

Tio fall som skakade England

SÄRDRAG HOS NY VARIANT AV CREUTZFELDT–JAKOB

Det finns inga bevis för ett samband mellan kosjukan bovin spongiform encefalopati (BSE) och de tio särpräglade fall av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom (CJD) som nyligen rapporterats från England, men ett samband kan inte heller med säkerhet uteslutas.

På flera punkter avviker sjukdomsbilden för de tio fallen från vad man vanligen ser vid CJD. Patienterna insjuknade i tidig vuxenålder, beteenderubbning och emotionell störning var första symtom och den neuropatologiska profilen annorlunda.

Avslöjandet om de nya fallen har skapat stor oro inte bara hos konsumenter av brittiskt kött, utan också hos myndigheter och beslutsfattare i och utanför England. Forskare och andra specialister – som varit övertygade om att BSE utgjort en negligierbar risk för människa på grund av tidigare obevisade epidemiologiska samband mellan scrapie hos får och human sjukdom samt frånvaro av påvisbart smittämne i kött från nötboskap med BSE – uttrycker förvåning och osäkerhet om eventuella smittvägar.

Spongiforma encefalopatier

BSE och CJD tillhör båda sjukdomsgruppen spongiform encefalopati eller som den numera också kallas överförbar cerebral amyloidos. Sjukdomarna ter sig som degenerativa hjärnsjukdomar med letalt förlopp, vanligen inom ett år. Förutom CJD är kuru, Gerstmann–Sträussler–Scheinkers sjukdom (GSS) och fatal familjär insomni (FFI) humana sjukdomar i samma grupp (Tabell I).

Scrapie hos djur har varit känt sedan

Författare

MONICA GRANDIEN

docent, konsult, virologiska enheten, Smittskyddsinstitutet, Stockholm.

ett par hundra år, medan den bovina liksom den felina spongiforma encefalopatin uppträtt först under 1980-talets senare hälft.

Prioner – smittsamma äggviteämnen

Tidigare talade man om denna grupp av sjukdomar under beteckningen »slow virus infections». Trots intensivt sökande har man inte lyckats påvisa något virus. Modern forskning tyder på att smittämnet består endast av ett äggviteämne. År 1982 skapade Prusiner begreppet prion för att skilja det unika smittämnet från konventionella virus och understryka dess dubbla karaktär: äggviteämne och samtidigt smittsamt agens (proteinaceous infectious particles). Prionbegreppet tycks nu vara ganska allmänt vedertaget [1, 2], men vissa forskare förfäktar fortfarande idén om ett virus.

Hur blir normalt protein patologiskt?

Prionerna består, enligt vad vi nu tror oss veta, endast av ett äggviteämne. Ett närmast identiskt normalt äggviteämne förekommer i nervceller hos den friska individen, och bildningen av detta styrs av kromosom 20 hos människa.

Genom en konformationsändring sker en omvandling från det normala proteinet PrP^{cell} (PrP^c) till en proteasresistent form, PrP^{sc} (prionprotein, som fått tillägget sc från sjukdomen scrapie där det först karakteriserades).

Mutationer eller ärftliga förändringar i genen för PrP^c predisponerar för bildning av den patologiska formen PrP^{sc} och därpå fortsatt bildning av prioner. Detta förklarar att sjukdomen CJD i vissa fall är genetiskt betingad. I familjära fall visar sekvensbestämning av PrP-genen mutationer med en specifik lokalisation.

Vid konformationsändringen övergår det normala PrP^c, som centralt är uppbyggt av fyra α -helix, till PrP^{sc} genom att α -helixspirallerna sträcks ut till β -strängar. Konformationsändringen anses ske i hjärnans neuron genom att en patologisk PrP^{sc}-molekyl vid kontakt med normalt PrP^c inducerar förändringen. Nya PrP^{sc} förändrar i sin tur ytterli-

gare normala PrP^c till den patologiska formen PrP^{sc}, som är proteasresistent och inte transporteras bort utan spontant polymeriseras till amyloida fibriller och kan samlas i amyloida plack (plack ses dock endast hos 5–10 procent av CJD-patienterna). Cellerna vakuoliseras, vilket tillsammans med en viss proliferation av gliavävnaden ger hjärnans grå substans ett karakteristiskt spongiformt utseende.

