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

HUMANI OBLICI SPONGIFORMNIH ENCEFALOPATIJA

Jovan Dimitrijević[1)]

Sažetak. Spongiformne encefalopatije su prenosiva neurološka oboljenja, karakterizirana difuznim oštećenjem nervnog sistema, prvenstveno sive mase, duge inkubacije, subakutnog toka i smrtnog ishoda.

Do danas je sigurno poznato pet oblika humanih spongiformnih encefalopatija i to: Morbus Creutzfeldt-Jacob /MCJ/, Kuru, Sindrom Gerstmann-Straussler-Scheinker /GSS/, Porodična fatalna insomnia i Nova varijanta Creutzfeldt-Jacobsove bolesti /nv-MCJ/.

Današnja saznanja povezuju ove bolesti sve više sa infekcijom prionima /infektivni proteinski partikul ili PrP/, pri čemu je veoma važno da ih organizam domaćina ne prepoznaje kao takve, te ne odgovara ni imunom ni upalnom reakcijom, već se sve odvija kao degenerativna promjena.

Dijagnostika prionskih bolesti na osnovu kliničke slike i dopunskih nalaza može biti postavljena kao moguća i vjerovatna /pa i vrlo vjerovatna za MCJ/, ali je sigurna dijagnoza tek nakon neuropatološkog ili imunohemijskog pregleda, a najbolje sa oba.

Dok su prve četiri bolesti relativno rijetke, dotle peta, nv-MCJ, prenosiva sa životinja na ljude, predstavlja potencijalno veliku opasnost oboljevanja znatnog broja stanovništva, tim prije što je inkubacija duga i ne znamo mogući broj bolesnika u budućnosti..

Mogućnost prenošenja bolesti, a za sada bez mogućnosti liječenja iste, učinilo je da su mjere prevencije osnovni i jedini vid zaštite od njih. U tom smislu postoje i preporuke Svjetske Zdravstvene Organizacije, kojih bi se trebali pridržavati i u našoj sredini.

Prva dva slučaja bolesti humanih spongiformnih encefalopatija opisani su prije osamdeset godina, nezavisno od dva istraživača, u razmaku od godinu dana /Creutzfeldt 1920, Jacob 1921/. Smatralo se da se radi o rijetkim degenerativnim bolestima centralnog nervnog sistema. Godinama su se publikovali radovi o pojedinačnim slučajevima, da bi 60-ih godina naglo porastao interes saznanjem da se bolest /Morbus Creutzfeldt-Jacob/ može da prenosi sa čovjeka na čovjeka tokom operativnih zahvata, odnosno prenošenjem transplantata. Tada je nastala teorija da se ne radi o degenerativnim bolestima, već o rijetkim infektivnim oboljenjima, izazvanih "sporim virusima". Pojavom bovine spongiformne encefalopatije i pojavom prvih sličnih oboljenja

1) Neurološka klinika Kliničkog centra, Sarajevo

kod ljudi, te otkrićem priona kao mogućim uzročnikom nastanka svih ovih bolesti, dobili smo potpuno nova saznanja, koja su nam omogućila novi pristup starom problemu.

Subakutne spongiformne encefalopatije su prenosiva neurološka oboljenja ljudi i životinja, veoma duge inkubacije, subakutnog toka i smrtnog ishoda.

Brojnost naziva, tokom vremena, u označavanju ovih oboljenja, pokazuje i sve naše nedoumice u vezi s njima, od prvih naziva spastična pseudoskleroza, presenilna demencija, kortiko-striato-spinalna degeneracija, preko prenosiva demencija, infektivna amiloidoza, te infekcije "sporim virusima", infekcije agensima "sličnim virusima", do izraza "bolesti izazvane nekonvencionalnim agensima" i danas sve više upotrebljavanom terminu, prionske bolesti. /Hauw et al. 1998/.

Prionske bolesti, u današnjem shvatanju tog pojma, bi bile bolesti sa infektivnim agensom, koji bi bio protein samog domaćina. PRION ili infektivni proteinski partikul ili PrP, postaje patogen preko određene modifikacije, a potom sposoban da se razmnožava u odsustvu nukleinskih kiselina /DNA i RNA/. Prionske bolesti se povezuju sa tačkastim mutacijama u određenim kodonima /koji su različiti za različite bolesti/ PRION GENA, što rezultira promjenom rasporeda pojedinih aminokiselina u polipeptidnim lancima prionskih proteina. Ovo podrazumijeva da postoje i normalni ćelijski oblici prionskih proteina koji se dovode u vezi sa formiranjem sinapsi. Prema prion hipotezi, bolest bi nastala konverzijom endogenih normalnih prionskih proteina u patološke oblike, a preduslov za konverziju je kataliziranje ove reakcije od strane patoloških oblika prionskih proteina prisutnih u inokulumu /Dormont 1998/.

