

MeB – Pagine Elettroniche

Volume II

Marzo 1999

numero 3

IL PUNTO SU

La malattia di Creutzfeldt-Jakob e le sue varianti (compresa la "mucca pazza")

Fino a 30 anni fa la malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) era una forma oscura di demenza, conosciuta solo da pochi. Oggi è un nome conosciuto da tutti, usato per indicare la più importante delle encefalopatie spongiformi trasmissibili, cioè le malattie da prioni e delle sue varianti.

Le malattie da prioni comprendono ormai un elevato numero di malattie sia degli animali che dell'uomo (Vedi tabella n.1). Tutte hanno un lunghissimo periodo d'incubazione, misurabile in mesi o anni e tutte sono caratterizzate da un periodo di

gravità crescente, che porta a morte in qualche mese. In nessuna di esse è evocato un processo immune e tutte sono caratterizzate dalla comparsa di un processo patologico non infiammatorio, limitato al sistema nervoso centrale (SNC). La sola macromolecola associata all'infezione è una sialoglicoproteina isoforme, chiamata **proteina prione** (PrP). Questi agenti trasmissibili sembrano avere a comune i meccanismi della patogenesi e probabilmente una comune origine. Anche se esistono barriere di specie contro la diffusione delle encefalopatie spongiformi trasmissibili, queste barriere sono più impenetrabili per alcune specie che per altre. In tutte le specie colpite la infettività è risultata maggiore nel tessuto cerebrale, anche se è presente in alcuni tessuti periferici; tutti i liquidi corporei non mostrano infettività, eccetto il liquido cerebrospinale.

Ospite	Malattie
Malattie animali	Scrapie (pecore e capre) Encefalopatia trasmissibile del visone Malattia debilitante del cervo e dell'alce Encefalopatia spongiforme bovina Encefalopatia spongiforme trasmissibile di altri ruminanti domestici e selvaggi Encefalopatia spongiforme dei felini (gatto domestico, puma, ocelot e altri)
Malattie umane	Kuru Malattia di Creutzfeldt-Jakob sporadica Malattia di Creutzfeldt-Jakob familiare Malattia di Gerstmann-Straussler-Scheinker Insonnia familiare fatale Nuova variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob

I PRIONI

Sia da esperienze nell'uomo che negli animali è risultato che i prioni sono resistenti al trattamento che inattiva l'acido nucleico e i virus (alcol, formalina, radiazioni ionizzanti, proteasi e nucleasi), mentre sono inattivati dal trattamento che distruggono le proteine, come l'autoclave, il fenolo, i detergenti e i limiti estremi del pH. Il prione (PrPsen) è, come si è visto, una proteina isoforme, presente anche nelle cellule normali, proteasi-sensibile, mentre il prione associato alla malattia è proteasi-resistente (PrPres): nei processi patologici il PrPsen ha subito una modificazione conformazionale a PrPres. Questi prioni proteasi-resistenti si accumulano nelle cellule del SNC, ne alterano la funzione e portano alla vacuolizzazione e alla morte.

E' stato accertato che mutazioni nel gene che codifica il PrP porta alla proteasi-resistenza e quindi alle modificazioni spongiformi. Animali che mancano del gene PrP non si infettano con lo scrapie, un'osservazione che mostra con sicurezza che il PrPres è necessario per l'insorgere della malattia.

Nell'agnello l'infezione, intorno all'anno di età, si ritrova nel tessuto linfatico e nell'intestino, suggerendo in tal modo la via alimentare di trasmissione. A due anni il cervello è già infetto: in questa sede l'infezione aumenta lentamente fino alla comparsa nell'anno successivo delle caratteristiche modificazioni spongiformi, mentre si manifesta la malattia clinica. Probabilmente sono possibili molte vie d'invasione del

sistema nervoso, da quella lungo i nervi, a quella attraverso il tessuto linfatico fino a quella dei linfociti B differenziati.

