ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΑ 1998, 2, 3: 110 - 124

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Μεταδοτικές σπογγόμορφες εγκεφαλόπαθειες

Ν. Α. Φλάρης[1], Α. Δ. Κωνσταντινίδου[2]

[1]Παθολογοανατομικό Εργαστήριο Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης

[2]Πρότυπο Νευρολογικό - Νευρομυϊκό Κέντρο Θεσσαλονίκης

Περίληψη: Πριν από μερικές δεκαετίες, η νόσος Creutzfeldt - Jakob ήταν μια μορφή άνοιας άγνωστη στους περισσότερους γιατρούς, τώρα όμως έχει γίνει ευρύτερα γνωστή ως η κυριότερη μορφή των μεταδοτικών σπογγόμορφων εγκεφαλοπαθειών ή νόσων prion στον άνθρωπο. Σ' αυτό συνέβαλαν, σε μεγάλο βαθμό, η πρόσφατη επιδημία σπογγόμορφης εγκεφαλοπάθειας των βοοειδών στην Αγγλία (νόσος των τρελών αγελάδων), η αναγνώριση ενός νέου τύπου της νόσου Creutzfeldt - Jakob, που πιθανόν σχετίζεται με τη νόσο των βοοειδών και η προβολή τους από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης. Από το 1920, που πρωτοπεριγράφηκε, μέχρι πρόσφατα η διάγνωση της νόσου βασίζονταν κυρίως σε μορφολογικά κριτήρια με ξεχωριστό χαρακτηριστικό τη σπογγόμορφη αλλοίωση της φαιάς ουσίας. Η ανακάλυψη της μεταδοτικότητας της νόσου και η ταυτοποίηση της πρωτεΐνης prion (PrP), ως απαραίτητου μολυσματικού παράγοντα, οδήγησαν σε νέα κατάταξη των σπογγόμορφων εγκεφαλοπαθειών στον άνθρωπο και τα ζώα και σε νέες μεθόδους προσέγγισης και διάγνωσής τους. Στην παρούσα ανασκόπηση θα αναφερθούμε στις διαφορετικές μορφές των μεταδοτικών σπογγόμορφων εγκεφαλοπαθειών, στην εξέλιξη της αντίληψής μας γι' αυτές και στην παθογενετική σχέση της πρωτεΐνης prion με αυτές.

Ιπποκράτεια 1998, 2 (3): 110 - 124

Οι μεταδοτικές σπογγόμορφες εγκεφαλοπάθειες (transmissible spongiform encephalopathies) ή νόσοι prion αποτελούν μια ομάδα νόσων του κεντρικού νευρικού συστήματος των ζώων και του ανθρώπου, οι οποίες οφείλονται σε λοιμώδεις παράγοντες με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, αλλά κυρίως εμφανίζονται ως κληρονομούμενες ή σποραδικές[1-5]. Προ τριετίας στο Ηνωμένο Βασίλειο (1996) παρατηρήθηκαν περιστατικά της νόσου Creutzfeldt - Jakob (CJD), τα οποία διέφεραν ως προς την κλινική εικόνα και τα ιστολογικά χαρακτηριστικά των βλαβών από τα κλασικά χαρακτηριστικά της CJD και θεωρήθηκε ότι αποτελούν νέο τύπο της νόσου[6]. Δέκα χρόνια νωρίτερα, πάλι στο Ηνωμένο Βασίλειο, είχε περιγραφεί μια νέα μορφή μεταδοτικής σπογγόμορφης εγκεφαλοπάθειας των βοοειδών (bovine spongiform encephalopathy - BSE), με χαρακτηριστικά επιδημίας[7]. Ήταν επόμενο να δημιουργηθεί μεγάλος θόρυβος από την εμφάνιση της νέας μορφής της νόσου στον άνθρωπο, η οποία πιθανώς να οφείλεται σε μετάδοση με τα τρόφιμα, με αποτέλεσμα να δοθεί μεγάλη δημοσιότητα σ' αυτήν την ομάδα των σπάνιων νόσων του ανθρώπου και να δημιουργηθούν έντονα προβλήματα με κοινωνικοοικονομικές προεκτάσεις σ' όλη την επικράτεια της Ευρωπαϊκής Ένωσης, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας.

Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται αναφορά στην ιστορική εξέλιξη της αντίληψής μας, όσον αφορά τις σπογγόμορφες εγκεφαλοπάθειες, στη φύση των παραγόντων στους οποίους οφείλονται, στην πρωτεΐνη prion, στην παθογενετική σχέση της μ' αυτές και στον κίνδυνο μετάδοσής τους από άνθρωπο σε άνθρωπο, ώστε να δοθεί το απαραίτητο γνωστικό υπόβαθρο για να γίνει κατανοητό το πρόβλημα του νέου τύπου της CJD και της σχέσης της με την BSE.

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Πριν καταλήξουμε στην ολοκληρωμένη αντίληψη, που σήμερα έχουμε για τις μεταδοτικές σπογγόμορφες εγκεφαλοπάθειες, ως μια ομάδα σαφώς καθορισμένων νοσολογικών οντοτήτων των ζώων και του ανθρώπου, οι οποίες χαρακτηρίζονται από συγκεκριμένες βασικές μορφολογικές και μοριακές αλλοιώσεις, χρειάστηκαν επίπονες και προσεκτικές μελέτες διαφορετικών, όπως θεωρούνταν τότε, νόσων αλλά και η συγκριτική και συνθετική ικανότητα της σκέψης, μερικών εξεχόντων νευρολόγων και νευροπαθολό-

γων της εποχής (Πίν. 1).

Πίν. 1: Χρονολογικός πίνακας εξέλιξης της γνώσης για τις σπογγόμορφες εγκεφαλοπάθειες.

1700	Αρχεία Βρεττανικού Κοινοβουλίου[15]	Αναγνώριση του προβλήματος με τη νόσο scrapie των αιγοπροβάτων.
1920-21	Creutzfeldt[8] - Jakob[9, 10]	Περιγραφή νόσου Creutzfeldt - Jakob ως σπαστικής ψευδοσκλήρυνσης.
1936	Gerstmann, Straussler και Scheinker[49]	Περιγραφή οικογενούς νόσου Gerstmann - Straussler - Scheinker.
1936	Cuille και Chelle[16]	Πειραματική μετάδοση της νόσου scrapie σε πρόβατα.
1957	Zigas και Gajdusek[11]	Περιγραφή της νόσου Kuru.
1959	Hadlow[12]	Έμφαση στην ομοιότητα της νόσου scrapie και της νόσου Kuru.
1966	Gajdusek, Gibbs και Alpers[13]	Πειραματική μετάδοση της νόσου Kuru σε πιθήκους.
1968	Gibbs, Gajdusek και Asher[14]	Πειραματική μετάδοση της νόσου Creutzfeldt - Jakob σε πηθίκους.
1981	Masters Gajdusek και Gibbs[51]	Πειραματική μετάδοση της νόσου Gerstmann - Straussler - Scheinker σε πηθίκους.
1982	Prusiner[19]	Περιγραφή πρωτεΐνης prion (PrP).
1986	Wells et al[7]	Περιγραφή σπογγόμορφης εγκεφαλοπάθειας των βοοειδών.
1986	Lugaresi et al[52]	Περιγραφή θανατηφόρου οικογενούς αϋπνίας.
1989	Dohura K. et al[22] Hsiao et al[23]	Περιγραφή μετάλλαξης στο γονίδιο της πρωτεΐνης prion στη νόσο Gerstmann - Straussler - Scheinker.
1992	Medori et al[53]	Περιγραφή μετάλλαξης στο γονίδιο της πρωτεΐνης prion στη θανατηφόρο οικογενή αϋπνία.
1996	Will, et al[6]	Περιγραφή νέας ποικιλίας νόσου Creutzfeldt - Jakob