Bolesti izazvane nekonvencionalnim agensima ili prionima su prisutne i kod ljudi i kod životinja. Kod ljudi su, do sada, poznate ove bolesti:

Morbus Creutzfeldt-Jacob / Creuzfeldt 1920, Jacob 1921/, koja je prvi put prenešena na primate u toku 1968 godine /Gibbs et al. 1968/.

Sindrom Gerstmann-Straussler-Scheinker /GSS/ /Gerstmann et al. 1936/, pri čemu je uspješna inokulacija urađena od strane Mastersa i sar. 1981 /Masters et al. 1981/.

Kuru, opisana od Gajduseka i Zigas 1957 /Gajdusek and Zigas 1957/, a dokazana prenosivost u toku 1966 godine /Gajdusek et al, 1966/.

Porodična fatalna insomnia /Lugaresi et al. 1986/, a dokazana prenosivost u toku 1995 godine /Collinge et al. 1995/.

Nova varijanta Morbus Creutzfeldt-Jacob /nv-MCJ/, opisana od Will i sar. 1996 godine /Will et al. 1996/, a naredne godine je nazvana Humani oblik bovine spongiformne encefalopatije /Almond and Patison 1997/. Tokom godina je dokazana prenosivost sa životinja na ljude.

Ovome će se možda pridružiti još dvije bolesti, ali to nije još do kraja dokazano i to: Subkortikalna glioza /Neumann/ /Neumann and Cohn 1967/, te Morbus Alpers.

Kriteriji koji bi zadovoljili mogućnost da se jedan određeni oblik spongiformne encefalopatije veže sa infekciju nekonvencionalnim infektivnim agensima ili prionima su različiti, i nemaju svi jednaku dijagnostičku težinu. Kriteriji bi bili slijedeći:

1. *Klinički kriterij.* Klinička slika sastavljena od neuroloških i psihijatrijskih simptoma i znakova; potom progresivno napredovanje bolesti; zatim dopunski nalazi /bilo da su pozitivni, kao EEG ili negativni kao CT, MR ili likvor/; odsustvo znakova druge moguće bolesti. Samo klinički podaci omogućavaju da se postavi moguća i vjerovatna dijagnoza bolesti, uz dopunske nalaze možemo govoriti i o vrlo vjerovatnoj dijagnozi, dok bi za sigurnu dijagnozu trebao i patohistološki ili imunohemijski nalaz zaraženog mozga, a najbolje po mogućnosti oba nalaza. /Hauw et al. 1998/
2. *Neuropatološki nalaz.* Karakteristična je pojava malih šupljina u nervnom tkivu, u prvom redu u području nervnih produžetaka /spongioza/, izražena glioza astrocita, propadanje ganglijskih ćelija, pojava ekstracelularnih amilodinih ostrvaca različite morfologije, te pojava ektracelularnih nakupina priona u nervnom tkivu, što se može dokazati imunohemijskim reakcijama i potvrđuje njihov patološki karakter.
3. *Biohemijski nalaz.* Prion /PrP/ može biti identifikovan imunohemijom /posebno u Western blot-u/ sa svojom otpornošću prema proteinazi K. Nijedan konvencionalan mikroorganizam, nijedan RNA ili DNA infektivni agens nije nađen u nervnom tkivu. Prisustvo priona je kriterij koji se sve više koristi i međusobno povezuje bolesti izazvane nekonvencionalnim agensima. Količina priona nađenih u nervnom tkivu je povezana sa intenzitetom glioze. Izgleda da se PrP može potvrditi imunoblotom i imunohistohemijom u tonzilama ždrijela /Hill et al.1997/.
4. *Genetske karakteristike.* Čini se da postoje izvjesne promjene gena PrP, koje su obično udružene sa infekcijama nekonvencionalnim agensima. To bi posebno bilo izraženo kod porodičnih oblika, koja slijede pravila dominantne autozomalne transmisije, sa čestom jakom penetracijom. Naravno da sve promjene gena PrP ne moraju biti patološke, kao što ni sve afekcije kod osobe koja ima genetske anomalije ne moraju biti prionske bolesti.
5. Bolest je prenosiva na određeni broj osjetljivih osoba. Ovoj poznatoj činjenici treba dodati i neke još uvijek prisutne nejasnoće. Postoji izvjesna, uslovna, "barijera vrste", izražena kao različitost proteina pojedinih vrsta, konkretno čovjeka i životinje. Ovome treba dodati i neobično

dugu inkubaciju, kada se prođe "barijera vrste", a koja traje od nekoliko mjeseci do više godina.

Morbus Creuztfeldt- Jacob (MCJ)

Do sada je najčešći i najbolje poznat oblik od svih bolesti izazvanih nekonvencionalnim agensima.

