

# CREUTZFELDT–JAKOB-PATIENTER FINGRANSKAS

Hittills 122 fall upptäckta i Sverige

Creutzfeldt–Jakobs sjukdom, internationellt förkortat CJD, är en av de allvarligaste men också en av de mest sällsynta neurologiska sjukdomarna. CJD har under det senaste decenniet blivit mycket omskriven. Den tillhör en grupp av sjukdomar som man brukar kalla för prionsjukdomar, eller »transmissibla spongiform encephalopathy» (TSE). Sjukdomarna karakteriseras av en likartad neuropatologisk bild liksom av en ganska likartad klinisk symtomatologi.

Vad som kommit att aktualisera sjukdomsgruppen är för det första att man med säkerhet visat att en viktig del i patofysiologin är en förändring av tertiärstrukturen hos ett i nervcellerna förekommande synapsprotein, prion [1].

Det normala proteinet, som snabbt omsätts som de flesta av kroppens proteiner, förlorar egenskapen att kunna brytas ned av proteaser. Massor av protein ansamlas i stället i nervcellerna, där det lämnar spår i form av vakuoler och senare, när nervcellerna dött, som hålrum i vävnaden och som plack med amyloidfärgningsegenskaper.

## Överförbara från djur till människa

En annan viktig iakttagelse är att man nu visat att samtliga av dessa sjukdomar är överförbara till försöksdjur [2] genom inokulation av vävnad innehållande det sjukligt förändrade prionprotein. Under vissa omständigheter kan också ett överförande av sjukdomen ske via födan. Här har en lång rad indicier framkommit (en tidskorrelation med ett decenniums förskjutning, en annan åldersfördelning, en delvis annorlunda symtomatologi och neuropatologi samt vissa karakteristika i prionproteinets struktur [3, 4]) talande för att en ny va-

riant av CJD skulle kunna uppkomma hos människor som ätit produkter som kommit från djur lidande av den hos nötkreatur förekommande formen av TSE, »bovine spongiform encephalopathy» (BSE), den så kallade galenkosjukan.

## Svår diagnostik

Som framgår av artikeln i detta nummer av Läkartidningen är det inte alltid lätt att ställa diagnosen CJD. För att nå en enhetlig bedömning har därför WHO fastslagit vissa diagnostiska kriterier. Man talar sålunda om en »definitiv» diagnos, en »sannolik» diagnos och en »möjlig» diagnos. För att den definitiva diagnosen CJD skall kunna ställas krävs en neuropatologisk undersökning av hjärnan efter döden. För att diagnosen »möjlig» CJD skall ställas krävs dels att patienten har kardinalsymtomet progressiv demens, dels minst två av något av de följande fyra kliniska symptomkomplexen:

1. myoklonus; 2. visuella eller cerebellära störningar; 3. pyramidbane- eller extrapyramidala dysfunktioner; 4. akinetisk mutism.

Ovanstående fyra symptomgrupper kan synas grovt tillyxade och lite ologiskt sammansatta. Tanken är emellertid att man på så sätt skall fånga in det förhållande att grundsjukdomen drabbar grå substans i såväl cortex cerebri som de basala ganglierna, hjärnstammen och lillhjärnan.

För diagnosen »sannolik» CJD krävs också att patienten har typiska EEG-förändringar. Sådana förändringar förekommer emellertid endast hos ungefär tre fjärdedelar av patienterna med en neuropatologisk »definitiv» diagnos. Till en del beror dock detta på att EEG har tagits i ett tidigt skede av sjukdomen när förändringarna i hjärnbarken inte varit så uttalade. Ospezifika förändringar ser man emellertid ofta, och även i uttalade fall kan EEG vara normalt.