Konformationsförändringen har visats ske också in vitro där PrP^{sc} omvandlar normalt PrP^c till den patologiska formen PrP^{sc} [3].

Artbarriär »bromsar»

Vid smitta förändras det normala PrP^c mest effektivt av en prion med identisk aminosyrasekvens, dvs en prion från samma djurart. PrP har också viss artspecifitet trots att det är starkt konserverat mellan arterna. Av proteinets totalt 253 aminosyror skiljer sig 28 åt mellan människa och mus men bara sju mellan får och ko.

Prioner från ett species ger sjukdom i ett annat species endast om PrP hos de två arterna inte avsevärt skiljer sig från varandra, medan omvandlingen försvåras hos avlägset besläktade arter (artbarriären). Inkubationstiden blir då lång, troligen därför att prioner från ett annat djurslag på grund av sin skilda molekylära byggnad har svårt att komma i tillräckligt nära kontakt med värdjurets normala PrP^c för att inducera en konformationsförändring. Värdjurets nybildade prioner bibehåller dock efter konformationsförändringen sin egen artspecifitet. Detta gör att fortsatt spridning i hjärnan sker lättare (snabbare) liksom att spridning inom samma djurslag kan ske effektivt.

Fårens scrapie tycks inte ha smittat människa

Vid den humana exponering som skett under ett par hundra års konsumtion av får, inklusive hjärna och ögon, har fårsjukdomen scrapie inte visats kunna smitta människa, vilket är ett gott exempel på artbarriären. Scrapie har dock sannolikt överförts till mink genom utfodring med fäkrroppar.

Huruvida scrapie också spritts till

nötkreatur med det kontaminerade mjöl, framställt på kadaverdjur, som orsakat den katastrofala BSE-epidemin i England, är inte klart. Det är troligt att ett spontant insjuknat nötkreatur ingått bland kadaverdjuren och startat den epidemi som i varje fall i fortsättningen (1986–1988) säkerligen spreds till nötboskap med artspecifika prioner i det kontaminerade kött- och benmjölet.

Rituell kannibalism spred kuru

Kuru, en närbesläktad human hjärnsjukdom på Nya Guinea, startade sannolikt med en spontant insjuknad individ. Vid den rituella kannibalism som utövades skapades förutsättningar för artspecifik spridning och en epidemi uppkom. Efter förbud mot kannibalism 1958 är den nu så gott som borta.

Vid kuru överfördes smitta huvudsakligen med hjärnmateriel och inte med muskelfävnad (kött). Kvinnorna som tillredde den döda exponerade sin och sina barns hud för hjärna och inre organ och åt sedan också hjärna och inre organ, medan vuxna män åt muskelpartierna. Huvudsakligen kvinnor och de som exponerats som barn insjuknade medan männen i övrigt slapp sjukdomen [4].

Bovin spongiform encefalopati

BSE (mad cow disease – galna kossjukan) uppträdde i England 1986 som en fullständigt ny sjukdom och fick snabbt stor omfattning. Den orsakades av att mjölkkor i sitt foder fått ett proteintillskott bestående av kontaminerat kött- och benmjöl framställt på död boskap (får och ko). Smittan hade skett efter 1981 då tillverkningsprocessen för mjölet förändrats, vilket innebar att destruktion av prioner inte längre skedde.

Nötkreaturens inkubationstider var vanligen fyra till fem år (upp till åtta år har setts hittills). Sammanlagt har mer än 160 000 fall inträffat. Epidemin är dock sedan 1993 i avtagande då utfodring av boskap med kött- och benmjöl från död boskap förbjöds i juli 1988.

I september 1990 förbjöds användandet av bovin hjärna, ryggrad, tonsiller, mjälte, thymus och tarm i foder också till andra djur, delvis för att förebygga smitta av nötkreatur på grund av förväxling av foder.

BSE drabbar huvudsakligen djur mellan 3 och 5 års ålder. Symtomen domineras av oro och ataxi. Okoordinerade rörelser i djurens bakre delar ger en typisk svajande gång. Senare uppträder förlamningar, viss aggressivitet och död. Smitta sker inte mellan vuxna djur och vad man vet inte heller mellan ko och kalv.

