

Peter Horal, docent, överläkare, virologiska laboratoriet, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg
(peter.horal@microbio.gu.se)

Ännu inga svenska fall av galna ko-sjukan och vCJD

Fortsatt vaksamhet befogad, särskilt av svårförklarliga psykiatriska symtom

II I detta nummer av Läkartidningen rapporterar Karin Nygård och medarbetare från epidemiologiska avdelningen, Smittskyddsinstitutet, om de tre första årens (1998–2000) epidemiologiska övervakning avseende Creutzfeldt–Jakobs sjukdom (CJD). Övervakningen har sin grund i ett speciellt regelverk för rapportering av misstänkta fall av human spongiform encefalopati (prionsjukdomar) i Sverige.

Bakgrund

Humana prionsjukdomar var tidigare närmast att betrakta som medicinsk kuriositet, med en global årlig incidens på cirka ett fall per miljon invånare. Tyvärr har dock dessa ovanliga sjukdomar fått en ny och kuslig aktualitet i och med att en överväldigande indiciekedja nu talar för ett entydigt samband mellan bovin spongiform encefalopati (BSE), »galna ko-sjukan«, och en ny variant av CJD (vCJD).

Nyligen gav PO Lundberg i Läkartidningen en utmärkt översikt över CJD och andra prionsjukdomar [1]. I Tabell I sammanfattas de humana prionsjukdomarna och deras kliniska och histopatologiska karakteristika. I det följande diskuteras en del av de frågeställningar som specifikt berör sambandet mellan vCJD och BSE.

Stanley B Prusiner formulerade i ett arbete 1982 [2] sin då mycket kontroversiella slutsats att de överförbara spongiforma encefalopatierna orsakas av ett protein (prion, »proteinaceous infectious particle«) utan associerad arvs massa. Under de senaste 10–15 åren har denna hypotes vunnit allt större acceptans (Prusiner tilldelades 1997 års Nobelpris i medicin och fysiologi). Senare forskning har visat att prionproteinet är värdcellskodat och normalt uttrycks i flera olika celltyper. Den sjukliga processen tycks hänga samman med proteinets förmåga att anta olika konformationer. »Normalt« prionprotein (cellulärt prionprotein – PrP^c eller PrP^{sc}) har ett högt α -helixinnehåll och omsätts snabbt i nervcellsvävnad. I motsats har »sjukt« prionprotein (s k scrapie prionprotein – PrP^{Sc}, eller PrP^{res}) ett stort inslag av β -sheet/plate-konformation. Detta tycks medföra att proteinet får en mycket lång halveringstid och blir höggradigt resistent mot proteolytisk, kemisk och fysikalisk nedbrytning. PrP^{Sc}-aggregat kan ansamlas i plack- eller fibrillformationer i hjärnvävnad [3].

Den patogenetiska mekanismen för nervcellsdestruktion

SAMMANFATTAT

Överväldigande indicier talar för ett entydigt samband mellan bovin spongiform encefalopati (BSE), »galna ko-sjukan«, och en ny variant av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom (vCJD).

Såväl antalet fall av vCJD som antalet anmälda fall av »klassisk« CJD har ökat de senaste åren i Storbritannien.

Vissa av prionsjukdomarna är ärftliga.

Med hjälp av antikroppar i cellkultur har man kunnat förhindra förökning av det sjukliga prionprotein, även avlägsna redan existerande sjukligt prionprotein. Denna princip skulle kunna tänkas innebära verklig bot.

Vårdpersonal kan komma i kontakt med patienter med manifest eller presymtomatisk prionsjukdom. Det är viktigt att klara vårdrutiner utarbetas avseende dessa fall.

Se även artikeln på sidan 4697 i detta nummer.

nen vid prionsjukdomar är inte känd. Det är även oklart varför symtom ses endast från centrala nervsystemet, trots att patologiskt prionprotein ofta kan påvisas även i andra vävnader. Prionsjukdomar är progressiva och har alltid ett dödligt förlopp.

Observerade samband

Sambandet mellan BSE och vCJD baseras framför allt på följande observationer:

- Tidsmässigt och geografiskt samband; de första BSE-fallen uppträdde 1986 i Storbritannien och nådde en topp



1992. År 1995 avled den första patienten i Storbritannien i vad som föreföll vara en ny variant av CJD (vCJD).
- Kliniskt och histopatologiskt ter sig vCJD mer lik BSE än »klassisk« CJD. Dessutom uppvisar apor som experimentellt infekterats med BSE en klinik och histopatologi liknande den vid vCJD.
 - BSE- och vCJD-prionprotein uppvisar ett likartat mönster vid Western blot-analys; detta mönster är skilt från det som ses vid »klassisk« och iatrogen CJD.

