

**Oluf Andersen**, docent, neurolog, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg ([oluf.andersen@neuro.gu.se](mailto:oluf.andersen@neuro.gu.se))

## Teoretisk risk för vCJD-smitta via blodtransfusion

### I flera länder leukocytreduceras blod och erythrocyter för transfusion

■ Det är nu väsentligen säkerställt att den nya varianten av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom (vCJD) är en bovin spongiform encefalopati (BSE) som överförs till människa med prioner [1]. Den prion som påvisats vid vCJD har samma glykosylering som den man funnit vid BSE. Olika prioner utlöser delvis olika neuropatologiska skador. Deras egenskaper studeras även på transgena möss [2].

I en översikt i Läkartidningen över Creutzfeldt–Jakobs sjukdom (CJD) [3] citerades fem fall–kontrollstudier där man inte påvisat någon ökad risk att få klassisk CJD efter blodtransfusion. Det påpekades emellertid också att situationen kan ha ändrat sig vid vCJD, eftersom prionerna vid denna nya sjukdomsvariant invaderar lymfatisk vävnad före invasionen av centrala nervsystemet, medan prioner aldrig har påvisats med denna lokalisering vid klassisk CJD [4]. En enda studie har publicerats där man överfört BSE experimentellt med blodtransfusion mellan får redan under inkubationstiden [5], en studie som förvisso kritiserats för att vara prematurt publicerad [2].

Det finns hittills inga belägg för att vCJD har överförts med blodtransfusion. Kunskaperna om vCJDs spridningsvägar via lymfatisk vävnad har emellertid lett till säkerhetsåtgärder vid blodtransfusioner i England, där leukocytreduktion genom leukaferes infördes 1998. Vita blodkroppar avlägsnas till praktiskt taget 100 procent före blod- eller erythrocyttransfusionen. Vissa andra europeiska länder har följt efter och infört leukocytreduktion för sitt bankblod.

#### Prionernas invasionsvägar

»Prionprotein« beskriver själva proteinet, som finns i två former: dels som membranbunden molekyl i vanlig form, dels som del av ett aggregat i den sjuka formen. Aggregatet är mycket stabilt i en viss storlek, och kallas då för »prion«, den smittsamma partikeln. Man har i laboratorieförsök reproducerat en utfällning av normalt prionprotein som utlöses av »kärnor« av patologiskt prionprotein [6]. Flera sådana teoretiska modeller finns beskrivna. Andra proteiner, som uttrycks från andra gener, kan påverka prionproteinets tendens att omvandlas till infektiösa prioner [7]. Man har försökt förstå prionproteinets växlande skepnad genom att hypotetisera att detta konserverade membranprotein under

#### SAMMANFATTAT

Den nya varianten av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom (vCJD) är en bovin spongiform encefalopati (BSE) som överförs till människa med prioner.

Vid vCJD, till skillnad från vid klassisk Creutzfeldt–Jakob, invaderar prionerna lymfatisk vävnad innan de invaderar nervsystemet.

På grund av den teoretiska risken för smitta med vCJD utförs nu i flera länder, bl a England, leukocytreduktion på alla blodprodukter som används till transfusion. Leukocytreduktion utförs även på ett flertal sjukhus i Sverige.