Vid alimentär exponering med mjölk eller kött från sjuk boskap har ingen

Tabell 1. Prionorsakade sjukdomar.

Spongiform encefalopati eller överförbar cerebral amyloidos

Hos människa: Creutzfeldt–Jakobs sjukdom (CJD)

Gerstmann–Sträussler–Scheinkers syndrom (GSS)
Fatal familjär insomni (FFI)
Kuru

Hos djur:

Scrapie (får och get)
Överförbar minkencefalopati (mink)
Bovin spongiform encefalopati (nötkreatur)
Felin spongiform encefalopati (katt)
Kronisk »wasting»-sjukdom (hjort och älg)

smittöverföring setts till något försöksdjur.

Importförbud

Sverige införde i mars 1996 importförbud för engelskt nötkött samtidigt med ett flertal andra länder. Mycket liten import har skett till Sverige under tidigare år och då endast under vissa premisser (köttet skulle t ex komma från besättningar som varit fria från BSE i sex år). Det smittsamma kött- och benmjölet har inte importerats till Sverige.

I slutet av mars 1996 rekommenderade EU-kommissionen förbud mot all export av nötkött från England. Som ett svar på kritiken att samma departement i England tillvaratagit både konsumentens intresse vad beträffar BSE-risken och boskapsnäringens [5] har WHO nyligen (april 1996) allmänt rekommenderat att handläggning av det humana riskmomentet skall sortera under hälso-departementen.

Creutzfeldt–Jakobs sjukdom – unga fall var sällsynta

De humana spongiforma encefalopatierna har alla en lång inkubationstid, symtom på progressiv degenerativ hjärnsjukdom med letal utgång och avsaknad av ett specifikt immunsvar. CJD drabbar oftast personer i sen medelålder även om något enstaka fall setts under 20-årsåldern. I England har t ex endast ett fall hos en person under 30 års ålder rapporterats mellan åren 1970 och 1989; i Frankrike två fall mellan 1968 och 1982 och i Japan ett fall (1975–1977). Under åren 1993–1995 observerades sammanlagt sju fall hos personer under 40 års ålder i det europeiska CJD-övervakningsprogrammet [6].

Sjukdomsförloppet är snabbt, vanligen mindre än ett år. Symtomen är demens och förlust av koordinationen.

Cirka 15 procent av fallen är familjära med ärftlig mutation i genen för

prionproteinet. Inte mindre än 17 olika mutationer är beskrivna. Familjära former debuterar vanligen vid tidigare ålder än sporadisk CJD, och inte sällan har fall av CJD förekommit tidigare i familjen.

Ett fall per miljon

CJD uppträder sporadiskt hos en person per miljon människor och är i mer än 80 procent av alla fall associerad med metionin-homozygoti i priongenens kodon 129. Det är därför möjligt att sporadisk CJD, förutom på exponering för smitta, också beror på priongenens molekylära byggnad och att den nämnda homozygotin underlättar smittan.

Iatrogena fall av CJD är väl kända. I sådana fall är både valin- och metionin-homozygoti överrepresenterade i förhållande till normalpopulationen. Smitta har då skett antingen direkt in i hjärnan vid olika kirurgiska ingrepp eller genom injektion av infekterat material. Så har t ex 62 fall av CJD setts efter tillförsel av tidigare använt tillväxthormon framställt från human hypofys (numera finns syntetiskt hormon), 20 fall efter transplantation av human dura mater och ett fall efter corneatransplantation.

En ny variant av CJD i England

En ökad övervakning av CJD pågår i England sedan 1990 för att kontrollera om antalet sjukdomsfall ökat efter exponering för BSE eller om vissa yrkesgrupper har högre frekvens av CJD än andra. Fyra fall har inträffat sedan dess bland bönder med nötkreatursbesättning i England. Dessa fyra hade dock ett typiskt CJD-förlopp [7].

I mars 1996 meddelade engelska regeringen att dess rådgivande expertgrupp för spongiform encefalopati hade identifierat ett tidigare okänt sjukdomsmönster hos en grupp om tio CJD-patienter som insjuknat mellan februari 1994 och oktober 1995. De tio [6–10] hade ingen känd gemensam riskfaktor. De hade insjuknat i yngre ålder (medelålder 27,5 år) än vad CJD-patienter vanligen gör (medelålder >60 år), och sjukdomsförloppet var något längre än för sedvanlig CJD.

