

Nová varianta CJD (Variant Creutzfeldt-Jakob disease)

Collinge J.
Lancet, Vol. 354, 1999, č. 9175, s. 317-323
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Plesník

Souhrn

Je zřejmé, že prion vyvolávající u dobytčat bovinní spongiformní encefalopatii (BSE), je infekční i pro lidi. Vznikla nová prionová nákaza lidí v podobě varianty Creutzfeldt-Jakobovy nemoci (vCJD). Studie inkubační doby v předchozích epidemiích prionových nemocí lidí a významu mezidruhových bariér pro omezení šíření nákazy naznačují, že prvé případy vCJD mohly být exponovány již v preklinické fázi epizoozie BSE. Proto je nutné očekávat, že se po expozici v pozdější fázi epizoozie může objevit v příštích desetiletích mnoho dalších případů vCJD. Protože se neví, kolik lidí je nyní v inkubaci vCJD, vznikly obavy, že se priony mohou přenášet také iatrogeně při krevní transfuzi nebo darováním tkání. Protože rutinní sterilizace je nezničí, mohou se priony přenášet také kontaminovanými chirurgickými nástroji. Velikost tohoto rizika není známá. I když lze vCJD diagnostikovat ještě za živa vyšetřením tkáně madlí, potřebujeme specifický serologický test, abychom mohli odhadnout, případně i zvládnout toto ohrožení veřejného zdraví. Teoretická možnost přenosu prionů BSE na jiné živočichy a dalšího ohrožení lidstva není dnes vyloučena.

Přenosné (trasmisivní) spongiformní encefalopatie (TSE), tzv prionové nemoci, jsou skupinou neurodenegerativních nemocí lidí i zvířat, přitahující velkou pozornost veřejnosti. Unikátní biologie těchto dříve záhadných onemocnění mozku, je předmětem letitého a intenzivního výzkumu i sporů. Avšak vznik a rychlý vývoj nové epizoozie, vyvolané prionem BSE, potvrdil obavy z přenosu na lidi a jejich vážného ohrožení, přes dříve nebývalé politické i ekonomické překážky.

Mezi tradiční prionová onemocnění lidí patří CJD, Gerstmann-Sträussler-Scheinkerova nemoc (GSSD) a kuru. Mohou být sporadická, získaná nebo vrozená. K získaným patří iatrogení CJD, či kuru následkem kanibalismu. Epidemiologické studie neprokázaly souvislost mezi skrejpí u ovcí a CJD u lidí. Sporadické případy CJD náhodně vznikají všude s incidencí 1 případ za rok. Asi 15% lidských prionových onemocnění je vrozených. Až dosud vždy byly u nich zjištěny kódové mutace genu pro prionový protein (PRNP), kterých je už známo více než 20. Vrozené prionové nemoci lze odhalit analýzou PRPN. Takto se prokázalo širší spektrum prionových nemocí lidí, zahrnujících řadu atypických demencí a smrtelné dědičné nespavosti. Tyto mutace PRPN však chybí u sporadických a získaných prionových nemocí. Klíčovým markerem genetické vnímavosti k získaným či sporadickým prionovým nemocem je

polymorfismus kodonu 129 obvyklého prionového proteinu (PrP). Na něj se může vázat metionin nebo valin. Polymorfismus bývá častější u homozygotů.

- 2 -

Prionová nemoc lidí i zvířat souvisí s hromaděním abnormální, proteáze odolné isoformy hostitelem produkovaného glykoproteinu, známého jako prionový protein (PrP). Podle "proteinové hypotézy" je abnormální izoforma PrP hlavní a snad jedinou příčinou vzniku přenosného agens či prionu. Předpokládá se, že působí jako vzor k přeměně normálního PrP v jeho izoformu. Předpokládá se, že na propagaci prionů se podílí molekulární mechanismus.

Existence různých kmenů či izolátů prionů s odlišnými biologickými vlastnostmi je však v rozporu s proteinovou hypotézou replikace proteinů. Jednotlivé kmeny prionů se zřetelně od sebe liší rozdíly biochemických reakcí. Molekulární typizace kmenů, opírající se o tyto reakce, vedla k identifikaci čtyř hlavních typů CJD: případy sporadické a iatrogenní CJD vyvolávají isoformy PrP typů 1-3, kdežto všechny případy vCJD vyvolává isoforma odlišného PrP typu 4.