Οι πρώτες ανακοινώσεις σχετικά με την CJD έγιναν το 1920 και 1921. Οι Jakob και Creutzfeldt πεπεισμένοι ότι αντιμετώπιζαν μια νέα νοσολογική οντότητα, περιέγραψαν έξι περιπτώσεις ασθενών, από τους οποίους όμως, όπως αποδείχθηκε αργότερα, μόνον οι δύο έπασχαν από CJD, όπως την ορίζουμε τώρα. Πρώτος ο Creutzfeldt[8], από το εργαστήριο του Alzheimer στο Breslau περιέγραψε την περίπτωση ασθενούς 22 ετών, η οποία παρουσίασε προοδευτική άνοια, τρόμο, σπαστικότητα, αταξία και πιθανώς αιφνίδιο μυόκλωνο (startle myoclonus) και κατέληξε μέσα στο χρόνο. Δεύτερος ο Jakob, από το Αμβούργο, περιέγραψε αρχικώς τρεις[9] και λίγο αργότερα και άλλους δύο ασθενείς[10], οι οποίοι πίστευε ότι έπασχαν από τη νόσο που είχε τότε πρόσφατα περιγράψει ο Creutzfeldt. Η παθολογοανατομική εξέταση του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) των ασθενών έδειξε μια διάχυτη, μη φλεγμονώδη, εκφυλιστική εξεργασία του ΚΝΣ με εστιακή νέκρωση. Οι βλάβες αφορούσαν κυρίως τον εγκεφαλικό φλοιό, όπου ήταν εντονότερες στο φλοιό της Ρολάνδειας αύλακας, αλλά εντοπίζονταν και στα βασικά γάγγλια και τον έσω θάλαμο με έντονη δευτερογενή εκφύλιση των φλοιονωτιαίων δεματίων. Μόνο όμως η τρίτη και η πέμπτη περίπτωση του Jakob παρουσίαζαν τη χαρακτηριστική σπογγόμορφη αλλοίωση της CJD. Ο Jakob αποκλείοντας την πιθανότητα της αμυοτροφικής πλαγίας σκλήρυνσης και της σκλήρυνσης κατά πλάκας, χρησιμοποίησε τον όρο της σπαστικής ψευδοσκλήρυνσης. Ο όρος αυτός για μεγάλο χρονικό διάστημα ήταν συνώνυμος της CJD, προοδευτικά όμως, με τη συγκέντρωση νέων δεδομένων για τη νόσο περιέπεσε σε αχρηστία.

Στη δεκαετία του 1950 υπήρξε μια προοδευτική

μεταβολή στη θεώρηση της CJD, με απόδοση μεγαλύτερης διαγνωστικής βαρύτητας στο σύνδρομο της προοδευτικής άνοιας με μυόκλωνο και την παρουσία της σπογγόμορφης αλλοίωσης. Το 1957 ο Zigas και ο Gadjusek περιέγραψαν τη νόσο Kuru στους ιθαγενείς της φυλής Fore στα ανατολικά υψίπεδα της Νέας Γουϊνέας, η μετάδοση της οποίας οφείλονταν στον τελετουργικό κανιβαλισμό, που εφάρμοζαν τα μέλη της φυλής[11]. Η νόσος αυτή έχει πλέον ιστορική μόνο σημασία για το ρόλο που έπαιξε στη σύνθεση της εικόνας που έχουμε για τις σπογγόμορφες εγκεφαλοπάθειες.

Το 1959 ο Hadlow, ένας κτηνίατρος νευροπαθολόγος, ήταν ο πρώτος ο οποίος είχε την οξύτητα να προσέξει τις ομοιότητες μεταξύ των νόσων scrapie των αιγοπροβάτων και Kuru[12], προσφέροντας έτσι το έναυσμα στον Gadjusek να προσπαθήσει και τελικώς να επιτύχει την πειραματική μετάδοση πρώτα της νόσου Kuru και μετά της νόσου Creutzfeldt - Jakob σε πρωτεύοντα ζώα με ενδοεγκεφαλική έγχυση εκχυλίσματος μολυσμένων εγκεφάλων στη δεκαετία του 1960[13,14]. Η μελέτη αυτή είχε ως αποτέλεσμα να προστεθεί το κριτήριο της μεταδοτικότητας της νόσου στα προϋπάρχοντα κλινικά και παθολογοανατομικά κριτήρια, με συνέπεια τη χρήση και επικράτηση του όρου "μεταδοτικής σπογγόμορφης εγκεφαλοπάθειας" σ' αυτήν την ομάδα των ασθενειών.

Η πρώτη μεταδοτική σπογγόμορφη εγκεφαλοπάθεια, που αναγνωρίστηκε, ήταν η νόσος scrapie των αιγοπροβάτων. Η νόσος scrapie είναι μια υποξεία, προοδευτική αταξία των αιγοπροβάτων, η οποία είχε αναγνωριστεί από τους βοσκούς πριν από 250 χρόνια[15] και μέχρι πρόσφατα θεωρούνταν ως μια κληρονομούμενη εκφυλιστική νόσος του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Πρώτοι οι βοσκοί της Ισλανδίας θεώρησαν ότι η νόσος ήταν μεταδοτική και η μετάδοσή της επιβεβαιώθηκε πειραματικά το 1936 με ενδοφθάλμιο έγχυση σε φυσιολογικά πρόβατα εκχυλίσματος από μολυσμένο εγκέφαλο προβάτων[16]. Ο λοιμώδης παράγοντας scrapie μεταδόθηκε με επιτυχία και σε ποντικούς το 1961[17]. Οι πρώτες έρευνες για τη φύση του παράγοντα scrapie έδειξαν ότι περνούσε από φίλτρα τα οποία επέτρεπαν τη διάβαση ιών αλλά όχι βακτηριδίων. Για το λόγο αυτό και για το μεγάλο διάστημα επώασης της νόσου, οι αιτιολογικοί παράγοντές της ονομάστηκαν βραδείς ιοί (slow viruses). Επιπλέον, η συμπεριφορά τους διέφερε από την τυπική συμπεριφορά των ιών, διότι ήταν απροσδόκητα ανθεκτικοί σε αδρανοποίηση από φυσικά αίτια, όπως οι υψηλές θερμοκρασίες και η υπεριώδης ακτινοβολία, τα οποία αδρανοποιούν τους άλλους ιούς, και γι' αυτό χαρακτηρίστηκαν ως μη συμβατικοί ιοί (unconventional viruses).

