Baština Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

RADOVI XCI, knj. 30.

Rezaković, Džemal

2002

Akademija nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/items/bd15ed37-b36d-4fde-9b5a-2482564851dc

Preuzeto s Baštine Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

https://bastina.anubih.ba/

ISSN 1512-8245



AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

RADOVI

KNJIGA XCI

Odjeljenje medicinskih nauka

Knjiga 30

Centar za medicinska istraživanja

Knjiga 1

Redakcioni odbor

Jela Grujić-Vasić, Faruk Konjhodžić, Slobodan Loga

Urednik

Džemal Rezaković
redovni član Akademije nauka i umjetnosti
Bosne i Hercegovine

SARAJEVO 2002

Neuropsihijatrijski poremećaji izazvani prion-proteinima

Slobodan Loga[1)]

Sažetak. Prionske bolesti su fatalni, zarazni i neurodegenerativni poremećaji. Etiološki faktor je visoko rezistentan na dezinfekciju i sterilizaciju i realizuje se kod životinja i ljudi. Pretpostavlja se da je bolest primarno manifestna kod ovaca i goveda, te da se putem hrane prenosi na čovjeka. Prionske bolesti su uzrokovani jedinstvenim etiološkim faktorom, koji injicira infekciju bez inflamatornog odgovora organizma. Infektivni agens je manji od virusa i za razliku od drugih patogenih uzročnika ne sadrži DNK ili RNK. Tiha inkubacija traje u rasponu od par mjeseci do četrdeset godina. Prionska bolest se manifestuje kod životinja i ljudi. U ovom radu opisani su pretežno neuropsihijatrijski aspekti prionske bolesti kod ljudi, posmatrani iz ugla psihijatrije. Pronalazak uzročnika prionske bolesti navelo je pojedince da spekulišu o mogućnosti da su prioni, moguće, uključeni u nastanak drugih neurodegenerativnih oboljenja kod čovjeka.

Ključne riječi: Prioni. Prionska bolest. BSE. Creutzfeldt-Jakobova bolest (CJD). Nova varijanta CJD (nvCJD). Kuru. Fatalna familijarna insomija (FFI). Gerstmann-Straussler-Scheinkerova bolest (GSSD).

Uvod

Prionske bolesti su hronična, progresivna i uvijek fatalna neurodegenerativna oboljenja životinja i ljudi. Uzrokovani su infektivnim agensom koji se sporo reprodukuje u dugom inkubacionom periodu, sve do pojave karakterističnih manifestacija oboljenja.

Bovina spongiformna encefalopatija (BSE) je prvo dijagnostikovana kod stoke u Velikoj Britaniji 1986. godine (1). Početak bolesti se ispoljava uznemirenim i agresivnim ponašanjem oboljele životinje, što je uslovilo pežorativno ime "kravlje ludilo", premda bi adekvatniji naziv bio "bolest ludih proteina". Tada je postavljena sumnja da je bolest uzrokovana ishranom stoke, koja je pripravljena od proteina. Zabrana upotrebe stočne proteinske hrane dovela je do drastičnog pada oboljenja goveda. Tako, od 36.680. oboljele stoke u 1992. u Velikoj Britaniji je pao 2000. godine na manje od 1500. (2). Uprkos tome, opasnost i dalje prijeti zemljama Evrope. Između 1989 i 2000. godine, utvrđena su 1642 slučaja BSE kod stoke u Belgiji,

[1)] Dopisni član ANUBiH

Danskoj, Francuskoj, Njemačkoj, Irskoj, Italiji, Lihtenštajnu, Holandiji, Portugalu, Španiji i Švajcarskoj (3). U Bosni i Hercegovini do sada nije dijagnostikovan niti jedan slučaj BSE.