Tato biologická zvláštnost propagace prionů je příčinou potíží při studiu a hledání časných diagnostických známek prionových nemocí. Vysoce citlivé a specifické diagnostické metody, založené na průkazu nukleových kyselin, nejsou zde použitelné, neboť se zdá, že původce neobsahuje významnější podíl NK. Také chybění protilátkové odpovědi, asi následkem imunotolerance vůči vlastním proteinům, brání ve využití serologických metod. Popis a klasifikace prionových nemocí byla dosud založena na popisu patologických nálezů a na pokusech s laboratorními zvířaty. Oba přístupy jsou však použitelné až v konečném stádiu nemoci, mající navíc dlouhou inkubaci. Proto velkým pokrokem bylo poznání molekulární podstaty prionových nemocí a jejich patogeneze.

Položme si nyní některé základní otázky. Jsou priony BSE infekční pro člověka a dochází k takové infekci? Odpovíme-li souhlasně, musíme také hledat odpověď na dvě životně důležité podotázky: kolik případů u lidí vznikne a kdy následkem alimentární, pracovní a iatrogenní expozice v minulosti? A také: jsou ještě i nyní nějaké zbývající možnosti expozice smrtelné dávce původce BSE, nebo jeho opakovaným dávkám s kumulativním účinkem následkem kontaktu s dobyt看kem, s jinými zvířaty, či s lidmi?

Infikuje původce BSE také člověka ?

Vznik BSE u krav v Anglii roku 1986 se běžně přičítá přenosu původce skrejpí od ovcí. Skrejpí je u ovcí v Anglii a v řadě dalších států častou infekcí. K přenosu na krávy došlo krmivou, vyráběnou z recyklovaných mršín uhynulých ovcí. Tvrdí se, že současný vznik četných ohnisek BSE svědčí pro široce rozšířené agens, pro něž je přijatelným kandidátem jen skrejpí. Pozdější studium vlastností kmenů prionů vyvolávajících BSE, však prokázalo rozdíly od prionů získaných z ovcí majících skrejpí. Kmen podobný prionu BSE

nebyl mezi ovce prokázán, což by znamenalo, že pokud skutečně pochází od ovcí, musí být mezi nimi vzácný. Také pokusná intracerebrální inokulace krav americkým prionem skrejpi vyvolala onemocnění odlišné od BSE. Zdá se nepravděpodobné, že by sporadická forma prionové nemoci postihovala jen lidi. Je možné tvrdit, že nešťastná recyklace mršín sporadických případů BSE vyvolala epizootii, neboť k výrobě krmiv pro dobytek byly užívány také uhynulé krávy.

- 3 -

Předpoklad, že BSE vznikla ze skrejpi ovcí vedl k dalšímu dohadu, že BSE může představovat malé, pokud vůbec nějaké, ohrožení lidstva. Ale bez ohledu na to, zda BSE pochází ze skrejpi ovcí, je od roku 1990 patrný vznik nových spongiformních encefalopatií mezi domácími a v zajetí chovanými divokými zvířaty. To je známkou mnohem širšího okruhu možných hostitelů původce BSE. Potvrdilo se podezření, že kočičí spongiformní encefalopatie je příbuzná BSE. Nelze experimentálně prokázat, zda člověk se stal hostitelem BSE. Ale u řady druhů zvířat se po rozšíření BSE objevily dříve neznámé spongiformní encefalopatie (např. u sudokopytníka kudu, různých antilop, bisona, u šelem jako levharta, ocelota, pumy, ale i kočky domácí). U některých již bylo prokázáno, že je vyvolává prion podobný prionu BSE, u ostatních je to vysoce pravděpodobné.

Nové lidské onemocnění - varianta CJD- byla v Anglii rozpoznána roku 1996 a naznačila nástup nového původce CJD. Epidemiologické studie svědčí o souvislosti s BSE. Jsou přesvědčivě doloženy molekulární typizací izolátů prionů a později experimenty s jejich přenosem na konvenční a transgenní myši. Tak bylo potvrzeno, že vCJF a BSE krav vyvolává tentýž kmen prionu.

Velikost epidemie mezi lidmi

K významným faktorům, rozhodujícím o pravděpodobnosti přenosu BSE na člověka, patří infekční dávka, cesta přenosu, genetická vnímavost a účinnost mezidruhově bariéry mezi krávou a člověkem. Bariéra se asi liší v závislosti na genotypu PRPN exponované osoby. Mění se také v závislosti na typu kmene prionu, ač se předpokládá, že BSE vyvolává jediný kmen. Dosud však bylo z více než 1700 nasbíraných mozků nemocných krav otypováno jen devět kmenů prionů a nelze vyloučit existenci jiných kmenů BSE.