Στις αρχές της δεκαετίας του 1980 με τεχνική, που χρησιμοποιούσε μια πρωτεϊνάση, ταυτοποιήθηκε μια πρωτεΐνη μοριακού βάρους 27-30 kDa, ειδική για ιστούς μολυσμένους από παράγοντα scrapie[18], η οποία ονομάστηκε PrP (proteinase resistant protein) ή πρωτεΐνη prion "για να χαρακτηρίσει ένα μικρό πρωτεϊνικό λοιμογόνο σωματίδιο (proteinaceous infectious particle), το οποίο είναι ανθεκτικό στις περισσότερες διαδικασίες που μεταβάλλουν τα πυρηνικά οξέα"[19]. Στη συνέχεια, με τεχνικές ανάστροφης μοριακής γενετικής ανακαλύφτηκε το γονίδιο της πρωτεΐνης prion[20,21]. Η ανακάλυψη μεταλλάξεων στο γονίδιο αυτό στον άνθρωπο, σε περιπτώσεις οικογενών μορφών των μεταδοτικών σπογγόμορφων εγκεφαλοπαθειών[22,23], επιβεβαίωσε την κατάταξη διαφορετικών τύπων νόσων (σποραδικών, λοιμογόνων και κληρονομουμένων) σε μια ενιαία ομάδα, με βάση τα μορφολογικά χαρακτηριστικά της σπογγόμορφης αλλοίωσης και τη μεταδοτικότητα των νόσων. Έτσι, ο όρος "νόσοι prion" χρησιμοποιείται πλέον ευρέως ως συνώνυμος του όρου "μεταδοτικές σπογγόμορφες εγκεφαλοπάθειες".

Επί του παρόντος υπάρχουν τρείς υποθέσεις, οι οποίες προσπαθούν να εξηγήσουν τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά αυτών των λοιμωδών παραγόντων[3]. Στην ονομαζόμενη "υπόθεση μονοπρωτεΐνης" ο λοιμογόνος παράγοντας των νόσων αυτών απαρτίζεται από μια πρωτεΐνη (PrP), η οποία έχει την ικανότητα να πολλαπλασιάζεται μόνη της, χωρίς την ενδιάμεση συμμετοχή πυρηνικών οξέων. Μια δεύτερη υπόθεση θεωρεί ότι είναι ένας ιδιαίτερα μικρός ιός. Η τρίτη θεωρεί ότι είναι ένα virino, ένα δηλαδή μικρό πληροφοριακό μόριο, πιθανότατα πυρηνικό οξύ, το οποίο συνδυάζεται με μια πρωτεΐνη του ξενιστού (PrP).

SCRAPIE και PRIONS

Η παθογένεση της νόσου scrapie μελετήθηκε στους μυς[24]. Μετά από ενδοπεριτοναϊκό, ενδοφλέβιο ή υποδόριο ενοφθαλμισμό, ο παράγοντας που προκαλεί scrapie αρχίζει να πολλαπλασιάζεται στον σπλήνα, τους λεμφαδένες, το θύμο και τους υπογνάθιους σιελογόνους αδένες. Ο λοιμογόνος παράγοντας μεταδίδεται στη συνέχεια μέσω των νεύρων του αυτόνομου νευρικού συστήματος στη θωρακική μοίρα του νωτιαίου μυελού και από εκεί στο υπόλοιπο ΚΝΣ. Παρό-

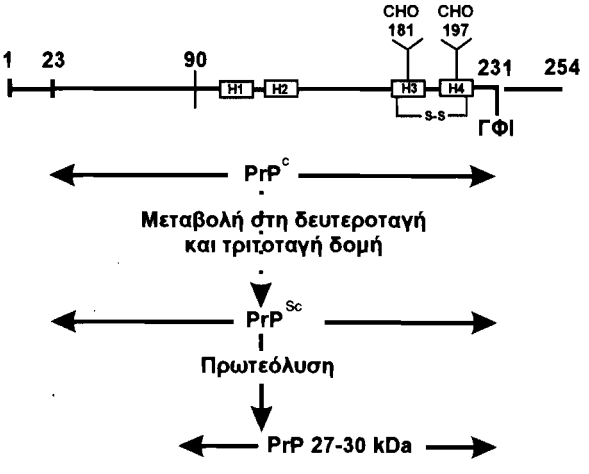
μοιος είναι και ο τρόπος μετάδοσης του παράγοντα στα φυσικά μολυνόμενα αιγοπρόβατα. Η μετάδοση του λοιμογόνου παράγοντα μέσω περιφερικής οδού, π.χ. με ενδογαστρική έγχυση, απαιτεί πολύ περισσότερες μονάδες μολυσματικότητας και είναι περίπου 1/40.000 λιγότερο αποδοτική σε σύγκριση με ενδοεγκεφαλική μετάδοση.

Ένα χαρακτηριστικό των παραγόντων αυτών είναι η ύπαρξη εμποδίου μετάδοσης από είδος σε είδος (species barrier). Όταν οι παράγοντες αυτοί μεταδοθούν από ένα είδος σε άλλο για πρώτη φορά έχουν ιδιαίτερα μεγάλο διάστημα επώασης. Όμως με επανειλημμένες διαβάσεις στο νέο είδος, το διάστημα επώασης ελαττώνεται μέχρι να φθάσει σε ένα ελάχιστο όριο, χαρακτηριστικό του στελέχους του παράγοντα και του νέου είδους του ζώου[25].

Ένα άλλο χαρακτηριστικό του παράγοντα scrapie είναι η διάκριση διαφορετικών στελεχών του. Έχουν ταυτοποιηθεί 20 διαφορετικά στελέχη scrapie μετά τη διάβασή του στους μυς. Η φαινοτυπική διάκρισή τους επιτυγχάνεται με έλεγχο του χρόνου επώασης, της σοβαρότητας και κατανομής των παθολογοανατομικών αλλοιώσεων και τη χρώση για PrP[3].

Η πρωτεΐνη Prion

Η πρωτεΐνη PrP από εγκεφαλικό ιστό μολυσμένο με scrapie είναι ανθεκτική στη δράση πρωτεασών, έχει μοριακό βάρος 27-30 kDa και προκύπτει από περιορισμένη πρωτεόλυση του αμινοτελικού άκρου μιας μεγαλύτερης πρωτεΐνης μοριακού βάρους 33-35 kDa (PrP^{Sc})[26] (Σχ. 1).



Σχ.1: Δομή των διαφορετικών μορφών του μορίου PrP. Η αμινοτελική ακολουθία σήματος (1-23) και η καρβοξυτελική υδροφοβική ακολουθία (232-254) αφαιρούνται κατά τη διαδικασία ωρίμανσης του μορίου PrP^c, το οποίο είναι συνδεμένο στο καρβοξυτελικό άκρο του με γλυκοσυλφωσφατιδυλινοσιτόλη (ΓΦΙ). Υπάρχουν τουλάχιστον 400 διαφορετικές μορφές PrP, οι οποίες διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τη δομή των αμινοσυνδεμένων ολιγοσακχαριτών (CHO) στις θέσεις 181 και 197. Το μόριο PrP^c χαρακτηρίζεται από τέσσερις υποθετικές περιοχές με δομή α-αλύσου (H1-H4). Σε αντίθεση, στο μόριο PrP^{Sc} / PrP^{CJD} μια ή περισσότερες από αυτές τις περιοχές έχουν δομή β-φύλλου. Με την πρωτεολυτική δράση πρωτεϊνάσης επί της PrP^{Sc} στα ζώα και της PrP^{CJD} στον άνθρωπο αφαιρείται τμήμα 67 αμινοξέων από το αμινοτελικό άκρο του μορίου και παράγεται η PrP μοριακού βάρους 27-30 kDa[5].