Oblici:

- sporadični oblik
- porodični oblik
- jatrogeni oblik

Epidemiologija (Alperovitch et al. 1998)

Incidenca sporadičnog oblika iznosi 1-2 oboljela na milion stanovnika. Ovaj oblik čini 85-90% svih oblika MCJ. Javlja se obično između 55 i 75 godina /najveći broj bolesnika između 6o i 65 godina/. Prosječno trajanje bolesti oko 6 mjeseci /za mali broj bolesnika je raspon od nekoliko mjeseci do jedne ili dvije godine/.

Porodični oblik je znatno rjeđi, izazvan genetskom mutacijom, pri čemu su opisane pojedine porodice u nekim zemljama, te dvije veće grupe, jedna u Izraelu, druga u Slovačkoj. Javlja se u 5-10% svih oblika MCJ /Mitrova et al. 1991, Zilber et al. 1991/.

Prava epidemiologija jatrogenog oblika je nepoznata, zna se za slučajeve oboljenja nakon rada sa kontaminiranim hirurškim instrumentima, nakon transplantacije kornee, transplantacije dure mater ili transplantacije hipofize sa kadavera radi korištenja hormona rasta, nakon transplantacije jetre. Misli se da ovi slučajevi iznose manje od 5% oblika MCJ. (Alperovitch et al. 1998).

Klinička slika

Početak: psihičke promjene tipa slabljenja pamćenja propadanja specifičnih, sposobnosti kao što su jezik i praksija, učenje i percepcija, usporenim shvatanjem, teškoće kod rješavanja kompleksnih intelektualnih zadataka, poremećaj prostorno-vremenske orijentacije, poremećaj raspoloženja i afekta.

Na ovakav uobičajen početak bolesti, ubrzo potom, a nekada i paralelno sa psihičkim promjenama se javljaju i neurološki ispadi.

Neurološki ispadi su raznoliki i sastoje se od kortikalne, subkortikalne, cerebelarne i spinalne simptomatologije. Obzirom na način početka bolesti bili su opisani: kortiko-striato-cerebelarni ili "klasični" oblik, oblik sa kortikalnom sljepoćom /okcipitalni oblik/, cerebelarni oblik, talamični oblik, paneencefalitični, te spinalni /amiotrofični/ oblik.

Bez obzira na način početka bolesti, a on može biti različit, sa trajanjem bolesti klinička slika postaje sve više uniformna, odnosno pokazalo se da manje ili više bivaju zahvaćene sve strukture centralnog nervnog sistema. Tako se došlo do podjele na stalne, nestalne i rijetke znake./Castan 1968, May 1968/./.

Stalni znaci: intelektualna deterioracija /"demencija"/ uz konfuzno stanje, do sopora i kome /kortikalno- subkortikalni tip demencije/

- mišićna hipertonija miješanog tipa, sa dominacijom rigiditeta, kao izrazom ekstrapiramidnog poremećaja
- težak poremećaj hoda, u prvom redu kao poremećaj koordinacije /ataksija/ a potom znacima piramidnog i ekstrapiramidnog sindroma
- poremećaj jezika i govora, kao kombinacija fokalnog kortikalnog oštećenja /afazija/ i opšte intelektualne deterioracije i gubitka poriva za govor /mutizam/
- mioklonizmi porijekla iz kortikalnih i subkortikalnih struktura

Nestalni znaci: fokalni deficit, piramidni sindrom, hiperkinezije /horeatični pokreti/ kortikalna sljepoća, cerebelarni ispadi sa dominacijom jake ataksije, aprakso-agnostički poremećaji, "hipertonične" krize

Rijetki znaci: mišićna atrofija, tonično-klonične konvulzije .

Dopunski nalazi:

Najvažniji dopunski nalaz, u početku netipičan, potom veoma karakterističan, posebno u terminalnoj fazi bolesti, je elektroencefalogram čije promjene možemo dati u tri faze:

- početna faza: poremećaj osnovnog ritma sa postepenim usporenjem istog do delta talasa obostrano, moguće više izraženo na jednoj strani,
- potom: znaci paroksizmalne aktivnosti u vidu šiljak-talasa i šiljak talas kompleksa, moguće više izraženo na jednoj strani, a potom te promjene postaju ritmične, i
- terminalno: ritmična paroksizmalna aktivnost uz supresiju osnovne aktivnosti /nalaz veoma karakterističan, pa i tipičan, za ovu bolest/ /Burger et al. 1972, Dimitrijević et al. 1988/

CT i MR: uredni ili pokazuju umjerenu kortikalnu atrofiju /Kovanen et al. 1985/

Likvor: uredan, neki put umjereno povišene ukupne bjelančevine, uz urednu elektroforezu i imunoelektroforezu likvora.

Diferencijalna dijagnoza je sa M. Alzheimer, ali demencija kod MCJ napreduje mnogo brže i i brzo dovodi do ekstremne demencije.