Vid sjukdomsdebuten var de tio patienterna 16, 18, 19, 26, 28 (två), 29 (två), 31 och 39 år [6]. Fyra var män. Den yngsta patienten lever nästan två år efter debuten, liksom en 31-åring som nu varit sjuk i ett halvår.

Ändrad sjukdomsbild och neuropatologi

Vid sporadisk CJD debuterar sjukdomen vanligen med demens. Vid den nyobserverade varianten hade nio av de tio fallen beteenderubbningar och emotionella störningar som tidigaste klinisk-

ka symtom och hade remitterats till psykiatrisk undersökning. Ataxi och progressiv demens utvecklades, myoklonier och choreoatetos förekom hos sju respektive fyra patienter. Hos endast två fanns initialt minnessvårigheter. Ingen hade EEG-förändringar av den typ som oftast ses vid CJD.

Denna sjukdomsbild gjorde att endast två av de tio fallen ursprungligen klassades som CJD, och ett fall som trolig CJD medan de återstående sju inte uppfyllde kriterierna ens för möjlig CJD [6].

Den neuropatologiska undersökningen visade förändringar som avvek från övriga undersökta CJD-fall [6]. Det mest slående fyndet var en riklig förekomst av amyloida plack hos de undersökta fallen.

I de åtta fall där undersökning gjordes vid obduktion sågs en riklig spridning av plack i storhjärna och lillhjärna med en sparsammare förekomst i basala ganglier och thalamus. Många plack påminde om vad som setts vid kuru, men de var dessutom omgivna av en spongiform zon, vilket annars är ovanligt. Jämfört med 175 sporadiska, tolv iatrogena och sex familjära fall av CJD samt fyra fall av GSS sågs en tydlig ökning av mängden utfällt PrP i alla regioner av hjärnans grå substans [6].

Sekvensbestämning av PrP-genen har utförts. Den visade att metionin-homozygoti förelåg i kodon 129 av genen hos alla de åtta som undersökts [6].

Inga bevis för BSE-smitta

Man har inte kunnat leda i bevis att dessa fall orsakats av BSE-smitta, men har heller inte kunnat utesluta det [11]. Det är möjligt att man hittat det avvikande sjukdomsmönstret just på grund av den ökade övervakningen och att orsaken till sjukdomen varit en annan än överföring av BSE-smitta. För detta skulle den mycket okarakteristiska sjukdomsbilden och de få säkra anmälningarna till CJD-övervakningsprogrammet tala.

Det tar lång tid att få klarhet

Huruvida BSE har möjlighet att överskrida artbarriären och smitta människor är av fundamental betydelse. Ett steg mot klargörande tas eventuellt om bovin PrP^{sc} ges till transgena möss med human PrP-gen i ett försök att inducera produktion av humant PrP^{sc}.

BSE hos nötkreatur tycks vara orsakad av en prionstam med ovanligt stabila fenotypiska egenskaper även efter passage till andra djurarter [12]. Det är därför eventuellt möjligt att genom överföring av smitta från den nya CJD-varianten till möss se om samma egenskaper kan observeras även efter den

artsilda passagen i människa [7, 13]. I enlighet med tidigare diskussion om att prionerna behåller världens artspecifitet är det dock möjligt att den humanadapterade stammen behåller sin egen profil.

Att klargöra smittvägarna för ett eventuellt kausalt samband mellan BSE och den nya varianten av BSE är svårt i nuvarande läge och med nuvarande kunskap [13]. En ökad säkerhet om sambandet baserad på epidemiologiska fynd kommer att ta lång tid att nå [11].

Tänkbara smittvägar

En eventuell smitta till människa skulle vara aktuell huvudsakligen på oral väg. Medan smitta experimentellt kunnat överföras till flertalet djurarter genom injektion, har oral smitta visats mest till andra idisslare och t ex inte till gris eller höns.

Oralt överförd BSE-smitta till människa skulle kunna ha ägt rum fram till 1989 då förbud infördes i England mot human konsumtion av bovin hjärna och vissa andra organ. Inhalationssmitta skulle troligen vara möjlig vid inandning av damm från det smittbärande kött- och benmjölet vid t ex utfodring av kreatur. Smitta genom ögonen skulle också kunna tänkas ske och vara en direkt väg till hjärnan.