Με τη σειρά της βρέθηκε ότι η PrP^{Sc} προέρχεται από μια φυσιολογική πρωτεΐνη (PrP^c), η οποία εκφράζεται φυσιολογικά στην κυτταρική μεμβράνη πολλών διαφορετικών τύπων κυττάρων όλων των θηλαστικών που εξετάστηκαν μέχρι τώρα. Είναι μια σιαλυλογλυκοπρωτεΐνη, η οποία συνδέεται με γλυκοσυλφωσφατιδυλινοσιτόλη στην εξωτερική πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης και της οποίας ο υψηλότερος βαθμός έκφρασής της παρατηρείται στους νευρώνες[27-29]. Η φυσιολογική λειτουργία της PrP^c είναι άγνωστη προς το παρόν.

Διαφορές και ομοιότητες της PrP^c και PrP^{Sc}

Παρόλο που το ένα μόριο παρατηρείται σε φυσιολογικούς ιστούς (PrP^c), ενώ το άλλο σε ιστούς μολυσμένους με παράγοντες σπογγόμορφης εγκεφαλοπάθειας (PrP^{Sc} PrP^{CJD}), μέχρι σήμερα δεν διαπιστώθηκαν διαφορές στη χημική σύσταση ανάμεσα στα δύο μόρια. Και τα δύο έχουν το ίδιο μοριακό βάρος (33-35 kDa), την ίδια ακολουθία αμινοξέων, τους ίδιους πολυσακχαρίτες και συνδέονται με γλυκολφωσφατιδυλινοσιτόλη. Η κύρια διαφορά τους έγκειται στη συμπεριφορά τους, όταν εκτεθούν στη δράση της πρωτεϊνάσης Κ και τη διαλυτότητά τους. Το μόριο PrP^c καταβολίζεται εξ ολοκλήρου με επίδραση πρωτεϊνασών, ενώ αντίθετα το μόριο PrP^{Sc} (και PrP^{CJD}) υφίσταται μερική πρωτεόλυση ενός τμήματος 67 αμινοξέων από το αμινοτελικό άκρο του και δίνει την πρωτεΐνη PrP μοριακού βάρους 27-30 kDa. Η φυσιολογική πρωτεΐνη PrP^c είναι ευδιάλυτη, ενώ η πρωτεΐνη PrP^{Sc}, όπως και η PrP, είναι δυσδιάλυτοι. Έχουν ινιδώδη διαμόρφωση και σχηματίζουν συναθροίσεις παρόμοιων μορίων, δημιουργώντας έτσι ινίδια με μορφολογικά χαρακτηριστικά αμυλοειδούς. Τα μόρια αυτά διαφέρουν και ως προς τη στερεοτακτική δομή τους. Ενώ το

μόριο PrP^c έχει κυρίως δομή α-αλύσου, τα μόρια PrP^{Sc} και PrP έχουν κυρίως δομή β-φύλλου[5].

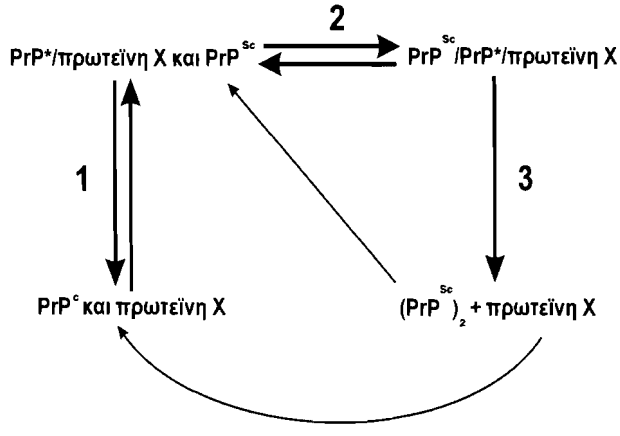
Το γονίδιο της πρωτεΐνης Prion

Το γονίδιο της πρωτεΐνης prion καλείται PRNP στον άνθρωπο (Prn-p στα ζώα) και εντοπίζεται στο βραχύ βραχίονα του χρωμοσώματος 20 (και στην ομόλογη θέση του χρωμοσώματος 2 στο μυ)[5]. Το ανοικτό πλαίσιο ανάγνωσης (ORF) του γονιδίου απαρτίζεται από ένα μόνο εξώνιο. Στον άνθρωπο υπάρχει πολυμορφισμός στο κωδίκιο (codon) 129 όπου η μεταβολή από την ακολουθία ATG σε GTG έχει σαν αποτέλεσμα την αντικατάσταση της μεθειονίνης από βαλίνη. Το κατά πόσον ένα άτομο είναι ομοζυγώτης ή ετεροζυγώτης για τον ένα ή τον άλλο γονότυπο στο κωδίκιο 129 του PRNP επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό την ευαισθησία του στη CJD[30] και τη φαινοτυπική έκφραση τυχόν μεταλλάξεων σε άλλες θέσεις του γονιδίου. Μετάλλαξη στο κωδίκιο 178 του PRNP σε συνδυασμό με αλληλόμορφο μεθειονίνης στη θέση 129 δίνει κλινικό φαινότυπο θανατηφόρου οικογενούς αϋπνίας, ενώ η ίδια μετάλλαξη σε συνδυασμό με αλληλόμορφο βαλίνης στη θέση 129 δίνει κλινικό φαινότυπο οικογενούς νόσου Creutzfeldt - Jakob[31].

Η Παθογενετική σημασία της PrP^{Sc} (PrP^{CJD})

Πολλά μοριακά δεδομένα αναδεικνύουν την παθογενετική σχέση της πρωτεΐνης PrP με τις σπογγόμορφες εγκεφαλοπάθειες. Η πρώτη ένδειξη προέκυψε από τη βιοχημική ανάλυση των πλακών αμυλοειδούς που παρατηρούνται σε ζώα με νόσο scrapie, η οποία έδειξε ότι απαρτίζονται από πρωτεΐνη PrP ανθεκτική στις πρωτεάσες[32]. Οι νευροπαθολογοανατομικές εκφυλιστικές αλλοιώσεις, η σπογγόμορφη εκφύλιση των νευρώνων και η αντιδραστική αστροκυττάρωση, συνεντοπίζονται με την παρουσία παθολογικής πρωτεΐνης PrP^{Sc} [32]. Επιπλέον, υπάρχει χρονική ακολουθία στην έκφραση της παθολογικής πρωτεΐνης PrP^{Sc} και των νευροπαθολογοανατομικών εκφυλιστικών αλλοιώσεων. Πρώτα παρατηρείται προοδευτική αύξηση της έκφρασης της παθολογικής πρωτεΐνης και μετά από λίγες ημέρες εμφανίζονται οι εκφυλιστικές αλλοιώσεις[33].

Περισσότερα δεδομένα, που ενισχύουν την παθογενετική σημασία της PrP, προέκυψαν από την ανάλυση τρανσγονιδιακών (transgenic) μυών. Ομοζυγώτες για PrP-null (knockout) μύες ($Prn\text{-}p^{o/o}$), οι οποίοι παρεπιμπτόντως μεγαλώνουν και πολλαπλασιάζονται χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα και παρουσιάζουν μερικά προβλήματα σε μεγαλύτερη ηλικία, αν εμβολιαστούν με παράγοντα scrapie, δεν αναπτύσσουν τα κλινικά και παθολογοανατομικά ευρήματα της νόσου scrapie[34]. Μια άλλη σειρά από μελέτες σε τρανσγονιδιακούς μυς έδειξε ότι η PrP είναι σημαντικός παράγοντας στον φραγμό μετάδοσης μεταξύ των ειδών (species barrier) του παράγοντα scrapie. Η μετατροπή της PrP^c σε PrP^{Sc} και η ανάπτυξη της νόσου στον ξενιστή είναι ευκολότερη, όταν η PrP του μολυσματικού παράγοντα έχει την ίδια πρωτοταγή δομή με την PrP του ξενιστή[35]. Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν αρχικά στην υπόθεση ότι η PrP^{Sc} του μολυσματικού παράγοντα σχηματίζει σύμπλοκα με την PrP^c του ξενιστή και τη μετατρέπει σε PrP^{Sc} επιτρέποντας έτσι τον "πολλαπλασιασμό" του μολυσματικού παράγοντα. Παραπέρα όμως έρευνες έχουν δείξει ότι η κατάσταση είναι περισσότερο πολύπλοκη και ότι απαιτούνται γι' αυτήν τη μετατροπή ένας ή περισσότεροι πρωτεϊνικοί παράγοντες του ξενιστή, οι οποίοι προς το παρόν καλούνται πρωτεΐνη X[36,37] (Σχ. 2).