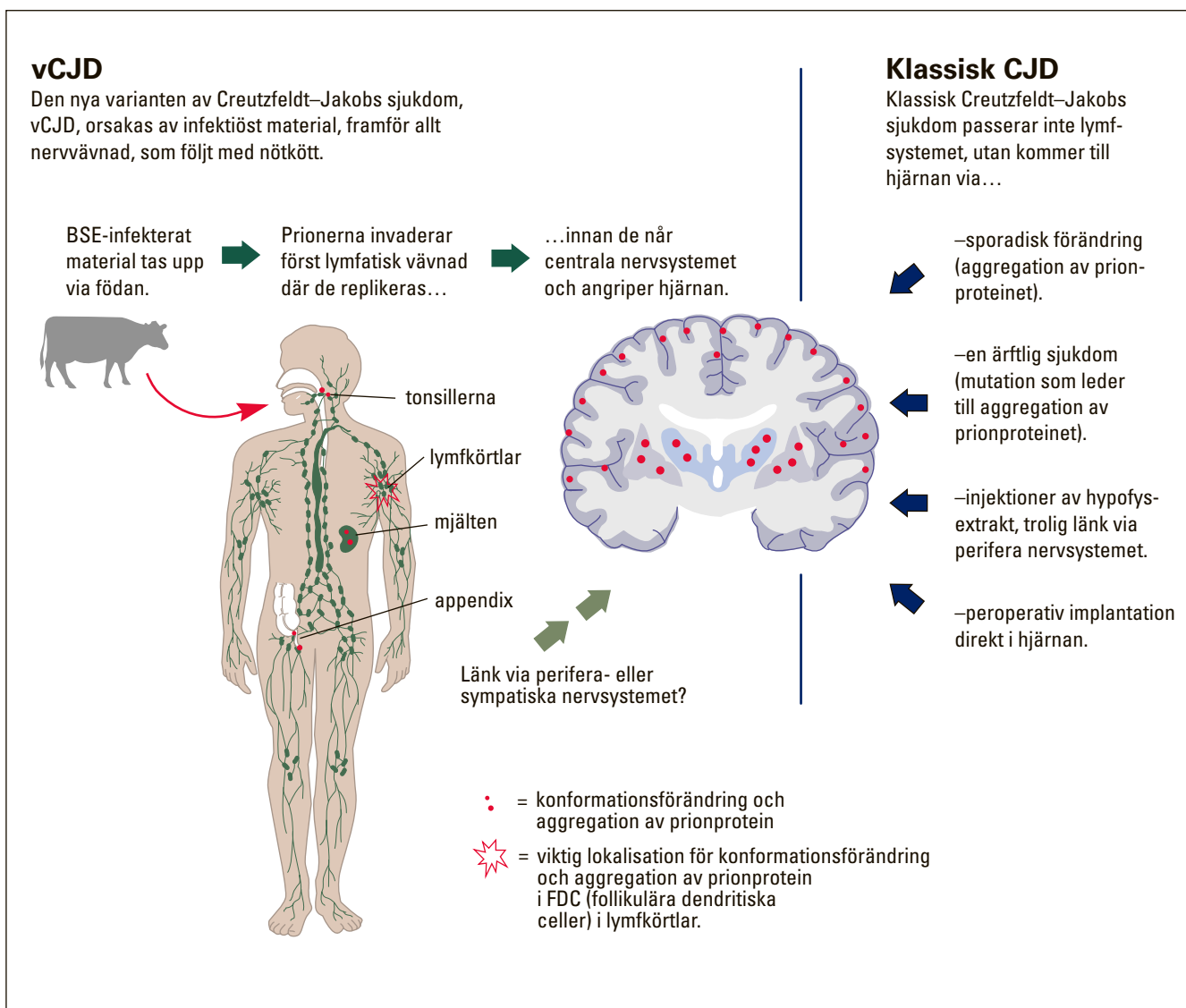
Djurexperimentellt har man hittills inte påvisat blodöverförd smitta med vCJD, men ett preliminärt resultat talar för att BSE kan överföras med blod.

Det finns hittills inga belägg för att vCJD har överförts med transfusion av blod eller erythrocyter.

Se även artikeln av Peter Horal i Läkartidningen 43/01.

evolutionen håller på att anpassa sig till en funktion utanför membranet [8].

