm được biết đến với tên gọi là PrPsc (Protease-resistant Prion protein scrapie) kích hoạt các PrP bình thường chuyển đổi thành lây nhiễm bằng cách tạo ra sự thay đổi cấu trúc trong các protein prion tự nhiên. Điều này làm cho các cụm tế bào não bị tiêu diệt kèm theo các thay đổi bệnh lý bao gồm tăng tế bào thần kinh đệm và các biến đổi dạng học đặc trưng trên mô học (dạng bọt biển), dẫn tới sa sút trí tuệ và các thiếu sót thần kinh khác⁴.

Về mặt lâm sàng, các trường hợp CJD điển hình với các rối loạn chức năng nhận thức tiến triển nhanh kèm theo rung giật cơ. CJD thể điển hình được chia thành ba giai đoạn: Giai đoạn 1, các triệu chứng thường không đặc hiệu như triệu chứng tâm thần, rối loạn thị giác và rối loạn trí nhớ. Giai đoạn 2, bệnh

nhân có biểu hiện suy giảm nhận thức tiến triển nhanh chóng. Giai đoạn 3, bệnh tiến triển đến trạng thái cảm bất động. Bệnh nhân thường tử vong vì nhiễm trùng, viêm phổi, suy hô hấp hoặc suy nhược cơ thể¹. Một số bất thường thần kinh khác có thể xảy ra như: ảo giác, rối loạn vận động, song thị, nhìn mờ, mất thị giác⁵. Biểu hiện lâm sàng của CJD cần được phân biệt với các tình trạng có biểu hiện sa sút trí tuệ tiến triển nhanh như trong bệnh Alzheimer, sa sút trí tuệ thể Lewy, bệnh não tự miễn Hashimoto, viêm não có ảnh hưởng đến hệ viền và thân não.

Hình ảnh đóng một vai trò quan trọng trong định hướng chẩn đoán CJD. Tổn thương của CJD thường mang tính đối xứng, đa vị trí. Tại vỏ não, phổ biến nhất là thùy đảo, hồi đai, hồi trán trên; sau đó là thùy đỉnh, thùy chẩm, hồi trán giữa và dưới, hồi chêm, hồi trên viền, hồi góc; các vị trí ít gặp bao gồm hồi sau và trước trung tâm, hồi thái dương trên và giữa. Tại chất xám sâu, phổ biến nhất ở hạch nền, sau đó là đồi thị⁶. CLVT có độ nhạy kém để phát hiện CJD (kết quả bình thường được thấy ở 80% các trường hợp và chủ yếu biểu hiện teo não ở giai đoạn cuối của bệnh¹⁰). MRI não là phương thức chẩn đoán hình ảnh được lựa chọn để đánh giá bệnh nhân nghi ngờ CJD, đặc biệt với chuỗi xung khuếch tán DWI (với b = 1000) và T2 FLAIR. Những thay đổi dạng xóp (tương ứng trên mô bệnh học) lan truyền sớm trong quá trình bệnh gây ra sự hình thành không bào trong chất xám, hạn chế sự khuếch tán với tín hiệu cường độ cao trên DWI hơn T2 FLAIR; do đó, ở giai đoạn

sớm, DWI dễ nhận thấy tổn thương hơn so với T2 FLAIR. Ở giai đoạn sau, hiện tượng tăng sinh thần kinh đệm (gliosis) chiếm ưu thế và tín hiệu cường độ cao trên T2 FLAIR thường sẽ lớn hơn trên DWI. Các tổn thương hầu hết không ngấm thuốc đối quang từ sau tiêm⁶. Một phân tích mù trên 162 bệnh nhân mắc CJD và 58 bệnh nhân bị sa sút trí tuệ không mắc CJD cho thấy đặc điểm tổn thương kinh điển trên MRI (tăng tín hiệu trên T2 đối xứng tại vị trí nhân đuôi và bèo sẫm; không ngấm thuốc đối quang từ sau tiêm) cho độ nhạy 67% và độ đặc hiệu 93%¹⁰. Về mặt hình ảnh, biểu hiện của CJD cần được phân biệt với các tình trạng viêm não do căn nguyên khác như thiếu oxy não, bệnh lý tự miễn, độc chất, rối loạn chuyển hóa và các căn nguyên nhiễm trùng khác. Trường hợp báo cáo của chúng tôi, trên hình ảnh MRI não (Hình 1) cho thấy tổn thương điển hình với tính chất đối xứng hai bên chủ yếu tại các hạch nền (nhân bèo, đầu và thân nhân đuôi), tổn thương vỏ não rải rác các vị trí: hồi thái dương trên bên trái; hồi trước và sau trung tâm, hồi trán giữa, hồi trán trên và tiểu thùy đỉnh trên đối xứng hai bên. Các tổn thương đều tăng tín hiệu trên T2 FLAIR và có sự hạn chế khuếch tán rõ rệt trên xung DWI (b = 1000), giảm tín hiệu trên xung ADC, sau tiêm các tổn thương không ngấm thuốc đối quang từ.