Diagnostiskt test under utveckling

Med de tidiga beteenderubningar och emotionella störningar som uppträder som symtom på den nya CJD-varianten kommer efterfrågan på diagnostik att drastiskt öka, särskilt som EEG och magnetresonansundersökning inte ger något diagnostiskt stöd [14]. Något immunsvär har inte kunnat påvisas vid de spongiforma encefalopatierna, och en eventuell diagnos måste därför baseras på andra parametrar än på påvisning av antikroppar. Ett diagnostiskt test är dock utlovat inom kort [15]. Det kommer att kunna användas på cerebrospinalvätska och baseras på påvisning av »indikatorprotein» (inte besläktat med PrP) som frigörs som svar på den skada den spongiforma sjukdomen orsakar [15]. Ingen redovisning har ännu skett i den vetenskapliga litteraturen.

Prionen – ett stabilt protein

De spongiforma encefalopatiernas smittämne är mycket stabilt. Sedvanliga steriliseringsprocedurer som kokning, behandling med ultraviolett ljus eller joniserande strålning är otillräckliga för avdödning av smittämnet. Inte heller alkohol, eter eller formaldehyd inaktiverar smittämnet helt.

Användning av engångsmateriel rekommenderas därför vid kirurgiska åtgärder och strikt skyddsutrustning vid obduktion.

Desinfektionsrekommendationer för den svenska sjukvården utges som regel av hygienläkarna [16, 17].

Litteratur

1. Prusiner SB. Prions. In: Field BN, Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. Vol 2. 3rd ed Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996: 2901-50.
2. Karlsson Y. Kan Sverige drabbas av »galna-ko-sjukan»? *Läkartidningen* 1990; 87: 2361-4.
3. Kocisko DA, Come JH, Priola SA, Chessbro B, Raymond GJ, Lansbury PT. Cell-free formation of protease-resistant prion protein. *Nature* 1994; 370: 471-4.
4. Gajdusek DC. Infectious amyloids: subacute spongiform encephalopathies as transmissible cerebral amyloidoses. In: Field BN, Knipe DM, Howley PM, eds. *Fields Virology*. Vol 2. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996: 2851-900.
5. Less beef, more brain. *Lancet* 1996; 347: 915.
6. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921-5.
7. Collinge J, Rossor M. A new variant of prion disease. *Lancet* 1996; 347: 916-7.
8. Britton TC, Al-Sarraj S, Shaw C, Campbell T, Collinge J. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a 16-year-old in the UK. *Lancet* 1995; 346: 1155.
9. Bateman D, Hilton D, Love S, Zeidler M, Beck J, Collinge J. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in an 18-year-old in the UK. *Lancet* 1995; 346: 1155-6.
10. Tabrizi SJ, Scaravilli F, Howard RS, Collinge J, Rossor MN. Creutzfeldt-Jakob disease in a young woman. *Lancet* 1996; 347: 945-8.
11. Gore SM. Bovine Creutzfeldt-Jakob disease. Failures of epidemiology must be remedied. *BMJ* 1996; 312: 791-3.
12. Bruce M, Chree A, McConnell I, Foster J, Pearson G, Frazer H. Transmission of bovine spongiform encephalopathy and scrapie to mice: strain variation and the species barrier. *Philosophical Transactions of the Royal Society Series B* 1994; 343: 405-11.
13. Collee JG. A dreadful challenge. *Lancet* 1996; 347: 917-8.
14. Brown P. Bovine spongiform encephalopathy and Creutzfeldt-Jakob disease. *BMJ* 1996; 312: 790-1.
15. Cohen P, Kleiner K. Mad cow test could avert slaughter. *New Scientist* 1996; 150 (6 april): 4.
16. Geertsma RE, van Asten JAAM. Sterilisation of prions. *Zentr Steril* 1995; 3: 385-94.
17. Grandien M. Prioner – orsak till dödlig hjärnsjukdom hos människa och djur. *Smittskydd* 1996; nr 4: 31-3. Stockholm: Smittskyddsinstitutet, 1996.