ANU BiH АНУ БиХ

Terapija : MCJ nije oboljenje gdje rana dijagnoza i terapija mogu bitno da promjene tok oboljenja, ali sa ranijim započinjanjem simptomatske terapije, olakšavamo svakodnevni život i bolesniku i njegovoj okolini. Medikamenti služe u prvom redu za kontrolu poremećaja ponašanja, kao jake agresivnosti, a sastoje se od sedativa, antipsihotika i drugih. Obzirom na karakter bolesti, u njenom liječenju, pored zdravstvenih radnika i članova obitelji bolesnika, moraju biti uključeni i socijalni radnici, kao i patronažna služba.

Prognoza bolesti: progresivno i brzo napredovanje demencije, te unutar šest mjeseci ili i manje, bolesna osoba postaje potpuno nesposobna za brigu oko sebe i sa vezanošću za postelju, uz sve veći i teži neurološki deficit.

Uzrok smrti: interkurentna infekcija, popuštanje srca ili respiratorni poremećaj

Način prenošenja: za sporadični oblik nemamo jasnih pokazatelja kako se prenosi. U jednoj skorašnjoj evropskoj studiji je pokazano da kod 14,5% bolesnika sa MCJ je nađena mutacija prion gen proteina, ali je samo 4o% njih imalo pozitivnu porodičnu anamnezu na MCJ. /The EUROCJD Group 2001/

porodični oblik - genetska predispozicija, odnosno redovno mutacija gena proteina priona /Tranchant C. et Warter JM 1998/.

jatrogeni oblik - transplantatom zaraženog materijala,

unosom zaražene krvi /vjerovatno/

Nova varijanta Creutzfeldt-Jacob bolesti /nv-MCJ/

Humani tip bovine spongiformne encefalopatije

Prvi bolesnik sa simptomima i znacima koji su se pokazali kao oblik nv-MCJ je bio u toku januara 1994. godine.

Prvi publikovani radovi o nv-MCJ su u toku 1996. godine /Will et al. 1996, Chazot et al. 1996/. Od juna 1996. godine do juna 2001. godine registrovano 1o1 bolesnik od nv-MCJ u Velikoj Britaniji, tri u Francuskoj i jedan u Irskoj.

Klinička slika

Početak bolesti je obično izražen sa psihičkim promjenama tipa depresije ili apatije, povučenošću u sebe, insomnije, emocionalnom labilnošću, neki put motornim nemirom i insomnijom, gubitkom na tjelesnoj težini, rjeđe promjenama tipa shizofrene psihoze sa halucinacijama. Ovom se redovno pridružuju smetnje senzibiliteta tipa bolova u stopalima, koljenima ili drugim dijelovima tijela, što može da upućuje na reumatološke smetnje, ili tipa disestezija u

rukama i/ili nogama, što može da upućuje na polineuropatske smetnje /pa je kod nekih pacijenata rađen i EMG/./Zeidler et al. 1997a/

Klinički tok. Jasni neurološki ispadi će se pojaviti tek za nekoliko mjeseci /u prosjeku za oko šest mjeseci/ po početku bolesti. Za čitavo vrijeme do tada su u prvom planu psihičke promjene i smetnje senzibiliteta. Od neuroloških disfunkcija se obično prva javlja ataksija cerebelarnopg tipa, potom bolest brzo napreduje sa globalnim kognitivnim oštećenjem, nevoljnim pokretima, urinarnom inkontinencijom, progresivnom sve manjom pokretnošću, do nepokretnosti, kao i gubitkom verbalnog kontakta sa okolinom /afazija,mutizam/. U terminalnoj fazi su bolesnici sa akinetskim mutizmom i kortikalnom sljepoćom. Ovaj drugi stadij, sa neurološkim znacima, traje u prosjeku oko 6-8 mjeseci do fatalnog završetka pacijenta. (Zeidler et al. 1997 b)

Terminalni stadij sa teškom intelektualnom pustoši i brojnim nevoljnim pokretima, tipa mioklonija, je sličan poslednjem stadiju sporadične MCJ.

Neurološki znaci se javljaju u različitom obliku i učestalosti. Ipak, možemo ih nabrojati po njihovoj učestalosti kod pacijenata: cerebelarni ispadi /prvom redu jaka ataksija/, znaci ekstrapiramidnog sistema sa mioklonizmima i/ili horeatičnim pokretima kao i rigiditetom, pojava znakova ispada piramidnog sistema sa smanjenjenjem grube motorne snage, ali uz jako izražene patološke reflekse, akinetski mutizam, paraliza pogleda prema gore i kortikalna sljepoća.

Dijagnoza: odgovarajuća klinička slika + dopunski nalazi /EEG, CT, MR, likvor/ + progresivno napredovanje bolesti + nemogućnost da se uspostavi dijagnoza neke druge bolesti. Kliničkom dijagnozom možemo doći do moguće i vjerovatne dijagnoze, za sigurnu dijagnozu nam treba patohistološki nalaz ili imunohemijski nalaz zaraženog tkiva, a po mogućnosti i oboje. /Hauw et al. 1998/.