LA MALATTIA DI CREUTZFELDT-JAKOB SPORADICA

La MCJ sporadica, rappresenta la forma classica del quadro clinico; essa ha un'incidenza di 0,5-1,5 casi per milione di abitanti per anno: non ha distribuzione stagionale, non ha variazioni d'incidenza per anno, non presenta accumuli di casi con distribuzione geografica. Non sono stati messi in evidenza fattori di rischio; non ci sono prove di diffusione placentare. Viene esclusa qualsiasi comunicabilità documentata. Colpisce soprattutto (80% dei casi) soggetti in età fra 50 e 70 anni: in un terzo dei casi si manifesta inizialmente con stanchezza, disordini del sonno e diminuzione dell'appetito; in un altro terzo con sintomi neurologici, come perdita della memoria, confusione e comportamenti atipici; nell'ultimo terzo insorgono segni focali, come atassia, perdita della visione, emiparesi, amiotrofia. La diagnosi scaturisce dalla progressione dei sintomi e dei segni. Negli ultimi stadi della malattia il paziente diviene muto, acinetico e può presentare anche mioclono. Il tempo di sopravvivenza medio dopo la diagnosi è di 5 mesi: l'80% muore entro un anno.

Il liquor, che abbiamo visto essere invaso dai prioni (riscontro di una proteina cerebrale conosciuta come 14-3-3), ha una pressione normale, normali livelli di immuno-globuline, e ha un livello normale o lievemente elevato di proteine. L'EEG,

inizialmente normale, mostra successivamente quadri relativamente specifici. La TC negli stadi avanzati della malattia un'atrofia generalizzata progressiva, mentre la RM mostra segnali iperintesi a livello dei gangli della base.

L'esame istologico del cervello con la dimostrazione dei PrPres è l'accertamento diagnostico per eccellenza. L'aspetto spongiforme, la perdita neuronale e la gliosi ne sono gli aspetti più importanti.

La trasmissione sperimentale è stata ottenuta con omogenati di cervello, di midollo spinale o di tessuti oculari; precauzioni debbono essere prese per chi cura i pazienti con MCJ, ma senza ricorrere a mascherine o guanti. La malattia può comunque essere trasmessa attraverso i trapianti, con l'uso di strumenti contaminati e l'assunzione di sostanze (farmaci), che siano stati ottenuti da tessuti umani.

Di recente la forma sporadica è stata messa in evidenza con precedenti interventi chirurgici, attraverso i quali può essere avvenuta una contaminazione non riconosciuta.

LA MALATTIA DI CREUTZFELDT-JAKOB IATROGENA

I chirurghi hanno trasmesso la MCJ attraverso diverse modalità, quali i trapianti di dura e di cornea, l'inserzione di elettrodi stereotattici, l'inadeguata sterilizzazione degli strumenti. Ma la trasmissione è possibile anche per la somministrazione di estratti di ipofisi, preparati allo scopo di somministrare ormone della crescita: si tratta di una casistica che ormai raggiunge e supera i 100 casi. Il più grande numero di questi si è verificato in Francia, dove la malattia si è sviluppata nel 2,5% di tutti i riceventi, con un periodo medio d'incubazione di 8 anni; in altri Paesi l'incidenza è stata inferiore, mentre il periodo d'incubazione è risultato più lungo. Probabilmente queste differenze riflettono il minor grado di contaminazione del prodotto, che è risultato in stretta dipendenza dai protocolli di estrazione dell'ormone.

Per quanto riguarda il sangue e i derivati del sangue, il dibattito è ancora aperto. Mentre nessuna prova sicura è stata ottenuta negli emofili e nei politrasfusi, esistono alcune descrizioni aneddotiche della malattia dopo somministrazione di derivati del sangue umano. In particolare esistono alcune descrizioni di malattia in gatti, iniettati per via endocerebrale con sangue di pazienti con MCJ.

LA MALATTIA DI CREUTZFELDT-JAKOB FAMILIARE

Dal 10 al 15% delle persone con MCJ ha una storia familiare, caratteristica di una malattia a trasmissione ereditaria di tipo autosomico dominante. In queste famiglie sono state trovate mutazioni puntiformi, delezioni o inserzioni nella sequenza del gene per il PrP, situato sul braccio corto del cromosoma 20. Sono state così descritte più di 20 mutazioni diverse a carico di questo gene, associate con fenotipi, clinicamente tipici della MCJ, con modificazioni spongiformi del SNC. In Calabria di recente sono stati descritti numerosi casi della forma

familiare di MCJ (17 casi in 8 famiglie italiane, non imparentate fra loro), per una mutazione puntiforme del codone 200.

In linea di massima la forma familiare ha un inizio più precoce e una durata superiore alla malattia che si presenta in modo sporadico. Il quadro EEG tipico manca e la proteina 14-3-3 si ritrova nel liquor solo nel 50% dei casi.