Prionproteinet uttrycks i centrala nervsystemet bl a i synapser, men uttrycks även tidigt i hematopoesen (på CD34+-stamceller) och finns kvar på lymfocyter, men inte på erythrocyter [2]. Varje art producerar sina egna specifika prioner vid prioninfektion. Det finns artbarriärer, och in vitro går strukturförändringen från normalt prionprotein till sjukliga proteinpartiklar fortare när båda är från samma däggdjur [2]. Smittas en ko med scrapie så att den får en prioninfektion utvecklar den således BSE med egna prioner. BSE-prionerna har dock en större förmåga än andra prioner att passera artbarriärer, och får utveckla BSE efter experimentell smitta med BSE. Vid överföring per os passerar prionerna från tarmen in



Fördelningen av förändringarna i hjärnan skiljer sig något mellan vCJD och klassisk CJD. Den i figuren skissade dominansen för talamus, basala ganglierna och cortex gäller framför allt för vCJD.

i lymfatisk vävnad. Prionerna är påvisbara i det lymforetikulära systemet, inklusive mjälten, vid vCJD och har påvisats i en appendix som opererades bort åtta månader före den kliniska sjukdomsdebuten [4]. Prionerna kan också påvisas i tonsillerna vid vCJD, men inte vid klassisk CJD. B-lymfocyter är nödvändiga för spridningen vid en experimentell perifer infektion, och prionerna ansamlas i follikulära dendritiska celler i lymfvävnaden [9]. Invasionen från lymforetikulära systemet till centrala nervsystemet kan möjligen passera via perifera nerver eller via kontakter mellan lymfocyter och sympatiska nervfibrer i lymfkörtlarna.

#### Anmälningsplikt för CJD och vCJD

Symtomatologin till de olika tillstånden har beskrivits i aktuella översiktsartiklar [3]. Nyckeln till diagnosen klassisk CJD är att multipla symtom på en utbredd encefalopati – framför allt demens, svår tonusökning (rigiditet), ataxi, kortikal blindhet och myoklonier – utvecklas simultant eller i rask följd [10]. I många fall uppträder periodvis, dock sällan initialt, karakteristiska EEG-förändringar. Magnetisk resonanstomografi (MRT) avslöjar inget onormalt. Likvor uppvisar varken barriärskada eller inflammatoriska förändringar, men 14.3.3-proteinet och tau-proteinet i likvor ökar under förloppet [11,

12]. Svåra differentialdiagnoser utgör cerebrala lymfom, speciellt angioblastiska lymfom (med lymfomväxt i kärlen) med normal MRT [13], samt Lewy-kroppsdemens, som dock har ett långsammare förlopp.

Symtomatologin vid vCJD är annorlunda. Sjukdomen angriper oftast yngre personer och börjar med depression eller andra psykiatriska symtom, smärtsamma distala sensoriska symtom samt ataxi [14, 15]. Korea, myoklonus, dystoni eller kombinationer av dessa förekommer i senare stadier [16]. Slutstadiet är akinetisk mutism. Flertalet vCJD-patienter har normal MRT, men i en första studie hade några en lätt atrofi, ibland en lokaliserad atrofi i talamus, »pulvinar sign« [15]. I en senare publikation hade »pulvinar sign« en sensitivitet på 78 procent och en specificitet på 100 procent för vCJD [17]. 14.3.3-proteinet i likvor skall vara förhöjt hos hälften av patienterna med vCJD.

Patologin vid vCJD avviker något från den vid klassisk CJD, med bl a multipla »florida« plack i cortex, spongiforma förändringar speciellt i basalganglierna och svår glios i talamus. Diagnosen kan inte ställas med blod- eller urinprov. Definitiv laboratoriediagnostik innebär Western blot eller immunhistokemi på vävnadsprov (alternativt intracerebral injektion på möss för att visa infektivitet, men svaret kan dröja

**Annons**

**Annons**

## || Fakta

### Liten begreppsterminologi

#### Transfusionsmetod

(inom parentes ungefärligt antal leukocyter som överförs):

Helblodstransfusion (ca  $3 \times 10^{**9}$ )

Erytrocyttransfusion, SAGMAN-lösning (ca  $5 \times 10^{**8}$ )

Leukocytreducerad erytrocyttransfusion (ca  $5 \times 10^{**4}$ )

Källa: Överläkare Lennart Rydberg, Blodcentralen, Transfusionsmedicin, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

nio månader). Tonsillbiopsi kan användas diagnostiskt för att undvika hjärnbiopsi [18]. Förekomst av både CJD och vCJD måste anmälas till Smittskyddsinstitutet.