Điện não đồ (EEG) ở CJD điển hình là hình ảnh phức hợp sóng sắc nét định kỳ (PSWC) - bao gồm

các sóng sắc nét đơn giản (cả sóng hai pha và sóng ba pha) hoặc phức hợp sóng nhọn và sóng chậm với thời gian điển hình 100 - 600 ms, lặp lại sau mỗi 0,5 - 2 giây. Hoạt động EEG định kỳ không điển hình thường ở giai đoạn đầu của bệnh. Trong giai đoạn đầu, EEG có thể có các dấu hiệu không đặc hiệu như xuất hiện sóng nền chậm lan tỏa hoặc vài điểm sóng chậm khu trú xen kẽ⁹. Trường hợp báo cáo của chúng tôi, điện não đồ cho thấy ít sóng ba pha rải rác bán cầu não phải, sóng chậm tần số 4 - 5 Hz bán cầu não trái.

Mô bệnh học là tiêu chuẩn vàng của chẩn đoán CJD, song thường chỉ có được khi giải phẫu tử thi. Trên mô học, CJD được đặc trưng bởi sự hiện diện của thoái hóa dạng xốp mịn và mất tế bào thần kinh⁷. Vỏ não là vùng bị ảnh hưởng nặng nề nhất trong CJD, mức độ nghiêm trọng của tổn thương có liên quan đến thời gian mắc bệnh¹.

Chẩn đoán các thể bệnh của CJD dựa trên tiêu chuẩn chẩn đoán của CDC Hoa Kỳ⁸ (Bảng 1). Trường hợp báo cáo của chúng tôi cho thấy đáp ứng đủ tiêu chuẩn chẩn đoán nhiều khả năng CJD tản phát theo cách tiếp cận thứ hai với các biểu hiện sa sút trí tuệ tiến triển nhanh chóng, kèm theo dấu hiệu lâm sàng nhìn mờ và cầm bất động, xét nghiệm protein 14-3-3 trong dịch não tủy dương tính, hình ảnh MRI não có tổn thương điển hình; và không có xét nghiệm khác cho chẩn đoán thay thế.

Bảng 1. Tiêu chuẩn chẩn đoán các thể bệnh của CJD theo CDC Hoa Kỳ

Với CJD tản phát	
Definite CJD (Chẩn đoán xác định CJD)	Dựa trên các đánh giá chuyên biệt về thần kinh học, và/hoặc hóa mô miễn dịch, và/hoặc xác nhận sự có mặt của protein chuyên biệt PrP xác định bằng phương pháp Western Blot, và/hoặc sự hiện diện của SAF (Scrapie-Associated Fibrils).
Probable CJD (Chẩn đoán nhiều khả năng CJD)	<p>Cách tiếp cận 1: Rối loạn tâm thần với RT-QuIC dương tính trong dịch não tủy hoặc các mô khác.</p> <p>Cách tiếp cận 2: Có đủ 4 tiêu chuẩn sau</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sa sút trí tuệ tiến triển nhanh chóng. - Có ít nhất hai trong số bốn đặc điểm lâm sàng sau: (1) Rung giật cơ; (2) Dấu hiệu thị giác hoặc tiểu não (như mất thăng bằng và rung giật nhãn cầu); (3) Dấu hiệu tháp/ngoại tháp (như co cứng cơ, rối loạn trương lực cơ hoặc giảm vận động); (4) Chứng cầm bất động. - Có kết quả dương tính trên ít nhất một trong các xét nghiệm sau: <ul style="list-style-type: none"> (1) Điện não đồ điển hình trong một đợt bệnh tại bất kỳ thời gian nào. (2) Xét nghiệm protein 14-3-3 trong dịch não tủy dương tính với thời gian mắc bệnh < 2 năm. (3) MRI sọ não xung DWI hoặc FLAIR có tín hiệu cao nhân đuôi/nhân bèo hoặc ít nhất là các vùng vỏ não (thái dương, đỉnh, chẩm). - Không có xét nghiệm thường quy cho thấy chẩn đoán thay thế.



Với CJD tản phát	
Possible CJD (Chẩn đoán nghi ngờ CJD)	Có đủ 3 tiêu chuẩn sau: - Sa sút trí tuệ tiến triển và ít nhất hai trong số bốn đặc điểm lâm sàng nêu trên. - Không có kết quả dương tính đối với bất kỳ xét nghiệm nào trong các xét nghiệm trên. - Thời gian mắc bệnh < 2 năm và không có xét nghiệm định kỳ cho thấy chẩn đoán thay thế.
Với CJD do điều trị	
Có bằng chứng liên quan đến các can thiệp y khoa trước đó như: Hội chứng tiểu não tiến triển ở người nhận hormon tuyến yên có nguồn gốc từ tử thi của người; phẫu thuật thần kinh cấy ghép màng cứng trước đó.	
Với CJD gia đình	
- Các trường hợp chẩn đoán xác định hoặc chẩn đoán nhiều khả năng CJD kèm theo sự ghi nhận chẩn đoán CJD tương tự ở người có quan hệ huyết thống bậc 1 gồm: bố, mẹ/anh, chị, em ruột/con ruột. - Và/hoặc rối loạn tâm - thần kinh với đột biến gen PrP đặc hiệu cho bệnh.	