Σχ. 2: Σχηματικό διάγραμμα πιθανού μηχανισμού δημιουργίας νέων μορίων PrP

Στάδιο 1: Η πρωτεΐνη PrP^c συνδέεται με την πρωτεΐνη X, η οποία πιθανολογείται ότι είναι μια μοριακή chaperone (μόρια τα οποία υποβοηθούν τη διαμόρφωση των πρωτεϊνών).

Στάδιο 2: Η "μολυσματική" πρωτεΐνη PrP^{Sc} συνδέεται με το σύμπλοκο PrP*/X.

Στάδιο 3: Η PrP* μετατρέπεται σε "νέα μολυσματική" πρωτεΐνη PrP^{Sc} και ελευθερώνονται η πρωτεΐνη X και ένα ινιδώδες διμερές PrP^{Sc}. Το στάδιο αυτό είναι μη αντιστρεπτό.

Σύμφωνα μ' αυτό το πρότυπο, ένα ποσοστό από τα "μολυσματικά" διμερή PrP^{Sc} διαχωρίζονται σε μονομερή, τα οποία επανεισέρχονται στο μηχανισμό "πολλαπλασιασμού". Η ακριβής στοιχειομετρία

αυτού του υποθετικού μηχανισμού δημιουργίας νέων παθολογικών μορίων PrP δεν είναι γνωστή.

ΣΠΟΓΓΟΜΟΡΦΕΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΕΣ ΣΤΑ ΖΩΑ

Μέχρι τώρα έχουν αναγνωριστεί 6 μορφές μεταδοτικής σπογγόμορφης εγκεφαλοπάθειας στα ζώα (πίν. 2).

Πίν. 2: Μεταδοτικές σπογγόμορφες εγκεφαλοπάθειες

ΖΩΟΝΟΣΟΙ

Scrapie αιγοπροβάτων

Χρόνια φθισική νόσος των ελαφιών και των elk

Μεταδοτική εγκεφαλοπάθεια των μινκ

Σπογγόμορφη εγκεφαλοπάθεια των βοοειδών (BSE)

Μεταδοτική σπογγόμορφη εγκεφαλοπάθεια των εξωτικών οπληφόρων ζώων

Σπογγόμορφη εγκεφαλοπάθεια των αιλουροειδών

ΝΟΣΟΙ ΑΝΘΡΩΠΟΥ

Νόσος Creutzfeldt - Jakob (CJD)*

Σποραδική

Ιατρογενής (γνωστός παράγοντας κινδύνου μετάδοσης της νόσου)

Οικογενής (προσβλημένος συγγενής 1ου βαθμού με ίδια νόσο)

- *σπογγόμορφη εγκεφαλοπάθεια στον εγκεφαλικό ή/και παρεγκεφαλιδικό φλοιό ή/και υποφλοιώδη φαιά ουσιά ή/και*
- *εγκεφαλοπάθεια με ανοσοϊστοχημική θετικότητα για PrP (πλάκες ή/και συναπτική)*

Νόσος Gerstman - Sraussler - Scheinker (GSS)*

γνωστή κληρονομικότητα κατά τον επικρατούντα αυτοσωματικό χαρακτήρα

προοδευτική αταξία, σπαστικότης ή/και άνοια

- *εγκεφαλο(μυελο)πάθεια με πολυκεντρικές πλάκες PrP*

Θανατηφόρος οικογενής αϋπνία (FFI)*

γνωστή μετάλλαξη PRNP178

- *εκφύλιση πυρήνων θαλάμου, εστιακή σπογγόμορφη αλλοίωση φλοιού*

Kuru*

- *μόνο σε ιθαγενείς Fore*

Νέος τύπος νόσου Creutzfeldt - Jakob**

* Με πλάγια γράμματα αναφέρονται τα διαγνωστικά κριτήρια των σπογγόμορφων εγκεφαλοπαθειών στον άνθρωπο, όπως διατυπώθηκαν από διεθνή επιτροπή το 1995[2].

** Κατά την περίοδο εργασίας της επιτροπής δεν είχε ακόμα αναγνωριστεί ο νέος τύπος της CJD και δεν αναφέρονται κριτήρια γι' αυτή τη μορφή της νόσου[2,6].

Η συχνότερη από αυτές και η πρώτη, που περιγράφηκε, είναι η νόσος scrapie των αιγοπροβάτων. Παρατηρείται σε πολλές χώρες αλλά δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής δεδομένα ότι μεταδόθηκε ποτέ στον άνθρωπο. Προκαλεί αταξία, τρόμο, αδυναμία, φθίση, έντονη δίψα και σε μερικές περιπτώσεις έντονο κνησμό, με αποτέλεσμα τα ζώα να τρίβονται σε αντικείμενα και να προκαλούν απόπτωση του τριχώματός τους, γεγονός και από το οποίο προέκυψε το όνομα της νόσου (στην αγγλική γλώσσα to scrape off ⇨ scrapie)[5]. Η νόσος μπορεί να μεταδοθεί από ζώο σε ζώο, όταν χρησιμοποιούνται ως τροφή πλακούντες μολυσμένων ζώων[38]. Ο χρόνος επώασης της νόσου εξαρτάται από την οδό μετάδοσης. Σε περίπτωση πειραματικής μετάδοσης με ενδοεγκεφαλική έγχυση είναι 1-2 έτη, ενώ σε περίπτωση μετάδοσης από περιφερική οδό είναι πολύ μεγαλύτερη. Η διαγνωστική ιστοπαθολογική βλάβη είναι η παρουσία ευμεγέθων κενοτοπίων στους νευρώνες. Η διάγνωση επιτυγχάνεται με την ανεύρεση των κενοτοπίων στους νευρώνες του ραχιαίου απαγωγού πυρήνα του πνευμονογαστρικού και του πυρήνα του σφηνοειδούς δεματίου στον προμήκη μυελό.