### Så har vCJD-epidemin utvecklats

I England har drygt 100 fall av vCJD rapporterats, tre fall har rapporterats i Frankrike, ett fall på Irland. Förloppet av vCJD-epidemin kan inte förutsägas; möjligen har incidensen planat ut sedan 1998. BSE-epidemin är klart avklingande, men inkubationstiden för vCJD är okänd.

Symtomatologin vid vCJD tycks påminna om kuru, den först beskrivna prionsjukdomen, för vilken inkubationstiden är känd. Kuru, som smittade via kannibalistiska riter på Nya Guinea, överfördes alltså, liksom BSE, peroralt. Inkubationstiden varierade mellan fyra och 40 år i olika exponerade undergrupper.

En annan observation antyder att vi hittills sett endast en undergrupp av vCJD: det finns en polymorfism i prionproteinets position 129. Metioninhomozygoter (40 procent av befolkningen) i denna position får ett tidigare insjuknande vid andra prionsjukdomar, såväl kuru som iatrogen CJD och vissa hereditära prionsjukdomar. Alla hittills undersökta fall av vCJD har varit metioninhomozygoter i denna position.

### Prioner är extremt resistent

Prioner förstörs varken av kokning eller strålning. Prionerna destrueras av autoklavering under en timmes tid vid  $134^{\circ}\text{C}$ . Instrument kan desinficeras i en lösning av Na-hypoklorit [2]. Lokala PM bör finnas beträffande hygien vid vård av patienter med CJD. Neurologföreningen i USA (ANA) har tidigare publicerat riktlinjer för hantering av material från patienter med klassisk CJD [19]. Några sekundärfall av CJD har inte beskrivits hos sjukvårdspersonal.

Prioner är också extremt resistent ute i miljön. Scrapieinfekterad vävnad i en Petri-skål grävdes ner i marken; efter tre år i jorden var materialet fortfarande infektiöst [18].

### Kan prioner överföras med blodtransfusion?

Det finns inga belägg för att prioner har överförts med blodtransfusion när det gäller vCJD. Man har förvisso överfört prioner med blod i olika experimentella system, men då har man direkt smittat blodet och funnit att speciellt »buffy coat«-fraktionen med vita blodkroppar (som fås vid gradientcentrifugering av blodprovet) kan överföra smittan [2]. »Buffy coat«-fraktionen i blod från patienter i det prekliniska stadiet av klassisk CJD har uppvisat en svag förmåga att smitta vid intracerebral injektion på experimentdjur, men infekтивiteten har bedömts vara alltför svag för att någon risk skulle föreligga för överförande av smittan via blod till människor, således

överensstämmande med de epidemiologiska resultaten [3, 20].

Försök att inokulera BSE direkt med blod från patienter med vCJD på försöksdjur har inte givit övertygande positiva resultat. I ett enstaka försök överfördes dock BSE med blodtransfusion till ett får från ett annat får som hade BSE i ett tidigt symtomfritt stadium efter oral induktion [5]. Man har dock invänt att man i denna studie inte kan ha hunnit utföra alla kontrollförsök, särskilt inte positiva kontroller som är tidskrävande vid prionsjukdomar, och därför har denna publikation kritiserats för att vara prematur. Det finns en oro för att vCJD överförs mellan människor i presymtomatiskt skede via blodtransfusion, även om det inte finns några belägg för att detta någonsin inträffat. Vita blodkroppar kan avlägsnas nästan fullständigt [2]. Leukocytreduktion med leukaferes har sedan november 1999 utförts som en rutinåtgärd på blodbankerna i England, därefter i Portugal, Frankrike, Holland, Kanada och flera andra länder [21]. I Sverige har trombocyt koncentrat varit till 100 procent leukocytreducerade sedan många år tillbaka, och erytrocytkoncentrat leukocytreduceras till praktiskt taget 100 procent på flera centra (även om skälet initialt inte var att hindra vCJD).