Statistické modely, zabývající se předpovědí epidemie CJD, jsou zatíženy velkou nejistotou. S přihlédnutím k velkému rozpětí inkubace vCJD u lidí bývá velikost epidemie odhadována od méně než 100 až po několik milionů případů. Přes toto obrovské rozpětí odhadů někteří odborníci soudí na základě nových případů vCJD od března 1996, že riziko epidemie je reálné. Zdá se, že průměrná inkubace BSE u lidí je okolo 30 let, počínaje 10 lety a konče dobou delší než je lidský život. Je tedy třeba značné opatrnosti při vyhlásování optimistických tvrzení o velikosti epidemie jen na základě údajů z prvních třech let po rozpoznání vCJD.

Prvé studie molekulární podstaty druhové bariéry naznačovaly, že jde hlavně o mezidruhově rozdíly primární struktury PrP. Termín "druhově bariéra" by však měl být podle nových poznatků nahrazen termíny "druhově-kmenová",

nebo "přenosová" bariéra. Sekvence aminokyselin v PrP a typ kmene ovlivňují trojrozměrnou strukturu glykosylovaného prionového proteinu, což asi dále ovlivňuje intenzitu interakce mezi proteiny a propagaci prionů. Pravděpodobně se na druhové bariéře účastní i další, dosud neznámé faktory.

Druhovou bariéru mezi dobytčím BSE a lidmi nelze přímo měřit. Lze ji však modelovat na transgeních myškách s lidským PrP. Po čelendži lidskými priony tyto myšky produkují isoformu lidského PrP. Výsledkem řady pokusů je zjištění, že BSE infikuje jen osoby s geny prionového proteinu mající homozygotní genotyp s metioninem na 129 kodonu.

- 4 -

Epidemiologie varianty vCJD

Kdy a jak došlo k expozici BSE u současných případů vCJD se neví. Nevíme ani zda k infekci došlo po expozici velké infekční dávce, nebo zda jde o kumulaci menších dávek, rizika, či obojí při malé expozici BSE, trvající možná řadu let. O kumulační dávce prionových nemocí existuje jen málo pokusně doložených údajů

Jeden z pacientů s prokázanou vCJD byl však od r. 1985 přísným vegetariánem. Ač je možné, že byl skrytě exponován prionům BSE při zpracování potravin, nebo léky, léčivy, kosmetickými přípravky, je přijatelnější, že k expozici u něj došlo před rozpoznáním epizoozie BSE.

Odhaduje se, že do potravinového řetězce se dostalo před poznáním prvního případu BSE v r. 1986 asi 50. 000 BSE infikovaných krav. Teprve r. 1989 byl vydán zákaz používání některých vnitřností krav k lidskému konzumu. Prvé případy vCJD představují onemocnění s nejkratší inkubací po expozici, ještě před zjištěním epizoozie BSE. Lze logicky odvodit, že se musí objevit mnohem více nemocných následkem mnohem intenzivnější expozice při následné epizoozii BSE.

Nejvyšší expozice BSE u anglické populace byla asi v letech 1989-90, než byl vydán zákaz konzumace vybraných kravských vnitřností a dokud stále strmě stoupala incidence BSE mezi kravami. Riziko BSE pro obyvatele však není dáno jen velikostí epizoozie a dobou, kdy byla nařízena protiepidemická opatření. Jejich dopad závisí také na tom, v jaké míře byly vysoce rizikové tkáně, zvláště mozky, užívány k přípravě lidských jídel v době před vydáním zákazu. Většina tohoto materiálu byla nejspíš zpracována do krmiv pro zvířata. Krátká inkubace vCJD by mohla odpovídat nižší mezidruhové bariéře. To by však znamenalo rozsáhlejší epidemii při uvažované expozici obyvatel.

Jinou významnou okolností je, že nikdo z dosud postižených vCJD nemá ani neobvyklou stravovací anamnézu, ani pracovní riziko BSE. Přenos prionových nemocí silně závisí na dávce. Inokulace materiálu vede u laboratorních zvířat mnohem častěji k přenosu nákazy než jeho orální aplikace. Je-li tedy BSE pro lidi málo patogení a vznikne-li jen malá epidemie, je možné říci, že u těch několika osob, které onemocněly vCJD, došlo k inokulaci materiálu infikovaného BSE při poranění (např. u dělníků na jatkách), nebo k neobvyklé konzumaci nervových, či lymfatických tkání krav s BSE. Nebude-li nic takového v anamnéze pacientů, je možné, že jsou to osoby vysoce vnímavé k BSE. Bezvýznamná anamnéza možné expozice BSE u současně nemocných osob

naznačuje, že individuální vnímavost může být důležitější než velikost expozice.