Etiologija

Prionske bolesti su uzrokovani prionima, jedinstvenim etiološkim faktorom, koji injicira infekciju mozga, bez inflamatornog odgovora organizma. Prioni su infektivni proteini manji od virusa i, za razliku od drugih patogenih uzročnika, ne sadrže DNK ili RNK. Jedina poznata njihova komponenta je abnormalno formirani protein. Prioni se repliciraju transformacijom normalnog ćelijskog prion proteina u aberantni izomorfni protein. Na taj način dolazi do akumulacije priona u mozgu, što rezultira pojavom psihičkih poremećaja i neuroloških ispada. Kod ljudi na hromozomu 20 može nastati mutacija, koja je okidač za transformaciju proteina u ovaj izomorfni protein.Tiha i češće spora inkubacija traje u rasponu od par mjeseci do četrdeset godina.

Neuropatološki nalaz

Neuropatološki nalaz prionskih bolesti je karakterističan, ali zavisi od stadija bolesti kada se vrši analiza i od još nekih, za sada, nepoznatih faktora, pa je moguće naći na obdukcionom materijalu slijedeće (4):

- atrofija moždanog tkiva se nalazi u rasponu od toga da je uopšte nema, pa do veoma izraženih formi,
- od minimalnog do veoma izraženog gubitka neurona,
- od rijetkih do veoma raširenih vakuola, ili spongiformnih promjena moždanog tkiva (odatle naziv " spongiformna encefalopatija"!),
- od umjerene do teške reaktivne astrocitne glioze i
- od nepostojanja do izražene pojave PrP amiloidnih plakova.

Epidemiologija

I pored velikog broja inficiranih životinja, rizik prenosa infektivnog agensa na ljude je relativno mali. Tako, taj rizik u Velikoj Britaniji, koja je najugroženija država na svijetu, iznosi jedan slučaj na 10 milijardi konzumiranih porcija govedine (5). Učestalost pojedinih formi prionske bolesti su dati u okviru opisa tih različitih, kliničkih formi oboljenja.

Dijagnoza

Prioni se akumuliraju u nervnom tkivu, što praktično čini nemogućim dijagnostikovanje bolesti za života pacijenta, jer je potrebno uzeti uzorak mozga, kako bi se oboljenje laboratorijski potvrdilo. Aktuelno, u razvoju su dijagnostičke metode, odnosno tehnike verifikacije poremećaja in vivo, ali

one još nisu dobile svoju rutinsku i masovniju aplikaciju u praksi. Danas je evidentan i urgentan zahtjev za brzim, u toku života primjenjljivim, testom priona kod ljudi i životinja.

Klasifikacija

Prionske bolesti kod ljudi se ispoljavaju kao:
- Creutzfeldt-Jakobova bolest (CJD)
- Nova varijanta CJD (nv CJD)
- Kuru
- Fatalna familijarna insomija (FFI)
- Gerstmann-Straussler-Scheinker sindrom (GSSS)

Creutzfeldt-Jakobova bolest (CJD)

Creutzfeldt-Jakobova bolest (CJD) se u novijoj literaturi dijeli na naslijednu, infektivnu i sporadičnu. Istovremeno se izučava u neurologiji i psihijatriji, jer su kod nje paralelno zastupljeni i psihijatrijski simptomi i neurološki znaci. Mada je danas Creutzfeldt-Jakobova bolest (CJD) veoma aktuelna i u fokusu pažnje naučnih krugova i javnosti, otkrivena je davno još 1920. godine. Smatra se da aproksimativno 85% od svih slučajeva prionske bolesti ljudi pripada sporadičnoj Creutzfeldt-Jakobovoj bolesti (CJD). Jatrogrena ili infektivna transmisija CJD dešava se transplantacijom tkiva, ekstrakcijom hormona štitne žljezde od kadavera i putem hirurških instrumenata. Incidencija CJD iznosi jedan slučaj na milion stanovnika. Međutim, incidencija među ljudima od 60 do 74. godine života je znatno veća i iznosi - pet na milion ljudi (6).

CJD uključuje širok spektar kliničkih manifestacija, koje se karakterišu pojavom kognitivnih poremećaja i neuroloških znakova. Najčešće su izraženi:
- demencija,
- ataksija,
- insomnija,
- paraplegija,
- parestezije i
- devijantno ponašanje.