Η χρόνια φθισική νόσος των ελαφιών και των elk παρατηρείται στο Κολοράντο και το Wyomig των ΗΠΑ[39]. Αυτή και το scrapie των αιγοπροβάτων είναι οι μόνες μεταδοτικές σπογγόμορφες εγκεφαλοπάθειες των ζώων στις οποίες παρατηρείται απευθείας μετάδοση από ζώο σε ζώο στη φύση. Η μεταδοτική εγκεφαλοπάθεια των μινκ περιγράφηκε στο Wisconsin των ΗΠΑ το 1947 και θεωρείται ότι προκαλείται από διατροφή των ζώων με μολυσμένα παράγωγα[40]. Η εγκεφαλοπάθεια των εξωτικών οπληφόρων ζώων παρατηρήθηκε σε ζώα (nyala, oryx, greater kudu, ankole) στους ζωολογικούς κήπους του Ηνωμένου Βασιλείου. Αυτή και η εγκεφαλοπάθεια των αιλουροειδών, η οποία παρατηρείται και στην οικιακή γάτα καθώς και σε άγρια αιλουροειδή (πούμα, cheetah, ocelot, τίγρης) σε ζωολογικούς κήπους, περιγράφηκαν στα μέσα της δεκαετίας του 1980 και θεωρείται ότι οφείλονται στον ίδιο παράγοντα με τη BSE[41].

Σπογγόμορφη εγκεφαλοπάθεια των βοοειδών (BSE) ή νόσος των τρελών αγελάδων

Περιγράφηκε ως νέα νοσολογική οντότητα το 1986 στο Ηνωμένο Βασίλειο[7]. Οι προσβλημένες αγελάδες αρχικά γίνονταν φοβισμένες και ανέπτυσσαν υπεραισθησία και αταξία. Η συμπεριφορά τους αλλοιώνονταν και μερικές φορές γίνονταν ανεξέλεγκτη, γεγονός στο οποίο οφείλεται και το προσωνύμιο νόσος των τρελών αγελά-

δων. Η νευροπαθολογική εξέταση του ΚΝΣ έδειξε χαρακτηριστικές αλλοιώσεις σπογγόμορφης εγκεφαλοπάθειας και αποδείχθηκε η μεταδοτικότητα του παράγοντα της ασθένειας, με χρονικό διάστημα επώασης 4-5 έτη. Σε αντίθεση με τις άλλες σπογγόμορφες εγκεφαλοπάθειες, η κατανομή των αλλοιώσεων σε όλες τις μολυσμένες αγελάδες ήταν η ίδια. Επίσης, όταν ο παράγοντας της νόσου μεταβιβάστηκε σε μυς, η κατανομή των αλλοιώσεων σ' αυτούς ήταν ίδια σε όλες τις περιπτώσεις και διέφερε από την κατανομή των αλλοιώσεων των μέχρι τότε γνωστών στελεχών scrapie, που είχαν μεταβιβαστεί στους μυς. Τα ευρήματα αυτά είναι ενδεικτικά ενός νέου τύπου μεταδοτικής σπογγόμορφης εγκεφαλοπάθειας[3].

Η επικρατούσα θεωρία[42] για την προέλευση της νόσου στις αγελάδες είναι ότι οφείλεται στην διατροφή τους με μολυσμένα παράγωγα τροφής (οστεάλευρα) από αιγοπρόβατα. Ο τρόπος αυτός διατροφής άρχισε στη δεκαετία του 1940 στο Ηνωμένο Βασίλειο. Στην αρχή της δεκαετίας του 1980 όμως έγινε μια ριζική μεταβολή στη διαδικασία προετοιμασίας των τροφών. Τα οστεάλευρα σταμάτησαν να υφίστανται επεξεργασία με οργανικούς διαλύτες και υψηλή θερμοκρασία, παράγοντες οι οποίοι οπωσδήποτε ελάττωναν τη μολυσματικότητα αυτών των τροφών. Η θεωρία αυτή ταιριάζει με την έναρξη των πρώτων συμπτωμάτων το 1985, 4-5 έτη μετά την έναρξη επεξεργασίας των τροφών με το νέο τρόπο. Υπάρχουν και άλλες θεωρίες ως προς την προέλευση του παράγοντα της νόσου. Σε κάθε περίπτωση όμως, η νόσος έλαβε διαστάσεις επιδημίας λόγω της διατροφής των ζώων με μολυσμένα παράγωγα διατροφής από αγελάδες (εξάλειψη του species barrier). Μετά από αυτό απαγορεύτηκε η διατροφή των μυρηκαστικών με πρωτεϊνούχες τροφές από άλλα μυρηκαστικά ζώα (εκτός από γάλα) και από το 1992 παρατηρείται προοδευτική ελάττωση των περιπτώσεων. Περιπτώσεις έχουν αναφερθεί και σε άλλες χώρες της ηπειρωτικής Ευρώπης, οι οποίες οφείλονταν σε εισαγωγή είτε προσβλημένων αγελάδων είτε μολυσμένων τροφών από το Ηνωμένο Βασίλειο.

ΣΠΟΓΓΟΜΟΡΦΕΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΕΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

Ο μεγαλύτερος αριθμός περιπτώσεων εγκεφαλοπάθειας στον άνθρωπο αφορά τη σποραδική μορφή της νόσου Creutzfeldt - Jakob (85%). Ένα μικρό ποσοστό (< 15%) οφείλεται σε οικογενείς ή ιατρογενείς περιπτώσεις και στο νέο τύπο της νόσου Creutzfeldt - Jakob, που περιγράφηκε πρόσφατα[1,4]. Η νόσος kuru, που παρατηρήθηκε σε ιθαγενή πληθυσμό, έχει εξαλειφθεί μετά τη διακοπή του τελετουργικού κανιβαλισμού μέσω του οποίου μεταδόθηκε και έχει ιστορική μόνο σημασία (πίνακας 2).

Νόσος Creutzfeldt - Jakob, σποραδική μορφή

Η νόσος έχει επιπολασμό 0,5-1,5 περιπτώσεων ανά 1.000.000 πληθυσμού το χρόνο. Δεν παρατηρείται μεταβολή της συχνότητας της νόσου από εποχή σε εποχή, από έτος σε έτος ή από περιοχή σε περιοχή (εκτός από τις περιοχές που παρατηρείται αυξημένος αριθμός οικογενών περιπτώσεων)[1,4]. Επομένως, στη χώρα μας περιμένουμε να παρατηρήσουμε ανάμεσα σε 5 με 15 περιπτώσεις το χρόνο. Μέχρι τώρα δεν έχουν διαπιστωθεί συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου για τη σποραδική μορφή της νόσου, όπως έκθεση σε μολυσμένα από scrapie ζώα, ή περιπτώσεις μετάδοσης από σύζυγο σε σύζυγο ή από ασθενή σε ασθενή, ή από μετάγγιση αίματος. Έχουν αναφερθεί μόνον ιατρογενείς περιπτώσεις μετάδοσης της νόσου με εξαιρετικούς τρόπους, όπως θα αναφερθεί παρακάτω, γι' αυτό και δεν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος μετάδοσης της νόσου στο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό που αναλαμβάνει τη φροντίδα τέτοιων ασθενών[1,4].

Το 80% των περιπτώσεων διαγιγνώσκονται σε ασθενείς ηλικίας 50-70 ετών. Ένα τρίτο των ασθενών αρχικά παρουσιάζεται χωρίς νευρολογική συνδρομή και παραπονείται για κόπωση, διαταραχή του ύπνου ή ελαττωμένη όρεξη. Ένα άλλο τρίτο παρουσιάζεται με νευρολογικά συμπτώματα, όπως απώλεια μνήμης, σύγχυση ή διαταραχή της συμπεριφοράς, ενώ ένα άλλο τρίτο ασθενών παρουσιάζεται με εστιακά σημεία, όπως αταξία, αφασία, ημιανοψία, ημιπάρεση ή αμυοτροφία. Οι τελευταίοι αυτοί παρουσιάζουν και το δυσκολότερο διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα και συγχέονται με νόσο του κινητικού νευρώνα[1,4]. Η κλινική διάγνωση προκύπτει από τη ραγδαία προοδευτική επιδείνωση της κλινικής εικόνας και την ανάπτυξη μυοκλωνικών κινήσεων, χαρακτηριστικά, ως αντανακλαστική κίνηση σε ήχο και αφή (startle myoclonus). Στην περίπτωση που η αταξία, η χοριοαθέτωση και τα σημεία νόσου κινητικού νευρώνος υπερτερούν η διάγνωση καθυστερεί. Το μέσο χρονικό διάστημα επιβίωσης από τη στιγμή της κλινικής εμφάνισης της νόσου είναι μόνο 5 μήνες και 80% των

ασθενών υποκύπτει μέσα στο χρόνο[1,4].