## Symtombilden ofta okarakteristisk

Symtombilden är initialt många gånger ganska okarakteristisk. Den genomgång av de senaste tolv årens

svenska CJD-patienter som skett [opubl data] visar klart att diagnosen CJD sällan ställs i början av sjukhistorien, även om patienten skulle råka hamna hos en mycket erfaren neurolog. Det är först det ofta utomordentligt snabba sjukdomsförloppet, där flertalet patienter avlider inom några få månader, som gör att man börjar misstänka vad det är fråga om.

Vid sidan av typiska demenssymtom är oro, ångest, aggressivitet, sensitivitet och hallucinationer inte alls ovanliga. Klart kortikala symtom – som afasi, apraxi, akalkyli och agrafi – hör till symtombilden. Sväljningssvårigheter är vanliga och myoklonier ett karakteristiskt men inte patognomont symtom i tre fjärdedelar av fallen. Myoklonierna utlöses ofta av yttre stimuli som ljud och vändningar av patienten.

## Laboratoriemetoder till föga hjälp

Tyvärr har man föga hjälp av laboratoriemetoder. Många, framför allt likvorkemiska, analyser har använts. Någon gång får man förhöjda värden av neuronspecifika ämnen, värden som dock också en rad andra sjukdomstillstånd kan ge. Bildframställande tekniker, som datortomografi och magnetotomografi, visar inget specifikt men är viktiga från differentialdiagnostisk synpunkt. Man bör dock tänka på att patienten mycket väl också kan ha en annan sjukdom, t ex upprepade vaskulära incidenter.

Hjärnbiopsi utförs i många länder. Enligt min uppfattning bör denna teknik emellertid icke utnyttjas av följande skäl. För det första kan en säkerställd diagnos i varje fall ej för närvarande leda till någon behandling. För det andra ger ingreppet alltid en ytterligare hjärnskada. För det tredje kan man mycket väl hamna i en region av hjärnan som ännu inte uppvisar några förändringar. För det fjärde blir instrumentariet nedsmittat, med risk för att sjukdomen överförs till en annan patient.

Med hänsyn till risken för att sjukdomen skulle kunna uppkomma hos människa genom smitta från födoämnen är ►

## Författare

P O LUNDBERG

professor emeritus, neurologiska kliniken, Akademiska sjukhuset, Uppsala.

**ANNONS**

det dock alltid angeläget att säkerställa diagnosen, även om patienten själv inte skulle bli hjälpt av detta. En neuropatologisk undersökning av hjärnan bör därför alltid ske i dessa fall. Förr tvekade man till och med inför obduktion på grund av risken för smitta. Såvitt man vet har det dock inte hittills inträffat något sjukdomsfall där CJD överförts från en avliden patient till neuropatolog eller obduktionstekniker.

### Ny variant av CJD

Med stöd av och på uppmaning av såväl WHO som EU pågår över hela Europa en uppföljning av patienter med CJD och möjliga varianter av densamma. I vissa länder, bl a England, har man hunnit långt i denna uppföljning. Det är på så sätt man har upptäckt att det finns en form av sjukdomen med en något annorlunda klinisk symtombild och, framför allt, med en annorlunda neuropatologisk bild. Denna nya form kallas för »new variant CJD» (nvCJD).

Hittills finns 26 sådana fall kända i England och ett i Frankrike. Flertalet patienter är unga eller relativt unga (15–51 år), till skillnad från de vanliga CJD-patienterna som brukar insjukna först efter 60 års ålder. Medeldurationen anges vara längre än för de vanliga CJD-fallen [5, 6]. EEG uppges vara atypiskt eller normalt [5]. De symtom som beskrivits som karakteristiska för nvCJD förekommer emellertid ofta också hos sporadiska CJD-patienter. Såvitt jag kan förstå kan man misstänka men aldrig ställa diagnosen nvCJD på enbart den kliniska bilden. Neuropato-

logisk undersökning är sålunda alltid nödvändig.