Neurološki nalaz obuhvata: spazam, mioklonus, hipertonus i slabost mišića, pojavu patoloških refleksa, ispade u vidnom polju (sljepoća), koje pacijent ne primjećuje, poremećaj vizuelno-spacijalne percepcije (poremećaj koordinacije - cerebelerna ataksija).

U psihičkom nalazu dominiraju simptomi poremećaja viših kortikalnih funkcija: pažnje, pamćenja, mišljenja, svijesti i inteligencije (demencija).

Od laboratorijskih testova kod CJD najpouzdaniji je elektro-encefalogram, gdje se nalaze učestala, visoko-voltažna, trifazična i polifazična oštra pražnjenja (u poodmaklim slučajevima), koja mogu biti i prolazna.

Tok je progresivan i smrt nastupa do 14 mjeseci nakon prvih manifestacija bolesti.

Nova varijanta Creutzfeldt-Jakobove bolesti (nvCJD)

Premda ima ubjedljivih argumenata da je ovaj entitet posebna bolest, ipak je, za sada, udomaćen naziv nova varijanta CJD (nvCJD).

Tabela 1. *Razlike između nvCDJ i CJD*

	nvCJD	CJD
naslijeđe	ne	da
transmisija	od životinja (BSE)	od ljudi - transplantacija (kornea, dura) ekstrakcija hormona sa kadavera i hirurški instrumenti
dob početaka bolesti (prosjek)	29. godina	57 - 62. godine
tok	<1. godine	do 14 mjeseci
simptomi (rani)	senzorni poremećaji, povlačenje u sebe, anksioznost i depresija	ataksija
simptomi (zatim)	neurološki	progresivni cerebelarni, zaboravnost, apatija, gubitak tjelesne težine, blaga insomnija
simptomi (kasnije)	progresivna demecija mioklonus	
simptomi (pred smrt)	akinetički mutizam, kortikalna sljepoća	
EEG	promjene nisu karakteristične	karakterstične

Podudarnost prostorne i vremenske distribucije slučajeva nvCDJ i BSE, ukazuje na vjerovatnoću da su BSE prioni transferisani u ljudsku populaciju i da su time i uzrok nvCJD. Mada je, do sada, opisano nešto više od 100 slučajeva nvCDJ, nije moguće utvrditi razlike, prema načinu ishrane, između pacijenta i zdravih osoba. Također, nije jasno zašto su naročito osjetljivi mlađi na ovu bolest (7). Postoji razlika u mnogim aspektima između CJD i nove varijente CJD, ali na kliničkom planu treba istaći da psihički simptomi su u početku dominantni kod CJD, a neurološki kod nove varijanta CJD, da bi na kraju efekat bio isti (Tab. 1).

Kuru

Kuru je opštepoznata prionska bolest kod ljudi. Prenosi se ranije praktikovanim ritualnim kanibalizmom u Novoj Gvineji. Više od 2600 ljudi,

pretežno djece i žena je umrlo od ove bolesti (2). Danas je zabranjen kanibalizam u Novoj Gvineji i sada nema ove bolesti na tom lokalitetu.

Gerstmann-Straussler-Schienkerova bolest (GSSD)

Ova forma prionske bolesti je dominantno nasljedna uzrokovana mutacijom autosomalnog dominantnog hromozoma. Nema dokaza da se bolest prenosi po nekom drugom tipu transmisije. Ovo oboljenje je veoma rijetko, incidencija je 1:milijardu stanovnika u toku jedne godine. U svijetu je ustanovljeno da se bolest pojavila, do sada, kod 43 porodice (2).

Fatalna familijarna insomnija (FFI)

I ovaj oblik prionske bolesti je nasljedan. Nastaje mutacijom u prion protein genu i nema dokaza da se vrši po nekom drugom tipu transmisije. Vrlo je rijetka, te je ustanovljeno da se, do sada, javila kod 17 porodica u svijetu (2). Kod ovog oboljenja dolazi do oštećenja talamusa i poremećaja ciklusa spavanja.

Liječenje

Nema imunizacije protiv prionskih oboljenja, a i tretman je nepoznat.