Dopunski nalazi

EEG snimanja su pokazala patološke promjene kod velike većine bolesnika sa nv-MCJ, ali bez onih karakterističnih promjena kao kod klasičnog /sporadičnog/ oblika MCJ, čak i u terminalnoj fazi bolesti. /Zeidler et al. 1997b, Hauw et al. 1998/

CT i MR glave su u granicama normale ili ukazuju na blaže atrofične promjene. Nije nađen specifičan nalaz ni kod SPECT i PET pregleda. /Zeidler et al. 1997b/

Likvor pokazuje uredan nalaz ili blago povečane ukupne proteine.

Ne raspolažemo za sada nijednim dijagnostičkim testom koji bi bio potpuno siguran za dijagnozu, a prije pojave kliničkih znakova bolesti ili tokom

bolesti. Možda će se u budućnosti pokazati korisnim podaci dobijenim od snimanja MR-om, /kod dva bolesnika je nađen hipersignal u području talamusa obostrano- Zeidler et al. 1997/, biopsije tonzila ždrijela /Hill et al. 1997/ i ispitivanja likvora. Ipak, rutinska biopsija tonzila ždrijela za postavljanje dijagnoze nv-MCJ je osporavana od nekih autora /Zeidler et al. 1999/.

Neke karakteristike nv-MCJ u odnosu na klasičnu MCJ

Javlja se kod mlađe dobne skupine u odnosu na klasičnu MCJ /srednja životna dob 29 godina; raspon 16- 48 godina/.

Trajanje bolesti je duže nego kod klasične MCJ /srednje trajanje bolesti 14 mjeseci; raspon od 9-35 mjeseci/.

Odlike klinička slike: klasična MCJ i nv- MCJ se znatno razlikuju između sebe, posebno u početnoj fazi bolest.

Klinička slika klasične MCJ je raznovrsnija, posebno u načinu početka bolesti, nego što je to slučaj kod nv-MCJ, koja je više "uniformna". Kod klasične MCJ psihičke i neurološke promjene idu skoro paralelno, ili sa malom vremenskom distancom, dok je kod nv-MCJ razmak između psihičkih promjena i neuroloških ispada i do šest mjeseci.

EEG kod nv-MCJ može biti u početku bolesti uredan, potom se promjene jave praktično kod svih pacijenata u odmakloj fazi bolesti, ali nisu tako karakteristične kao kod klasične MCJ, čak ni u terminalnoj fazi bolesti.

Vjerovatno porijeklo /etiologija/ bolesti

Veoma se povezuju pojava nv-MCJ i agens koji dovodi do "kravljeg ludila", odnosno bovine spongifromne encefalopatije /BSE//prenosiva spongiformna encefalopatija bovinog tipa/. Ona je prvi put nađena kod krava u Velikoj Britaniji u toku 1986. godine i od tada je registrovano u toj zemlji, do juna 2001. godine 180.900 oboljelih životinja, sa vrhuncem u toku 1991. godine, da bi se se potom broj počeo smanjivati i taj trend nastavlja do danas. U toku 1989. godine se nalazi prvi slučaj bovine spongiformne encefalopatije izvan Velike Britanije i do juna 2001. godine je registrovano 1900 bolesnih životinja.

Najvjerovatnije da je hrana pripremljena od bolesnih životinja uzrok bolesti, pri čemu su najinfektivniji materijal mozak i kičmena moždina životinja starijih od dvije godine i manifestno klinički bolesnih.

Priroda agensa koji dovodi do bolesti nije sasvim rasvjetljena. Najveći je broj pristalica da se radi o izvjesnom proteinu sposobnom da se razmnožava /prion/. Po drugim, malobrojnijim, je uzročnik, ipak, agens virusnog tipa koji posjeduje nukleinsku kiselinu,nosioca genetskih informacija. /Hauw et al. 1998/

Dokazi o povezanosti nv-MCJ i bovine spongiformne encefalopatije /BSE/. [2)]

Prva sumnja, mada ne dokaz je bila u povezanosti pojave bolesti kod goveda i kod ljudi u istom geografskom području i u istom vremenu. Najveći broj bolesnika sa nv-MCJ je registrovan tamo gdje je i najveći broj oboljelih životinja, mnogo manji u Francuskoj, a bolesnik opažen u Irskoj je prije toga živio u Velikoj Britaniji.

Naredna povezanost je pokazana preko prenošenja bolesti makako majmunima, nakon inokulacije bolesnog tkiva krave u njihov mozak.

Potom su uslijedili podaci o prisustvu istog infektivnog agensa u mozgovima zaraženih miševa, kada je to bilo urađeno vještačkom infekcijom tkiva bolesnih goveda ili bolesnika sa nv-MCJ.

Konačno, najnoviji i vrlo uvjerljiv dokaz je nađen u činjenici da je način prenošenja BSE i nv-MCJ, na laboratorijske miševe praktično isti, što vrlo čvrsto ukazuje da se radi o istom uzročniku.