Som framgår av Figur 1 har inte bara antalet fall av vCJD ökat de senaste åren i Storbritannien, även anmälda fall av »klassisk« CJD tycks öka. En möjlig förklaring till detta är att kunskapen och därmed benägenheten att rapportera misstänkta fall ökat på grund av vCJD.

Ett utmärkande drag för vCJD är den låga åldern hos de drabbade (medianålder 26 år). Detta har lett till olika spekulationer. Är unga individer speciellt mottagliga för smittämnet, eller har de bara kortare inkubationstid än äldre? Kan skillnaderna förklaras med högre konsumtion bland barn och ungdomar av industriellt framställda köttprodukter som hamburgare, pajer och korv?

Epidemiologiska data [4] ger ej vid handen att rester av fealt kalvserum i vacciner skulle kunna förklara varför främst unga drabbas. Ytterligare ett antal hypotetiska förklaringar har framlagts. Dit hör större konsumtion av »godis« (gelatin) hos unga och ökad access för prionprotein till nervvävnad i samband med förlust av mjölk-tänder.

Spongiforma encefalopater även hos andra arter

Spongiforma encefalopater har förutom hos människa och ko beskrivits hos ett stort antal olika djur. Hit hör bl a olika idisslare, får, kattdjur, mink, med flera – dock aldrig hos gris eller fjäderfä. Hos får har en prionsjukdom (scrapie) varit känd sedan 1700-talet. Det är dock oklart huruvida sjukdomen även hos andra djur än får kan förekomma »naturligt«, eller om det alltid rör sig om smittöverföring via kontaminerat foder.

En intressant observation är att det från slutet av 1800-talet finns en veterinärmedicinsk publikation [5] som beskriver ett fall av scapieliknande sjukdom hos ett nötkreatur. Ur-

Spongiforma encefalopater har förutom hos människa och ko beskrivits hos ett stort antal olika djur. Hit hör bl a olika idisslare, får, kattdjur, mink, med flera – dock aldrig hos gris eller fjäderfä. Hos får har en prionsjukdom (scrapie) varit känd sedan 1700-talet. En intressant observation är att det från slutet av 1800-talet finns en veterinärmedicinsk publikation som beskriver ett fall av scapieliknande sjukdom hos ett nötkreatur. Ursprungligen ansåg man i Storbritannien att upprinnelsen till BSE var scapiiekontaminerat kadaverfoder. Numera anses det dock mer sannolikt att smittan har sitt ursprung i ett fall av spontan spongiform encefalopati hos nötkreatur, och som spridits vidare som kadaver-/kraftfoder.

ILLUSTRATION: PETER BOLJA

Tabell I. Humana prionsjukdomar

Sjukdom	Symtom	Histopatologi	»Smittvägar«	Förekomst	Sjukdomsduration
Kuru	Koordinationsförlust, darrningar, eventuell demens	Spongios, amyloid i cerebellum	Smitta via kannibalism	Papua Nya Guinea: ca 2 600 fall sedan 1957, nu troligen utrotad	3–12 månader
Gerstmann–Sträussler–Scheinker (GSS)	Koordinationsförlust följd av demens	Spongios, amyloid i cerebellum	Dominant ärftlig	ca 50 familjer	2–5 år
Fatal familjär Insomnia (FFI)	Sömnsvårigheter, vegetativa dysfunktioner	Spongios i talamus	Dominant ärftlig	9 familjer	ca 1 år
Creutzfeldt–Jakob (CJD)	Demens, koordinationsförlust, muskelkramper	Spongios i kortex och basalganglier	1. Okänt, sporadisk 2. Ärftlig form ca 10 procent 3. Iatrogen smitta	1. 1/miljon invånare 2. >100 familjer 3. > 250 fall	typfall 6 månader. (1 månad–flera år)
Ny variant CJD (vCJD)	Psykiska symtom, koordinationsförlust, känselstörningar	Spongios och amyloid i talamus och basalganglier	Smitta via BSE	ca 100, företrädesvis unga individer i Storbritannien	1–3 år

sprungligen ansåg man i Storbritannien att upprinnelsen till BSE var scrapiekontaminerat kadaverfoder. Numera anses det dock mer sannolikt att smittan har sitt ursprung i ett fall av spontan spongiform encefalopati hos nötkreatur, och som spridits vidare som kadaver-/kraftfoder.

Ett utmärkande drag för prionsjukdomar är att det föreligger en speciesbarriär, primärt orsakad av skillnader i aminosyrasekvensen för prionprotein hos olika djurarter. Denna vetenskap, och det faktum att man aldrig kunnat finna något epidemiologiskt samband mellan scrapie hos får och CJD, ledde sannolikt till den felaktiga och farliga slutsatsen att BSE ej skulle utgöra ett hot mot människa.