Alcune mutazioni portano a fenotipi differenti: la malattia di Gerstmann-Straussler-Scheinker e l'insonnia familiare fatale per esempio.

L'ENCEFALOPATIA SPONGIFORME BOVINA E LA NUOVA VARIANTE DELLA MALATTIA DI CREUTZFELDT-JAKOB

Nella primavera del 1985 nel Regno Unito fu notato che molte mucche presentavano un comportamento aggressivo, accompagnato da atassia e da cadute. I reperti anatomo-patologici mostrarono lesioni spongiformi con gliosi e perdita neuronale, simili a quelle che si osservano nello scrapie. Il numero delle mucche colpite raggiunse progressivamente cifre notevolissime, che raggiunse il massimo nel 1992 con 36.000 capi. L'epidemia si sviluppò quando le mucche furono alimentate con diete che contenevano materiale, ricavato da pecore, morte per scrapie. La malattia si era poi diffusa ulteriormente, quando altro materiale da mucche infette venne aggiunto all'alimentazione delle mucche. L'infettività della dieta era aumentata da alcune semplificazioni, introdotte nella preparazione degli alimenti.

La encefalopatia spongiforme bovina (ESB) è stata trasmessa a un grande numero di specie, anche con la somministrazione per bocca di materiale infetto. L'infettività della mucca è limitata al cervello, al midollo spinale, alla retina e all'ileo. Nessuna infettività nel muscolo, nel latte e nel sangue.

Dopo 4-5 anni il numero delle mucche colpite diminuì in modo brusco.

Un certo numero di casi di ESB è stato riscontrato anche in altri Paesi, sia per mucche importate dal Regno Unito che per mucche locali alimentate con diete importate. Gatti domestici, ruminanti esotici, felini selvaggi e una scimmia rhesus sono morti per encefalopatia spongiforme, probabilmente per aver mangiato carne od ossi infetti.

Fra il 1992 e il 1997 sono stati riscontrati nel Regno Unito 26 casi della cosiddetta **nuova variante di MCJ**: la distribuzione dei casi è omogenea, infatti la maggior concentrazione, rilevata nel Kent, è probabilmente un evento casuale. Si tratta di pazienti più giovani di quelli della forma familiare di malattia, con precoci e preminenti manifestazioni psichiatriche e comportamentali, parestesie e disestesie persistenti. In tutti si sviluppa un'atassia cerebellare: il decorso della malattia è prolungato. L'EEG è di aspetto normale, mentre l'esame al tavolo anatomico mostra placche diffuse e ben evidenti di PrPres (Vedi tabella n.2). Nessuno di questi pazienti ha una mutazione nel gene del PrP, mentre tutti sono omozigoti per la metionina al codone 129. Tutti i pazienti hanno mangiato carne, salvo uno che è divenuto vegetariano nel 1991. Nessuno, che si sappia, ha mangiato cervello, ma spesso sono stati

inclusi nella loro dieta frattaglie, cervello e midollo spinale, sotto forma di hamburger, di salse e di carne in vario modo trattata. L'origine di questi casi è ritenuta come successiva all'ingestione di prodotti di carne contaminata, derivata da bovini con ES, di cibi derivati da ruminanti e frattaglie. Altri ritengono che il rilievo di questa variante nei pazienti più giovani, sia un artefatto, legato all'intensa sorveglianza.

Ma recenti ricerche di laboratorio forniscono prove che gli agenti causali della nuova variante di MCJ e quelli della ESB hanno un'origine comune, mentre appaiono diversi sia dalla forma sporadica di MCJ sporadica che da quella iatrogenica. Tuttavia l'origine comune di questi prioni non prova in modo sicuro che gli uomini si siano infettati mangiando tessuto nervoso di bovini e prodotti di altri animali.

Caratteristiche	Nuova variante	Forme sporadiche
Età media all'inizio, in anni	29	60
Durata media della malattia, in anni	14	5
Segni clinici precoci, più consistenti e più evidenti	Alterazioni psichiatriche, sintomi sensoriali	Demenza, mioclono
Segni cerebellari (% di pazienti)	100	40
Complessi periodici EEG (% di pazienti)	0	94
Modificazioni anatomico-patologiche	Diffuse placche amiloidee	Placche sparse nel 10%

Recenti pubblicazioni hanno documentato che la biopsia tonsillare permette di diagnosticare la variante della MCJ, senza dover ricorrere alla biopsia cerebrale.