U zaključku se može reći da je izloženost agensu BSE najvjerovatniji uzrok nastanka nv-MCJ kod ljudi, nakon kontaminacije hranom, odnosno unosom hrane u digestivni trakt, u prvom redu zaraženog tkiva centralnog nervnog sistema.

Preduzete mjere za očuvanje zdravlja

Zbog velike vjerovatnoće o povezanosti BSE i nv-MCJ su britanske vlasti u junu 1988. godine uvele obavezno prijavljivanje svakog slučaja BSE. Potom je uslijedila zabrana hranjenja svih preživara sa proteinima koji potiču od drugih preživara /goveda, ovce, koze/. Potom je uvedena zabrana stvaranja prehrambenog lanca od životinje do čovjeka, sa proizvodima porijekla ubijenih životinja, koje su stvarno ili potencijalno opasne. Slične mjere su preduzele i druge zemlje.

Aktivnost Svjetske zdravstvene organizacije /SZO/

Od 1991. godine se organizuju konferencije organizovane od Svjetske zdravstvene organizacije, vezane za pojavu bovine spongiformne encefalopatije /BSE/ kod ljudi i životinja.

U maju 2000. je održan takav sastanak za zemlje Centralne i Istočne Evrope, a predviđen je sličan sastanak za Mediteranske zemlje.

[2)] Lasmezas et al. 1996, Bruce et al. 1997, Hauw et al. 1998.

Preporuke Svjetske zdravstvene organizacije /SZO/

Nijedan dio ili proizvod životinje bolesne od bovine spongiformne encefalopatije /BSE/ ne smije da uđe u prehrambeni lanac, bilo ljudi ili životinja

Vlade zemalja ne smiju da dozvole da tkiva sumnjiva da sadrže agens BSE uđu u prehrambeni lanac bilo ljudi ili životnja.

Sve zemlje moraju zabraniti upotrebu tkiva preživara za ishranu drugih preživara.

Postoji rizik prenošenja agensa BSE životinja na ljude preko humanih ili veterinatrskih vakcina spremljenih na bazi materijala goveda. Farmaceutska industrija bi trebala da izbjegne upotrebu goveđeg materijala ili materijala koji dolazi od drugih životinja kod kojih prirodnim putem može doći do BSE. Ako je to apsolutno neophodno, goveđi materijal treba da dolazi /da se koristi/ iz onih zemalja koje imaju kontrolu BSE i koji imaju ili nula slučajeva te bolesti ili sporadične slučajeve BSE. Ove se predostrožnosti odnose i na kozmetičku industriju.

Ostali oblici spongiformnih encefalopatija

Kuru, prva, sigurna, prenosiva bolest, opisana je na Novoj Gvineji i povezana je sa ritualnim kanibalizmom. Naime, mozak starih umrlih osoba bi bio ritualno pripremljen i konzumiran od strane žena i djece, rijetko i odraslih muških članova plemena.U tim populacijama se tako bolest i pretežno javljala. U doba kada je prvi put opisana, je incidenca bila oko 1% te populacije, da bi se nakon zabrane kanibalizma polako smanjivala te, kao bolest, skoro sasvim nestala. Javljala se sa progresivnom demencijom, ataksijom, dizartrijom, potom mutizmom, te progresivnim smanjenjem motiliteta do potpune nepokretnosti. Od početka bolesti do fatalnog kraja je obično trebalo oko 1 godina /Gajdusek i Zigas 1957, Gajdusek et al. 1966/.

Sindrom Gerstmann- Straussler-Scheinker /GSS/ može biti posljedica različitih mutacija gena PrP. Javlja se u raznim oblicima kod različitih porodica. Klasične forme su: cerebelarna forma sa dominacijom ataksije, telencefalična forma sa dominacijom demencije i kortikalna forma sa dominacijom znakova ispada piramidnog puta. Klinička slika je veoma slična onoj kod sporadičnog oblika MCJ, s time što se obično javlja nešto ranije, u prosjeku u 4-oj dekadi života i traje oko 5 godina. Oblik je puno rjeđi od sporadičnog oblika MCJ, sa 1 oboljelim na 10 miliona stanovnika. Može se smatrati nasljednim oblikom MCJ. Neki oblici nalikuju Alzheimerovoj demenciji. /Gerstmann et al. 1936, Tranchant and Warter 1998/.

Fatalna porodična insomnia je bolest obično povezana sa tačkastom mutacijom kodona 178 gena PrP. Bolest je ekstremno rijetka i otuda je

kasno i izdvojena. Javlja se u vidu insomnie, potom vegetativnih ispada, i kasnije, kognitivnih ispada, kao posljedica, u prvom redu, talamičnih oštećenja./Lugaresi et al. 1986/

Neke posebnosti bolesti izazvanih nekonvencionalnim agensima

Infekcije izazvane konvencionalnim agensima, tipa virusa, dovode u nervnom sistemu do reakcije tipa inflamacije, pojave imunog odgovora i demijelinizacije /na pr. subakutni sklerozirajući panencefalitis, progresivna multifokalna leukoencefalopatija itd./

Infekcije izazvane nekonvencionalnim agensima /prioni ili infektivni proteinski partikuli,/ kod kojih se ne može dokazati nukleinska kiselina, dovode do spongiformne degeneracije sive substance sa hipertrofijom astrocita, i propadanjem ganglijskih ćelija, a ne izazivaju niti imuni, niti upalni odgovor kod bolesne osobe.