Under det senaste året har man intensivt diskuterat möjliga åtgärder och riktlinjer [22]. Ett antal länder, bl a USA, har bestämt att personer som vistats i England under senare delen av 1980-talet och hela 1990-talet inte får donera blod [23]. BSE-fallen har till 99 procent inträffat i England, medan USA inte har haft något fall av BSE. I Sverige har man diskuterat att utesluta blodgivare som under perioden 1980–1996 vistats mer än sex månader i England, men ansett att en sådan åtgärd inte skulle vara speciellt effektiv.

### Andra blodprodukter

Tillverkare av intravenöst immunglobulin IgG (IVIG) och albumin har utvecklat avancerade reningssteg, som även attenuerar virus. Ett experiment talar för att dessa reningssteg också reducerar halten av prioner. Man smittade blod med scrapieprioner och visade att vissa fraktioneringssteg, varav flera kan ingå i tillverkningen av olika blodprodukter, reducerade halten av prioner och motsvarande infekтивitet med flera tiopotenser [24]. CJD har inte rapporterats hos grupper, såsom hemofiliker, som behandlats med stora mängder blodprodukter.

I USA har man förbjudit tillverkning av blodprodukter från europeisk råvara.

EG-direktiven för läkemedelstillverkning är nyligen ändrade, i syfte att minimera riskerna för överföring av prionsjukdomar via läkemedel (Information från Läkemedelsverket 5/01).

### Försiktighetsprincipen

Huruvida höggradig leukocytreduktion verkligen är befogad och effektiv återstår att se. Inte något fall av transfusionsöverförd vCJD (eller CJD överhuvudtaget) har rapporterats [25]. BSE-epidemin i Europa håller på att ebba ut, även om intensifierad provtagning och ökad rapportering av enstaka misstänkta fall möjligen kan ge ett annat intryck. En liten risk finns dock för en fortsatt BSE-epidemi i länder i tredje världen, dit köttmjöl exporterades en tid efter det att förbud mot användning införts i Europa och där kontroll ofta saknas. Det finns anledning att påminna om att Sverige var tidigt ute med preventiva åtgärder (förbud mot att använda kadavermjöl som djurfoder 1986, förbud mot köttmjöl från idisslare 1991 [26]).

Risken för problem med försörjningen beträffande blod och blodprodukter har redan lett till diskussioner om ändrad policy, t ex åtgärder för att minska behovet av blodtransfusioner eller introduktion av autologa blodtransfusioner, som fö-

reslagits bl a i England [25]. Man har även diskuterat hur olika patientgrupper som behandlas med IVIG skall prioriteras. Beträffande CJD är det visat att smittriskerna fortsätter att öka efter den kliniska debuten [2]; diagnostik i tidigt stadium av prionsjukdomarna kan därför ha betydelse. Av neurologer och psykiatrer krävs fortsatt observans beträffande initialsymtomen på nya CJD- eller vCJD-fall.