Merita a questo punto ricordare quanto è avvenuto alla fine del 1996 in Italia, unico Paese in tutto il mondo, nel quale venne deciso dal Ministero della Sanità il ritiro di un vaccino contro l'Hib nel timore che potesse trasmettere gli agenti dell'ESB, essendo stato usato nella sua preparazione un terreno di coltura (brodo), ricavato da cervello e da cuore di bovini. Lo stesso vaccino e lo stesso terreno erano correntemente usati in tutto il resto del mondo, senza che questo avesse dato luogo a provvedimenti altrettanto drastici. Si sapeva che i bovini dai cui organi era stato preparato il terreno provenivano da allevamenti assolutamente indenni da ESB. Ovviamente nessuna conseguenza a carico dei bambini che erano stati sottoposti alla vaccinazione in gran numero; ma grande fu invece lo sconcerto della popolazione e dei pediatri nell'apprendere che attraverso un vaccino sarebbe stato possibile essere colpiti da una malattia così grave come la MCJ. Tutto il mondo scientifico ha riso alle nostre spalle.

CONCLUSIONI

Nonostante l'esistenza di forme iatrogeniche e familiari di MCJ e di forme legate alla possibile trasmissione della ESB all'uomo, rimane da scoprire la fonte delle forme sporadiche di MCJ, che rappresentano l'85-90% del totale. Per ora la fonte di queste forme rimane un mistero. I casi sporadici non sono legati ad alterazioni del gene PrP; è stata sospettata una mutazione somatica, ma questa è molto difficile, perché il fenotipo dei pazienti con malattia sporadica è ancora più stereotipato di quello dei pazienti che hanno una forma familiare, con mutazione del gene PrP.

Del tutto di recente è stato ipotizzato che le forme sporadiche siano in qualche modo connesse con interventi chirurgici, attraverso i quali possa essere avvenuta una contaminazione non riconosciuta.

Bibliografia

- Aguzzi A, Weissmann C - Spongiform encephalopathies. The prion's perplexing persistence - *Nature* 392, 763-4, 1998
- Bartolozzi G - Il vaccino contro l'Hib, i prioni e la "mucca pazza" - *Medico & Bambino* 16, 329-30, 1997
- Brown P - On the origins of BSE - *Lancet* 352, 252-3, 1998
- Brown P - BSE: the final resting place - *Lancet* 251, 1146-7, 1998
- Collins S, Law MG, Fletcher A et al - Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jacob disease: a case-control study - *Lancet* 353, 693-7, 1999
- Cousens SN, Linsell L, Smith PG et al - Geographical distribution of variant CJD in the UK (excluding Northern Ireland) - *Lancet* 353, 18-21, 1999
- D'Alessandro M, Petraroli R, Ladogana A, Pocchiari M - High incidence of Creutzfeldt-Jacob disease in rural Calabria, Italy - *Lancet* 352, 1989-90, 1998
- Girardi E, Petrosillo N, Aloisi MS et al - Peer-reviewed articles and public health: the mad cow affair in Italian newspaper - *JAMA* 280, 292-4, 1998
- Hayword AM - Transmissible spongiform encephalopathies - *N Engl J Med* 337, 1821-8, 1997
- Hill AF, Battenworth RJ, Joiner S et al - Investigation of variant Creutzfeldt-Jacob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples - *Lancet* 353, 183-9, 1999
- Johnson RT, Gibbs CJ - Creutzfeldt-Jacob disease and related transmissible spongiform encephalopathies - *N Engl J Med* 339, 1994-2004, 1998
- Kuczius T, Haist I, Groschup MH - Molecular analysis of bovine spongiform encephalopathy and scrapie strain variant - *J Infect Dis* 178, 693-9, 1998
- Nigro N, Nigro G - Forme "pediatriche" della malattia di Creutzfeldt-Jacob - *Minerva Pediatr* 49, 529-31, 1997
- Pattinson J - The emergence of bovine spongiform encephalopathy and related diseases - *Emerg Infect Dis* 4, 390-4, 1998
- Schonberger LB - New variant Creutzfeldt-Jacob disease and bovine spongiform encephalopathy - *Infect Dis Clin North Am* 12, 11-21, 1998

- Zanusso G, Nardelli E, Rosati A et al - Simultaneous occurrence of spongiform encephalopathy in a man and his cat in Italy - Lancet 352, 1116-7, 1998