Vnímavost může být dána geneticky, nebo může souviset s některým, či s několika kofaktory. Všichni dosud vyšetření pacienti s vCDJ mají mutaci genu prionového proteinu: na kodonu 129 je metionin. Také vyšetřené nemocné krávy mají metionin v odpovídajícím bovinním kodonu. Tento genotyp má asi 38% běžné bělošské populace. Možnými kofaktory, usnadňujícími vznik alimentární infekce, mohou být slizniční léze v ústech, na madlích a gastrointestinální infekce. U ovcí bylo zjištěno, že přítomnost hlíst ve střevech je predisponuje ke skrejpí. U přirozené infekce ovcí prionem skrejpí i u experimentální infekce hlodavců bylo prokázáno, že prvotní replikace prionů probíhá v lymforetikulárním systému a ke vniknutí do nervové tkáně dochází mnohem později.

- 5 -

U krav lze infekciozitu BSE prvně prokázat v distálním ileu zhruba po 6 měsících od expozice. To odpovídá infekci Peyerových plaků. Isoforma PrP je detekovatelná v tkáni lymforetikulárního systému (RES) všech dosud vyšetřených pacientů s vCJD. Je to velký rozdíl proti jiným formám CJD. Kofaktory mohou být příčinou zvláštní věkové distribuce vCJD: u dětí lze očekávat častější infekce aktivující RES, což usnadňuje jak pronikání, tak replikaci prionů BSE. Naopak imunosuprese může chránit před prionovým onemocněním.

Až dosud nenašli epidemiologové žádný jiný rizikový faktor životního prostředí pro vznik vCJD než pobyt v Anglii. Stanovení potravin, které by mohly obsahovat vysokou koncentraci prionů BSE a vyvolávat vCJD, je obtížné proto, že chybí poznatky o výskytu BSE-infikovaných tkání v potravinách a také proto, že je mimořádně těžké získat přesné a podrobné údaje o stravovacích návycích za řadu předchozích let od kohokoliv, natož od pacientů s rozvíjející se demencí. Byly vyřčeny jakési hypotézy, na příklad o prožití specifických infekcí, vedoucích k aktivaci RES v madlích a střevě s velkou leukocytózou a o prožití střevních onemocnění, zvyšujících propustnost stěny střevní pro priony, v době maximální expozice populace epizoozii BSE.

Studie přenosu BSE na transgenních myškách, exprimujících lidský proteinový protein s valinem na kodonu 129, naznačují, že u lidí-homozygotů s genem PRNP, majících na kodonu 129 valin, se může objevit odlišný klinický obraz než je stávající vCJD. Zatím však nic takového nebylo zjištěno.

Další možnosti přenosu BSE a variant CJD

Podstatné zpřísnění opatření k omezení alimentární expozice prionům BSE v březnu 1996, zvláště pak "pravidlo 30 měsíců", znamenající, že k lidské konzumaci lze užívat jen zvířata mladší než 30 měsíců, spolu s celkovým poklesem epizoozie BSE v Anglii, mělo zajistit, aby ve srovnání s dřívější expozicí došlo k její minimalizaci. Je však stále aspoň teoreticky možné, že došlo k přenosu BSE kontaminovanými krmivy na jiná hospodářská zvířata. Obavy vyvolává možnost přenosu BSE na ovce a případný vznik enzoozie mezi nimi. BSE je u ovcí klinicky neodlišitelná od

skrejpí a lze ji rozpoznat jen typizací kmene prionu. Molekulární typizace ovčích kmenů, která se nejprve jevila jako dostupná metoda k rychlému vyšetření tisíců případů, však nebyla dosud ověřena na větším souboru vzorků.

Jinou teoretickou možností je, že subklinicky infikované krávy jsou nakažlivé a může docházet k přenosu BSE na jiná zvířata. To by bylo možné ověřit vyšetřováním mozkové tkáně jatečných zvířat, nebo starých zvířat, na přítomnost isoformy prionového proteinu.