Εργαστηριακές εξετάσεις

Οι εργαστηριακές εξετάσεις είναι αρνητικές για φλεγμονή, δεν παρατηρούνται ευρήματα ενδεικτικά βλάβης ήπατος ή νεφρών και δεν υπάρχουν αντισώματα έναντι του παθογόνου παράγοντα[4]. Το ΕΝΥ έχει φυσιολογική πίεση, δεν παρουσιάζει αυξημένο αριθμό κυττάρων ή αυξημένα επίπεδα ανοσοσφαιρίνης και έχει φυσιολογική ή ήπια αυξημένη πρωτεΐνη. Δυσδιάστατη ηλεκτροφόρηση του ΕΝΥ ασθενών με CJD έδειξε ανώμαλη έκφραση πρωτεϊνών. Μια από αυτές τις πρωτεΐνες διαπιστώθηκε ότι ήταν μια φυσιολογική πρωτεΐνη του εγκεφάλου, η 14-3-3. Έχει αναπτυχθεί μια διαγνωστική δοκιμασία, η οποία βασίζεται σε ειδική ανοσολογική μέθοδο για διαπίστωση της παρουσίας της πρωτεΐνης 14-3-3. Η μέθοδος αναφέρεται ότι έχει ευαισθησία 96% και ειδικότητα 99%[43].

Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) αρχικά είναι φυσιολογικό ή δείχνει μη ειδική επιβράδυνση του ρυθμού. Αργότερα παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά περιοδικά οξύαιχμα σύμπλοκα. Με την παρουσία τους το ΗΕΓ έχει διαγνωστική ευαισθησία και ειδικότητα 67% και 86% αντίστοιχα[44]. Σε περίπτωση όμως, επανειλημμένων καταγραφών μπορεί να παρατηρηθούν αλλοιώσεις και σε 90% των ασθενών[4].

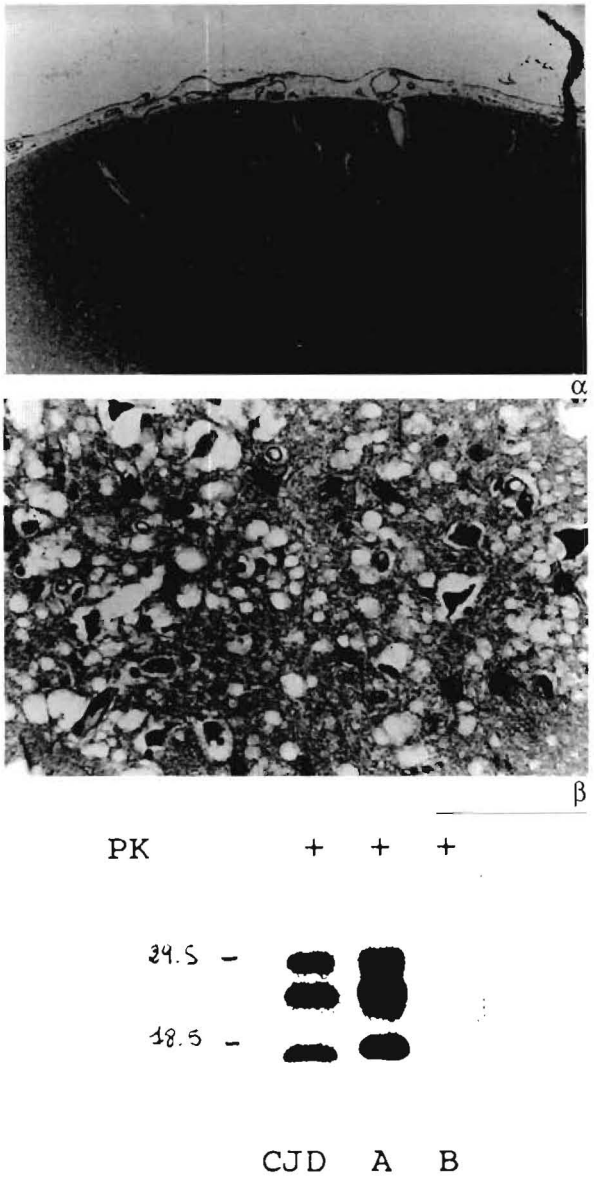
Ακτινολογικώς στην αξονική τομογραφία μπορεί να παρατηρηθεί μη ειδική ατροφία του εγκεφάλου σε προχωρημένο στάδιο της νόσου. Στη μαγνητική τομογραφία μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση του σήματος στα βασικά γάγγλια σε ακολουθίες Τ2 (79%)[45].

Διάγνωση

Σε περίπτωση τυπικής κλινικής εικόνας με μυόκλωνο, ραγδαία εξέλιξη, χαρακτηριστικό ΗΕΓ και την παρουσία πρωτεΐνης 14-3-3 στο ΕΝΥ, η διάγνωση μπορεί να θεωρείται σχεδόν βέβαιη. Σε μερικές περιπτώσεις που η διάγνωση είναι αβέβαιη, όταν ασθενής παρουσιάζεται με άτυπη κλινική εικόνα (απουσία άνοιας αρχικά, εμφάνιση μυοκλώνου σε τελικά στάδια) και επειδή τα ΗΕΓ ευρήματα και τα ευρήματα από το ΕΝΥ δεν είναι παθογνωμονικά, μπορεί να χρειαστεί ο κλινικός να καταφύγει σε βιοψία[4].

Παθολογοανατομικά ευρήματα

Η κλινική διάγνωση επιβεβαιώνεται με ιστολογική εξέταση του εγκεφάλου (βιοψία ή νεκροτομή), ανοσοϊστοχημική χρώση για πρωτεΐνη PrP^{CJD} ή Western blotting εκχυλίσματος του εγκεφάλου μετά από επίδραση πρωτεϊνάσης Κ (εικ. 1).



Εικ. 1: Περίπτωση σποραδικής μορφής CJD.

Η περίπτωση αφορά γυναίκα, ηλικίας 58 ετών, με σποραδική μορφή νόσου Creutzfeldt - Jakob. Η ασθενής παρουσιάστηκε 5 μήνες πριν από το θάνατό της με προοδευτική σπαστικότητα, αδυναμία και μυοκλονικές κινήσεις. Η κλινική της εικόνα επιδεινώθηκε ραγδαία και χαρακτηρίζονταν από συχνά επεισόδια κραυγών, έντονη αταξία και αδυναμία να σταθεί, να τραφεί και να κινηθεί. Δεν παρουσίαζε αλλοιώσεις στη μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου. Το ΗΕΓ παρουσίαζε διάχυτη επιβράδυνση του ρυθμού με διακοπτόμενη γενικευμένη δραστηριότητα δέλτα, χωρίς όμως γενικευμένα περιοδικά σύμπλοκα. Ο εγκέφαλος, κατά τη νεκροτομική εξέταση, δεν παρουσίαζε μακροσκοπικές αλλοιώσεις. Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε

με ιστολογική εξέταση του εγκεφάλου και βιοχημική ανάλυση εκχυλίσματος του εγκεφάλου.