Neke odlike priona važne za praksu

Prioni su veoma otporni prema velikom broju procedura, koje inače efikasno djeluju na druge infektivne agense. Tako su prioni rezistentni na ultraljubičaste zrake, kuhanje, jonizirajuće zračenje, etanol, etilen oksid, formadelhid, različite deterđente, K permaganat i jodne preparate.

Preporučuju se dva efikasna načina inaktivacije prionskih partikula - što znači dva načina sterilizacije, ako imamo posla sa zaraženim ili sumnjivim materijalom - i to:

sterilizacija u autoklavu pod pritiskom na 134- 138 stupnja Celzijusa u trajanju od jednog sata ili potapanje u l M NaOH4 na sobnoj temperaturi, takođe, u trajanju od jednog sata /Rosenberg al. 1986/.

Mjere predostrožnosti kod kontakata sa osobom koja je bolesna ili sumnjiva na prionsku bolest

U normalnim uslovima ovi bolesnici nisu zarazni po okolinu i dovoljne su mjere predostrožnosti: nošenje rukavica za tjelesnu njegu, posebno kod uzimanja krvi ; zabrana davanja krvi /davaoci krvi/; zabrana uzimanja transplantata.

Izuzetno velika otpornost ovih infektivnih agenasa na uobičajene postupke dezinfekcije i sterilizacije, nalaže posebne mjere u slučaju sumnje na ove bolesti, a u toku hirurških, posebno neurohirurških intervencija, ili tokom autopsija /najveća koncentracija priona je u nervnom tkivu/. /Collins et al. 1999/.

SUMMARY

Spongiform encephalopathies are transmissible neurological disorders, characterized by diffuse deterioration of nervous system, primarily the gray matter, long incubation period, subacute clinical course and fatal ending.

Spongiform encephalopathy is now known to encompass a group of five disorders: Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), kuru, Gerstmann-Sträussler-Scheinker Syndrome (GSS), fatal familial insomnia (FFT) and new variant Creutzfeldt-Jakob disease (nvCJD).

Today, we have many reasons to believe that these disorders are associated with the prion infection (protein infectious agent or prion protein PrP). A very important fact is that the body doesn't recognize the infectious agent as such, and therefore its response is not immune nor inflammatory, as spongiform encephalopathies develop as the degenerative disorders.

After the evaluation of the prion infections, based on the clinical features and additional diagnostic tests, we can say that the infection is possible or probable (in case of CJD even very probable), but only after the neuropathological and/or immunochemical examination, we can confirm our diagnosis.

While the first four disorders are very rare, the fifth one, the new variant Creutzfeldt-Jakob disease (nvCJD) is transmissible from animals to humans, and it is potentialy very dangerous for great number of people, especially considering the fact that the incubation period is very long and that we don't know the number of possible patients in the future.

There is a possibility of disease transmission and there is no possibility of treating it, therefore the prevention of the future episodes is the only protection we have against it WHO made some recommendations regrading this issue and those recommendations should be followed in our community.

LITERATURA

1. **Almond J, Pattison J.:** *Human BSE,* Nature, 1997; 389: 437-438.
2. **Alperovitch A, Delasnerie-Laupretre N, Brandel J.Ph.:** *Le point sur epidemiologie de la maladie de Creutzfeldt-Jacob* Rev. Neurol./Paris/, 1998; 154, 2: 139-141.
3. **Bruce ME, Will RG, Inside JW, McConnell I, Drummond D. Suttie A. et al.:** *Transmission to mice indicate that "new variant" CJD is caused by the BSE agent,* Nature, 1997; 389: 498-501.
4. **Burger LJ, Rowan J, Goldensohn.:** *Creutzfeldt-Jacob Disease - An Electroencephalographic Study* Arch Neurol.,1972; 26, /5/: 428-433.