## Referenser

1. Scott M, Will R, Ironside J, Nguyen H, Tremblay P, DeArmond S, et al. Compelling transgenic evidence for transmission of bovine spongiform encephalopathy prions to humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:15137-42.
2. Hoots H, Abrams C, Tankersley D. The impact of Creutzfeldt-Jakob disease and variant Creutzfeldt-Jakob disease on plasma safety. *Transfus Med Rev* 2001;15(Suppl 1):45-59.
3. Lundberg P. Creutzfeldt-Jakobs sjukdom och andra prionsjukdomar: Nuläget. *Läkartidningen* 2001;98:19-24.
4. Hill A, Butterworth R, Joiner S, Jackson G, Rossor M, Thomas D, et al. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet* 1999;353:183-9.
5. Houston F, Foster J, Chong A, Hunter N, Bostock C. Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet* 2000;356:999-1000.
6. Saborio G, Permanne B, Soto C. Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding. *Nature* 2001;411:810-3.
7. Tompa P, Tusnády E, Cserzo M, Simon I. Prion protein: Evolution caught en route. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:4431-6.
8. Klein M, Kaeser P, Schwarz P, Weyd H, Xenarios I, Zinkernagel R, et al. Complement facilitates early prion pathogenesis. *Nat Med* 2001;7:488-92.
9. Blennow K, Lind B, Andersson E, Andreasson N. Likvoranalyser i klinisk diagnostik av Creutzfeldt-Jakobs sjukdom. *Läkartidningen* 2001;98:2446.
10. Zeidler M, Johnstone E, Bamber R, Dickens C, Fisher C, Francis A, et al. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: psychiatric features. *Lancet* 1997;350:908-10.
11. Zeidler M, Stewart G, Barraclough C, Bateman D, Bates D, Burn D, et al. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: neurological features and diagnostic tests. *Lancet* 1997;350:903-7.
12. Bowen J, Mitchell T, Pearce R. Chorea in new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Mov Disord* 2000;15:1284-5.
13. Zeidler M, Sellar R, Collie D, Knight R, Stewart G, Macleod MA, et al. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 2000;355:1412-8.
14. Painter M. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Infect* 2000;41:117-24.
15. ANA Committee. Precautions in handling tissues, fluids, and other contaminated materials from patients with documented or suspected Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1986;19:75-7.
16. Brown P, Cervenáková L, McShane L, Barber P, Rubenstein R, Drohan W. Further studies of blood infectivity in an experimental model of transmissible spongiform encephalopathy, with an explanation of why blood components do not transmit Creutzfeldt-Jakob disease in humans. *Transfusion* 1999;39:1169-78.
17. Roddie P, Turner M, Williamson L. Leucocyte depletion of blood components. *Blood Rev* 2000;14:145-56.
18. Turner M. Variant Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion. *Curr Opin Hematol* 2001;8:372-9.
19. Lee D, Stenland C, Miller J, Cai K, Ford E, Gilligan K, et al. A direct relationship between the partitioning of the pathogenic prion protein and transmissible spongiform encephalopathy infectivity during the purification of plasma proteins. *Transfusion* 2001;41:449-55.
20. Ekström R, Kjellin O. Kompletterande frågor om prionsjukdomarna. *Läkartidningen* 2001;98:990.

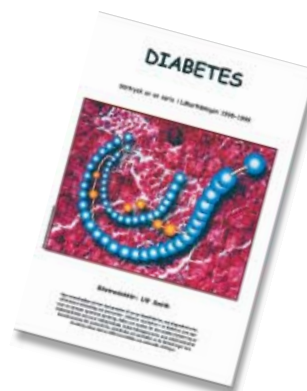
I Läkartidningens elektroniska arkiv  
<http://larkiv.lakartidningen.se>  
är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.

# Särtryck

## Läkartidningen

**N**ya vetenskapliga rön har lagt grunden till en ny klassifikation, nya diagnoskriterier, effektivare behandling och prevention – inklusive vaccination – av diabetes, som uppvisar en närmast epidemisk spridning. Målen och medlen för den snabba förbättringen av diabetesvården som nu är möjlig belyses i Läkartidningens serie, som också analyserar konsekvenserna för patienterna, sjukvården och samhället av de förändringar som Socialstyrelsen hösten 1999 fastställde som nationella riktlinjer.

Priset är 70 kronor



## Diabetes

Beställer härmed.....ex  
av "Diabetes"

.....  
namn

.....  
adress

.....  
postnummer

.....  
postadress

Insändes till Läkartidningen  
Box 5603  
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

[www.lakartidningen.se](http://www.lakartidningen.se)  
under särtryck, böcker