Objevily se obavy, že krev a krevní produkty od dárců v inkubaci vCJD mohou vést k jejímu iatrogenímu přenosu. Zprávy o nakažlivosti krve pacientů s klasickou CJD jsou ojedinělé a nepřilíš důvěryhodné. Nakažlivost krve nemocných vCJD není známa. Isoforma prionového proteinu je však u těchto pacientů nalézána pravidelně v RES a jejich lymfocyty exprimují významné množství tohoto proteinu. V Anglii přistoupili na rutinní snižování počtu bílých krvinek v odebrané plné krvi, což je postup užívaný i v jiných zemích (z jiných zdravotních důvodů) a k opatřování plasmy pro výrobu produktů z plasmy ze zdrojů mimo Anglii.

- 6 -

Další možnou cestu přenosu vCJD představují kontaminované chirurgické nástroje. Bylo referováno o iatrogenním přenosu klasické CJD neurochirurgickými nástroji. Normální sterilizační postupy zřejmě priony zcela neinaktivují. Byť jsou všechny chirurgické nástroje užívané u pacientů se susp. CJD vyčleněny a nesmí jich užít před nepochybným průkazem mimoprionové etiologie nemoci, rozsáhlé postižení RES, existující nejspíše již od časného preklinického stádia, představuje možnost kontaminace nástrojů, především těch, které přichází do styku s tkáněmi RES. Zejména se to týká běžně prováděných tonsilektomií, apendektomií, odběru vzorků mízních uzlin a bioptického vyšetřování GIT.

Zatím nelze určit velikost rizika přenosu prionu vCJD krví, krevními produkty, nebo chirurgickými nástroji. Je třeba rozhodnout zda a v jaké míře zasáhnout ke snížení rizika iatrogenního přenosu, nakolik taková mimořádná opatření budou nákladná a zda nepovedou ke vzniku jiných rizik. Takové rozhodnutí je politickým problémem. Variantu CJD lze jednoznačně diagnostikovat při odpovídajícím klinickém obrazu biopsií madlí. Isoforma PrP je asi přítomna v tonsilách a jiných tkáních RES již v časném stádiu infekce. Odhad prevalence preklinických případů vCJD je tedy možný anonymním vyšetřováním vzorků odebraných při rutinně prováděné tonsilektomii nebo apendektomii. Několik takových studií již bylo zahájeno. Mimořádně užitečný by nepochybně byl k průkazu preklinického stádia vCJD specifický a citlivý serologický test. Současné testy k průkazu isoformy PrP v krvi jsou málo citlivé. Protilátky proti prionovému proteinu neodliší jeho normální podobu od isoformy, proto je nutné vzorek nejprve opracovat proteázou. Rezistence vůči proteáze je však nespolehlivým ukazatelem infekciozity: některé priony mohou být méně rezistentní než jiné. U některých prionových nemocí je jen malé množství isoformy PrP, nebo ji nelze prokázat. Specifické protilátky proti isoformě by mohly představovat cestu k citlivějším metodám.

Jinou možností je in-vitro amplifikace isoformy PrP. Citlivé diagnostické metody jsou nutné nejen k velkým

studiím prevalence preklinických stadií vCJD a k vyloučení krve a jiných biologických materiálů z dárcovství, ale i k uklidnění vyděšených osob. Počátečními příznaky vCJD jsou neurčitě změny periferní citlivosti, deprese a úzkost. Hrozící epidemie vCJD může mnohé lidi s podobnými potížemi vést k vyhledání lékařské pomoci a k žádosti o vyloučení začínajícího onemocnění vCJD.

68 citací, kopie ve složce BSE v knihovně epid. odd. KHS Ostrava

Poznámka překladatele:

Některým čtenářům se bude téma BSE už zdát obehnaným a pro nás bezcenným. Je však třeba si uvědomit historické počátky HIV a AIDS, mající řadu paralel s BSE. Obě infekce vyvolávají nová, dříve neznámá agens, obě mají dlouhou inkubaci a končí smrtí, jejich diagnostika v počátcích epidemie je obtížná, stejně jako léčba. Původci jsou variabilní, rezistentní na léky (HIV), nebo na dezinfekci a sterilizaci (priony). U obou má významnou úlohu přenos inokulací infekčního materiálu, ale mohou se přenášet i jiným způsobem (pohlavním stykem-HIV, alimentárně-BSE). Zatím co AIDS považují moralisté za "bič Boží" na hříšníky, u vCJD jsou postiženi prakticky "nevinní lidé". A to je asi jeden z nejnápadnějších rozdílů mezi HIV/AIDS a BSE/vCJD.