5. **Castan Ph.:** *Les encephalites subaigues dites preseniles,* Bruxelles, Imprimerie de science /un volume/, 1968, 1-190.
6. **Collinge J, Palmer MS, Sidle KCL, Gowland I, Medori R, Ironside J, Lantos P.:** *Transmission of fatal insomnia to laboratory animals,* Lancet, 1995; 346: 569-570.
7. **Collins S, Law MG, Fletcher A, Boyd A, Kaldor J, Masters Cl.:** *Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jacob disease. A case control study,* Lancet l999, 20; 354 /9192/:1823.
8. **Creutzfeldt HG.:** *Uber eine eigenartige herdformige Erkrankung des Zentralvensystems* Z. Neurol.Psychiat.,l920; 57 /l/: 1-18.
9. **Dimitrijević J, Bratić M., Bokonjić R.:** *Morbus Creutzfeldt-Jacob,* Med. Arhiv/Sarajevo/, 1988; 42/1-2/: 61-66.
10. **Dormont D.:** *Biologie des agents transmissibles non conventionnels ou prions,* Rev. Neurol. /Paris/, 1998; 154 /2/: 142-151.
11. **Gajdusek DC, Zigas V.:** *Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea,* N Engl J Med, 1957; 257: 974-978.
12. **Gajdasek DC, Gibbs CJ, Alpers M.:** *Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees,* Nature, 1966; 209: 794-796.
13. **Gerstmann J, Straussler E, Scheinker I.:** *Uber eine eigenartige hereditar-familiare Erkrankung des Zentralnervensystems zugleich ein Beitrag zur Frage des vorzeitigen lokalen Alterns,* Z Neurol., 1936; 154: 736-762.
14. **Gibbs CJ, Gajdusek DC, Asher D, Alpers MP et al.:** *Creutzfeldt-Jacob disease /spongiform encephalopathy/ transmission to chinpanzee,* Science, 1968; 161: 382-389.
15. **Hauw JJ, Lazarini F, Sazdovitch V, Seilhean D. et al.:** *Les maladies a agents transmissibles non conventionnels /"Prion"/: nosologie et diagnostic,* Rev. Neurol. /Paris/, 1998; 154 /2/: 131-137.
16. **Hill H, Zeidler M, Ironside J, Collinge J.:** *Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jacob disease by tonsil biopsy,* Lancet, 1997; 349: 99-100
17. **Jacob A.:** *Uber eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischen Befunden Z.* Z. Neurol. Psychiat., 192l; 64 /2/: 147-228.
18. **Kovanen J, Erkinjuntti T, Ivanainen M, Ketonen M, et al.:** *Cerebral MR and CT imagining in Creutzfeldt-Jacob Disease,* Journ Computer Ass. Tomography /New York/, 1985; 9/1/: 125-128.
19. **Lasmezas CI, Deslys JP, Demaimay R., Adjou KT, Lamoury F.:** *BSE transmission to macaques,* Nature, 1996; 381: 743-744.
20. **Lugaresi R, Medori R, Montagna P, Baruzzi A, Cortelli P, Lugaresi A. et al.:** *Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei,* N Engl J Med, 1986; 315: 997-l003.

21. **Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs CJ.:** *Creutzfeldt-Jacob disease virus isolations from the Gertsmann-Straussler syndrome,* Brain, 1981, 1o4: 559-588.
22. **May W.:** *Creutzfeldt-Jacob Disease,* Acta Neurol Scandinav, 1968; 44: 1-32.
23. **Mitrova E.:** *Some new aspects of CJD epidemiology in Slovakia,* European Journal of epidemiology, 1991; 7: 439-449.
24. **Neumann M, Cohn R.:** *Progressive subcortical gliosis: a rare form of presenile dementia,* Brain, 1967; 90: 405-418.
25. **Rosenberg RN, White CL, Brown P et al.:** *Precautions and handling tissues, fluids and other contaminated materials from patients with documented or suspected Creutzfeldt-Jacob disease,* Ann Neurol. 1986; 12: 75-77.
26. **Tranchant C, Warter JM.:** *Le syndrome de Gerstmann Straussler Scheinker,* Rev. Neurol.Paris/, 1998; 154 /2/:152-157.
27. **The EUROCJD Group.:** *Epidemiologie genetique de maladie Creutzfeldt-Jacob en Europe,* Rev. Neurol. /Paris/ 2001; 157 /6-7/: 633-637.
28. **Zeidler M., Johnstone EC, Bamber RWK, Dickens CM et al.:** *New variant Creutzfeldt-Jacob disease: psychiatric features,* Lancet, 1997a; 350:908-910.
29. **Zeidler M. Stewart GE, Barraclough CR, Bateman DE et al.:** *New variant Creutzfeldt-Jacob disease: neurological features and diagnostic test,* Lancet, 1997b; 350: 903: 907.
30. **Zeidler M, Knight R, Stewart G, Ironside JW, Will RG, Green AJ, Pocchiari M:** *Diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease. Routine tonsil biopsy for diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jacob disease is not justified,* BMJ, 1999, 20; 318 /7182/: 538.
31. **Zilber N, Kahana E, Abraham M.:** *The Lybian Creutzfeldt-Jacob focus in Israel: an epidemiologic evaluation,* Neurology, 1991; 41: 1385-1391.
32. **Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeira K, Alperovitch A.et al.:** *A new variant of Creutzfeldt-Jacob disease in the UK,* Lancet, 1996; 347: 921-925.