Về điều trị, theo CDC Hoa Kỳ, việc điều trị bệnh CJD chủ yếu là điều trị hỗ trợ giảm nhẹ triệu chứng; không có liệu pháp cụ thể nào được chứng minh là có thể ngăn chặn sự tiến triển của bệnh⁸. Mục tiêu của điều trị nhằm kéo dài thời gian sống thêm, nâng cao chất lượng sống cho người bệnh. Bệnh nhân trong báo cáo của chúng tôi được điều trị hỗ trợ giảm nhẹ các triệu chứng kết hợp phục hồi chức năng, bệnh nhân sau đó đủ điều kiện xuất viện và chăm sóc tại nhà.

KẾT LUẬN

CJD là một bệnh hiếm gặp, triệu chứng bệnh có thể giống với các tình trạng thoái hóa thần kinh khác nhưng thường khởi phát đột ngột và tiến triển nhanh hơn. Một số xét nghiệm chuyên biệt phục vụ cho chẩn đoán CJD như xét nghiệm RT-QuIC phát hiện PrPSc, xét nghiệm định lượng protein 14-3-3 chưa

có sẵn tại Việt Nam, gây khó khăn cho việc chẩn đoán bệnh. MRI não đặc biệt với chuỗi xung DWI là phương thức chẩn đoán hình ảnh bộc lộ sớm các đặc điểm tổn thương điển hình, được khuyến cáo tiến hành ngay khi lâm sàng có biểu hiện sa sút trí tuệ, giúp định hướng chẩn đoán bệnh ở giai đoạn đầu. Đặc điểm hình ảnh điển hình nằm trong tiêu chuẩn chẩn đoán của CJD là các tổn thương tăng tín hiệu trên chuỗi xung DWI hoặc T2 FLAIR tại vị trí nhân đuôi/nhân bèo hoặc ít nhất là các vùng vỏ não (thái dương, đỉnh, chẩm). Từ diễn biến lâm sàng, đặc điểm tổn thương trên MRI não cùng với sự có mặt của protein 14-3-3 trong dịch não tủy và không có xét nghiệm thường quy cho một chẩn đoán khác thay thế, bệnh nhân được định hướng chẩn đoán CJD. Hiện tại chưa có liệu pháp cụ thể nào được chứng minh là có thể ngăn chặn sự tiến triển của CJD, điều trị chủ yếu là hỗ trợ giảm nhẹ triệu chứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Iwasaki, Yasushi. Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology*. 2017; 37(2): 174-188.
2. Duckett, Serge, Jan Stern. Origins of the Creutzfeldt and Jakob concept. *Journal of the History of the Neurosciences*. 1999; 8(1): 21-34.
3. Ladogana, Anna, et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology*. 2005; 64(9): 1586-1591.
4. Pocchiari M, Manson J, et al. Human Prion Diseases. *Hanbook of Clinical Neurology*. New York: Elsevier; 2018 (153): 2-498.
5. Gambetti, Pierluigi, et al. Sporadic and familial CJD: classification and characterisation. *British medical bulletin*. 2003; 66(1): 213-239.
6. Ho M, Ranchod A, Jones J, et al. Creutzfeldt-Jakob disease. *Radiopaedia*. Updated Jul 15, 2023. August 25, 2023. <https://radiopaedia.org/articles/7269>.
7. Sitamagari KK, Masood W. Creutzfeldt Jakob Disease. *Treasure Island: StatPearls Publishing*; 2023. August 25, 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507860>.

8. Creutzfeldt-Jakob Disease, Classic (CJD). US Centers for Disease Control and Prevention website. Updated September 10, 2021. August 25, 2023. <https://www.cdc.gov/prions/cjd/index.html>.
9. Wieser, Heinz Gregor, et al. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clinical Neurophysiology*. 2006; 117(5): 935-951.
10. Koeller, Kelly K., et al. Viral and prion infections of the central nervous system: radiologic-pathologic correlation: from the radiologic pathology archives. *Radiographics*. 2017; 37(1): 199-233.

CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE: A CASE REPORT

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a rare disease, although CJD is not caused by infection, affected tissues are potentially infectious; defined as a rapidly progressive neurodegenerative disorder caused by prion proteins. In this article, we report a case who is considered as having probable Creutzfeldt - Jakob disease. The patient is a previously healthy 36-year-old woman with sudden disorders of consciousness accompanied by rapidly progressive dementia, many characteristic lesions in the basal ganglia and cortical regions on brain magnetic resonance imaging (MRI), the presence of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid and without routine investigations indicating an alternative diagnosis. This patient receives supportive treatment to relieve symptoms, prevent muscle convulsions, and practice rehabilitation. After discharge from our hospital, she is supported for self-management.

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, CJD, prion disease.