På grundval av iakttagelsen av tio fall med den varianten bilden av CJD (nvCJD) drog engelska experter [3] och myndigheter i mars 1996 slutsatsen att man inte hade någon bättre förklaring än att dessa fall orsakats av att individen i fråga ätit produkter från BSE-smittade nötkreatur. I en färsk artikel drar emellertid samma forskargrupp [7], efter en omfattande genomgång av CJD-fallen i UK sedan 1970, slutsatsen att »The observation of a group of comparatively young patients with CJD characterised by unusual neuropathological features during 1994–1996 remains unexplained».

### Svenska fall granskas

I Sverige har samtliga fall med sjukdomen CJD, enligt dödsbevis/dödsorsaksintyg och neuropatologiska diagnosregister, genomgått för åren 1985–1996, sålunda tolv år. Den kliniska bedömningen håller på att sammanställas och kommer att senare utförligt publiceras. Flertalet fall, men långt ifrån alla, har undersökts av neuropatolog, en rad fall håller för närvarande på att eftergranskas. Några definitiva siffror för Sveriges del kan därför för dagen inte ges. Det rör sig dock om 122 fall med diagnosen möjlig, sannolik eller definitiv CJD, vilket motsvarar 1,1–1,2 fall/miljon invånare per år i Sverige. Siffrorna stämmer väl med en stor genomgång av dödsbevisen i USA genomförd av Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia.

Endast en CJD-patient under 40 år vid insjuknandet har hittills påträffats i Sverige sedan 1960. Denna person insjuknade redan 1983, dvs före »BSE-perioden».

### Alla fall bör anmälas!

I samarbete mellan Socialstyrelsens smittskyddsmyndighet och Smittskyddsinstitutet samt landets neurologer och neuropatologer söker vi från och med 1997 aktivt upp alla nya fall för att få en så noggrann klinisk undersökning som möjligt, för att intervjua de anhöriga angående möjliga riskfaktorer och för att arbeta för att obduktion skall ske i samtliga fall.

Naturligtvis är denna undersökning helt beroende av välvilliga kollegers medverkan. Förslag har inlämnats till regeringen att sjukdomen skall göras anmälningspliktig på samma sätt som redan är fallet i en rad andra europeiska länder.

### Referenser

1. Prusiner SB. The prion diseases. *Sci Am* 1995; January: 30-7.
2. Gajdusek DC, Gibbs CJ, Alpers M. Experimental transmission of a kuru-like syndrome in chimpanzees. *Nature* 1966; 209: 794-6.
3. 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.
4. Collinge J, Sidle KCL, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of »new variant» CJD. *Nature* 1996; 383: 685-90.
5. Zeidler M, Stewart GE, Barraclough CR, Bateman DE, Bates D, Burn DJ et al. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: neurological features and diagnostic tests. *Lancet* 1997; 350: 903-7.
6. Zeidler M, Johnstone EC, Bamber RWK, Dickens CM, Fisher CJ, Francis AF et al. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: psychiatric features. *Lancet* 1997; 350: 908-10.
7. Cousens SN, Zeidler M, Esmonde TF, de Silva R, Wilesmith JW, Smith PG et al. Sporadic CJD in the UK: analysis of epidemiological surveillance data for 1970–96. *BMJ* 1997; 315: 389-95.

*Se även artikeln på sidan 3857 i detta nummer.*

### Översikt eller medicinsk kommentar?

Många av Läkartidningens läsare följer utvecklingen inom olika områden i internationella specialtidningar och böcker. Om nya rön är av så stor betydelse att stora läkargrupper i Sverige borde informeras om dem kanske en medicinsk kommentar eller kort översikt i Läkartidningen är motive-rad.

Redaktionen sätter stort värde på artiklar där flera aktuella arbeten jämförs och sammanfattas så att kliniskt viktiga slutsatser kan dras, likaså på översikter som speglar spännande utveckling inom en specialitet eller ett ämnesområde.

Skriv eller ring gärna innan du skriver en artikel av denna typ!