Genetik

Som framgår av Tabell I förekommer vissa av de humana prionsjukdomarna endast i ärftlig form. Ett stort antal mutationer eller sekvensrepetitioner är förknippade med ärftliga former av human prionsjukdom [6]. Aminosyrasekvensen i prionprotein hos den enskilde individen spelar också en viktig roll avseende mottaglighet för de spontana och överförbara prionsjukdomarna. Normalt föreligger en polymorfism i codon 129 i prionprotein. Det är därför anmärkningsvärt att samtliga bekräftade fall av vCJD drabbat individer homozygota för metionin, vilka utgör endast ca 40 procent av populationen (10–12 procent är homozygota för valin och ca 50 procent är heterozygota).

Även »klassisk« CJD uppvisar en inte helt slumpvis fördelning avseende codon 129. Heterozygota individer tycks ha en lägre risk för sporadisk CJD.

Såväl kuru [7] som iatrogen CJD har dock lärt oss att inkubationstiden för prionsjukdomar kan variera högst avsevärt beroende på patientens egen priongenotyp. Följaktligen kan man ännu inte dra slutsatsen att resterande 60 procent av befolkningen ej löper risk att drabbas av vCJD.

Diagnostik

Ett av de problem som är förknippade med CJD-diagnostik, och som berörs i Nygårds och medarbetares artikel, är att obduktion med histopatologisk undersökning krävs för säker diagnos. Dock har det under de allra senaste åren kommit hoppingivande rapporter kring nya analysmetoder [8] som i en framtid kanske kan ge oss möjlighet till relativt enkel och tidig diagnos. Nyligen publicerades en artikel [9] som beskriver en analysmetod baserad på cyklisk amplifiering av patologiskt prionprotein. Denna metod skulle kunna göra det möjligt att ställa diagnos redan före symtomdebut.

Tidig diagnos har fått förnyad aktualitet, då det i media nyligen rapporterades om det första försöket med riktad terapi (quinacrin) mot vCJD hos en ung kvinna. Behandlingsförsöket baseras på in vitro-försök från Stanley Prusiners grupp [10]. Prusiner och medarbetare har nyligen även publicerat lovande in vitro-resultat, där man med hjälp av antikroppar i cellkultur kunnat förhindra förökning av det sjukliga prionprotein [11]. Med den mest potenta antikroppen lyckades man även avlägsna redan existerande sjukligt prionprotein. Denna princip skulle kunna utnyttjas terapeutiskt, vilket i så fall skulle kunna tänkas innebära verklig bot.

Ännu är smittvägarna inte helt klarlagda

Vad kan vi förvänta oss av »vCJD-epidemin« framgent? Klart är att det är för tidigt att spekulera om omfattningen. Olika matematiska modeller har presenterats [12], men flera av de ingående variablerna är ofullständigt kända, såsom antal smittade djur som gått in i födoämneskedjan, minsta smittdos, inkubationstid samt betydelse av ålder och genetisk predisposition. Även om sambandet mellan BSE och vCJD tycks klarlagt, har man ännu ej på ett övertygande sätt kunnat förklara hur enskilda individer smittas.

Nyligen rapporterades resultaten från en omfattande utredning [13] avseende en ansamling av vCJD i ett område kring byn Queniborough i Leicestershire, England. Under åren 1998–2000 insjuknade eller avled fem unga individer i vCJD. I rapporten anges att de personer som utvecklade vCJD sannolikt kommit i kontakt med BSE-smittämnet via nötköttprodukter som kontaminerats av hjärnvävnad i samband med grovstyckning och charkuteristykning hos lokala slaktare. Vidare anger man 10–16 år som trolig inkubationstid. Gruppen anser sig kunna utesluta kirurgi, blodtransfusioner, vaccinationer, yrkesexponering, piercing, djurbett, barn-/skolmat och dricksvatten som tänkbara orsaker till ansamlingen av fall kring Queniborough.

Hittills har över 110 fall av verifierad eller misstänkt vCJD rapporterats, de flesta från Storbritannien, men enstaka fall har rapporterats även från Frankrike och Irland.