Prevencija

S obzirom da nema efikasnog liječenja ove bolesti, praktično, jedina mogućnost izbjegavanja prionske bolesti je dobro organizovana prevencija na nacionalnom planu. Ona treba da uključi: zabranu uvoza mesa i mesnih prerađevina iz zemalja, u kojima se bolest već javila kod životinja i ljudi. Zatim, monitoring životinja, koje su izložene najvećem riziku razboljevanja. Pored toga, potrebna je zabrana upotrebe proteina sisara za ishranu životinja. Takođe, treba zahtijevati od centara za transfuziju da ne koriste krv donatora, koji su boravili šest ili više mjeseci u Velikoj Britaniji između 1980. - 1996. godine. Konačno, neophodno je stimulisati naučno-istraživački rad veterinarskih i medicinskih stručnjaka koji se bave problemom prionskih oboljenja. Preventivne mjere uključuju zaštitu medicinskog osoblja od infekcije, kao i provođenje mjera eliminacije prenošenja infektivnog agensa putem hirurških instrumenata, transplantacijom moždanog tkiva i kornealnog transplantata.

Implikacije saznanja o postojanju prionske bolest

Otkriće da prioni i nasljedni faktori mogu uticati na pojavu degeneracije moždanog tkiva uticalo je da se brojne naučno-istraživačke laboratorije usmjere ka traženju uzroka nastanka i drugih neurodegenerativnih oboljenja, kao što su: Azheimerova bolest, Parkinsonova bolest, amiotrofična lateralna skleroza, Huntingtonova bolest i spinocerebelarna ataksija. Velika pažnja je

posvećena abnormalnom procesiranju neuronalnih proteina kod ovih oboljenja. Šak šta više, pojavile su se i spekulacije o "spektru degenerativnih oboljenja", koji uključuje shizofreniju, bipolarni afektivni poremećaj, autizam i narkolepsiju. Međutim, nažalost do danas nema pouzdanih dokaza da se i navedena oboljenja uklapaju u koncept prionske bolesti.

Summary

Prion diseases are infectious, fatal and neurodegenerative disorders. The etiological factor is highly resistant to desinfection and sterilization processes. It is realized in animals and humans. Prion diseases are primarily manifested among cattle and sheeps. These infectious agents are smaller than viruses and, unlike any other pathogens, contain no DNA or RNA. The silent incubation period ranges from months to 40 years. Prion diseases are manifested in animals and humans. In this article are described dominantly neuropsychiatric aspects of prion diseases in human, from a specific point of the psychiatry. The discovery of prions were followed by speculations about explanation of other neurodegenarative disorders in humans.

Key words: Prions. Prion disease. BSE, Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). New variant CJD (nvCJD). Kuru. Fatal familiar insomia (FFI). Gerstmann-Straussler-Scheinker disease (GSSD).

НУ ВиН АНУ БиХ

Literatura

1. **Wells, G. A., Scott, A. C., Johson, C. T. et al.:** *A Novel Progressive spongiform encephalopathy in Cattle,* Vet. Rec., 121: 419-420, 1987.
2. **Prusiner, S. B.:** *Neurodegenerative Diseases and Prions,* N. Engl. J. Med., 344: 1516-1526, 2001.
3. **Bosch , X.:** *European Concern Over BSE transmission,* JAMA, 285(4): 397-398, 2001.
4. **Seelman, V. M.:** *Prion-Diseases-An Evidence-Based Protocol For Infection Control,* AORN Journal, 69(5): 945- 969, 1999.
5. **Johson R. T., Gibbs, C. J. Jr.:** *Creutzfeldt-Jakob Disease and Related Transmissible Spongiform Encephalopathies,* N. Engl. J. Med., 339: 1994-2004, 1998.
6. **Ironside, J. W.:** *Review: Creutzfeldt-Jakob Disease,* Brain Pathol. 6: 379-388, 1996.
7. **Ghani, A. C., Ferguson, N.M., Donnelly, C. A. et all:** *Predicted nvCJD Mortality in Greit Britain,* Nature, 406: 583-584.