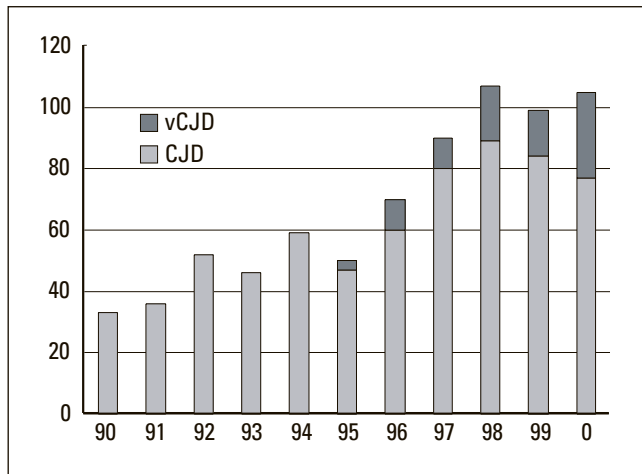
Sverige hittills förskonat

Sverige har än så länge varit förskonat från BSE/vCJD. Dock är det rimligt att anta, med tanke på det stora antal smittade djur som under relativt lång tid förekommit i Storbritannien och i andra länder i Europa, att även svenskar kan ha kommit i kontakt med smittade födoämnen. Tidigare BSE-fria länder



Annons

Annons



Figur 1. Antal döda i bekräftad eller sannolik CJD/vCJD i Storbritannien, 1990–2000. Källa: www.cjd.ed.ac.uk

inom det forna östblocket har nyligen rapporterat sina första fall av BSE.

Enligt vissa tidigare beräkningar skulle BSE-epidemin vara utrotad år 2002. En av förutsättningarna för denna bedömning är att den enda smittvägen är via kontaminerat foder. Dessa förhoppningar kan komma att visa sig väl optimistiska, inte minst med tanke på att man ej lyckats utrota scrapie, trots att man försökt detta under mer än 200 år.

Slutsatser

Av Nygårds och medarbetares arbete framgår att inget fall av vCJD har identifierats i Sverige åren 1998–2000. Antalet funna fall av CJD stämde väl överens med förväntat antal. Man kan notera att inga av de anmälda fallen rapporterats från psykiatrisk klinik. Det är värt att understryka att de hittillsvarande fallen av vCJD hos unga har utmärkts av tidiga psykiatriska symtom, däribland personlighetsförändring. En ökad vaktsamhet vid svårförklarliga psykiatriska symtom kan därför vara befogad, särskilt hos unga. Det är dock inte uteslutet att framtida fall av vCJD hos patienter med en annan genotyp (än de nu kända fallen) kan komma att uppvisa en annorlunda symtombild.

Vid sporadisk CJD och de ärftliga varianterna av prionsjukdomar är det sannolikt att den sjukliga processen initieras och begränsas till centrala nervsystemet. Det är därför mindre sannolikt att andra organ är smittförande vid dessa sjukdomar. Situationen vid exogen smitta som vid vCJD kan vara annorlunda, och man kan förvänta sig att flera organ eller kroppsvätskor bär smittämnet. Vårdpersonal i många olika medicinska specialiteter kan därför komma i kontakt med patienter med manifest eller presymtomatisk prionsjukdom. Det är viktigt att klara vårdrutiner utarbetas för att skingra den oro för smitta inom vården som kan finnas bland vårdpersonal och patienter.

Referenser

1. Lundberg PO. Ännu bara början av galna ko-sjukan? Creutzfeldt-Jakobs sjukdom och andra prionsjukdomar: Nuläget. *Läkartidningen* 2001;98:19-24.
2. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982;216:136-41.
3. Prusiner SB. The prion diseases. *Sci Am* 1995;272:70-7.
4. Minor PD, Will RG, Salisbury D. Vaccines and variant CJD. *Vaccine* 2000;19:409-10.
5. Sarraet A. Un cas de tremblante sur un boef. *Revue Medicale Veterinaire* 1883;7:310-2.

6. Chesebro B, Fields BN. Transmissible spongiform encephalopathies: A brief introduction. In: Fields BN, Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields virology*, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996. p. 2845-900.
7. Lee HS, Brown P, Cervenakova L, Garruto RM, Alpers MP, Gajdusek DC, et al. Increased susceptibility to kuru of carriers of the PRNP 129 methionine/methionine genotype. *J Infect Dis* 2001;183:192-6.
8. Aguzzi A. Blood simple prion diagnostics. *Nature Med* 2001;7:289-90.
9. Saborio GP, Permanne B, Soto C. Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding. *Nature* 2001;411:810-3.
10. Korth C, May BC, Cohen FE, Prusiner SB. Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:9836-41.
11. Peretz D, Williamson RA, Kaneko K, Vergara J, Leclerc E, Schmitt-Ulms G, et al. Antibodies inhibit prion propagation and clear cell cultures of prion infectivity. *Nature* 2001;412:739-43.
12. Ghani AC, Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson RM. Predicted vCJD mortality in Great Britain. *Nature* 2000;406:583-4.
13. Bryant G, Monk P. Leicestershire Health Authority. 2000: www.leics-ha.org.uk.