α. Αιματοξυλίνη - Ηωσίνη. Χ25. Τομή από τον μετωπιαίο λοβό. Παρατηρείται διάχυτη σπογγόμορφη εκφύλιση κυρίως στις κατώτερες στοιβάδες του φλοιού.

β. Αιματοξυλίνη - Ηωσίνη. Χ100. Τομή από το φλοιό του μετωπιαίου λοβού. Παρατηρείται έντονη σπογγόμορφη αλλοίωση του νευροπιλήματος, απώλεια νευρώνων και αντιδραστική αστροκυττάρωση.

γ. Western blot για πρωτεΐνη PrP εκχυλίσματος εγκεφάλου μετά πρωτεόλυση με πρωτεϊνάση Κ. CJD: θετικός μάρτυρας Α: ασθενής και Β: φυσιολογικός μάρτυρας. Παρατηρείται έντονη θετική χρώση για πρωτεΐνη PrP. Οι τρεις ζώνες αντιστοιχούν σε διαφορετικά γλυκοσυλιωμένες μορφές της πρωτεΐνης. Η βαρύτερη αντιστοιχεί σε διγλυκοσυλιωμένη πρωτεΐνη, η δεύτερη σε μονογλυκοσυλιωμένη και η τρίτη σε αγλυκοσυλιωμένη πρωτεΐνη. Εντονότερη είναι η δεύτερη ζώνη.

Οι διαγνωστικές ιστολογικές βλάβες είναι η σπογγόμορφη αλλοίωση της φαιάς ουσίας, η απώλεια των νευρώνων, η αντιδραστική αστροκυττάρωση και η παντελής απουσία φλεγμονώδους αντίδρασης[2]. Στο 10% των σποραδικών κρουσμάτων, αλλά πολύ συχνότερα στη νόσο Kuru, σε μερικές οικογενείς μορφές σπογγόμορφων εγκεφαλοπαθειών και στο νέο τύπο της νόσου Creutzfeldt - Jakob παρατηρούνται διάχυτες πλάκες αμυλοειδούς. Οι πλάκες είναι θετικές σε χρώσεις PAS και ερυθρό του Κογκό και παρουσιάζουν χαρακτηριστική διπλοθλαστικότητα σε πολωμένο φως. Σε αντίθεση με τις γεροντικές πλάκες δεν περιβάλλονται από δυστροφικούς δενδρίτες[2].

Η παθογνωμονική ιστολογική βλάβη είναι η σπογγόμορφη αλλοίωση (spongiform change), η οποία έχει ορισθεί ως "διάχυτες ή εστιακές αθροίσεις μικρών υποστρόγγυλων ή ωοειδών κενοτοπίων στο νευροπίλημα σε όλο το πάχος ή στα εν τω βάθει στρώματα του εγκεφαλικού φλοιού, στον παρεγκεφαλιδικό φλοιό (ιδιαίτερα στη μοριακή στοιβάδα) ή στην υποφλοιώδη φαιά ουσία των ημισφαιρίων. Τα κενοτόπια μπορεί να είναι συρρέοντα"[2]. Η αλλοίωση αυτή πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί με προσοχή από άλλες περιπτώσεις σπογγίωσης της φαιάς ουσίας, που μπορεί να παρατηρηθεί σε περιπτώσεις ισχαιμικής / υποξικής βλάβης, άλλες εκφυλιστικές παθήσεις ή ακόμη και σε ιστολογικό artefact.

Υπάρχουν ειδικά αντισώματα τα οποία αναγνωρίζουν την πρωτεΐνη PrP με τα οποία μπορεί να γίνει ανοσοϊστοχημική χρώση τομών. Σε όλες τις παθολογικές περιπτώσεις παρατηρείται διάχυτη συναπτική και περικενοτοπιώδης χρώση και έντονη χρώση των πλακών αμυλοειδούς, εφόσον υπάρχουν. Η χρώση αυτή είναι παθογνωμονική[2]. Με την εφαρμογή της ανοσοϊστοχημικής χρώσης προτάθηκε η πιθανότητα χρήσης βιοψίας από παρίσθμιο αμυγδαλή, αλλά τα αποτελέσματα δεν ήταν ενθαρρυντικά για διάγνωση σε αρχικά στάδια της νόσου[4]. Δεν έχουν παρατηρηθεί μέχρι τώρα μεταλλάξεις του γονιδίου PRNP σε ασθενείς με σποραδική μορφή της CJD[3, 4].

Οικογενείς μορφές σπογγόμορφων εγκεφαλοπαθειών

Περίπου 10-15% των σπογγόμορφων εγκεφαλοπαθειών στον άνθρωπο είναι οικογενείς με κληρονομικότητα κατά τον επικρατούντα αυτοσωματικό χαρακτήρα[1, 4, 46]. Στις περισσότερες από τις οικογένειες που έχουν προσβληθεί έχουν διαπιστωθεί σημειακές μεταλλάξεις, διαγραφές ή εισαγωγές γενετικού υλικού στο γονίδιο PRNP. Περισσότερες από 20 διαφορετικές μεταλλάξεις έχουν περιγραφεί[46], που έχουν ως αποτέλεσμα φαινοτύπους, οι οποίοι είτε μιμούνται την κλασική CJD είτε προκαλούν διαφορετικές εκφυλιστικές νευρολογικές παθήσεις με χαρακτηριστική κλινική και παθολογοανατομική εικόνα. Οι ασθενείς με οικογενείς μορφές της νόσου CJD παρουσιάζονται σε νεαρότερη ηλικία και έχουν πιο παρατεταμένη εξέλιξη της νόσου[4]. Τα τυπικά ΗΕΓ ευρήματα απουσιάζουν και η πρωτεΐνη 14-3-3 δεν παρατηρείται στο ΕΝΥ στο μισό των περιπτώσεων[47]. Ομάδες ασθενών με CJD που παρατηρήθηκαν σε Εβραίους της Λιβύης, σε μια περιοχή της Σλοβακίας και στη Χιλή αποδείχτηκε ότι ήταν οικογενείς μορφές της CJD με μετάλλαξη στο κωδίκιο 200 του γονιδίου PRNP[48].

Η νόσος Gerstmann - Straussler - Scheinker (GSS)[49], η οποία χαρακτηρίζεται από σοβαρή παρεγκεφαλιδική αταξία, σπαστική παραπάρεση και εκτεταμένη εναπόθεση πλακών αμυλοειδούς στο ΚΝΣ έχει διαφορετικό φαινότυπο από τις άλλες σπογγόμορφες εγκεφαλοπάθειες, ώστε να θεωρηθεί ως διαφορετικός τύπος των νόσων αυτών[2]. Στις περισσότερες οικογένειες έχει περιγραφεί μετάλλαξη στον κωδίκιο 102 του γονιδίου PRNP, αλλά έχουν περιγραφεί και άλλες μεταλλάξεις[22, 23, 50]. Έχει επιτευχθεί μετάδοση του παράγοντα της νόσου σε πρωτεύοντα ζώα[51].

Η θανατηφόρος οικογενής αϋπνία (fatal familial insomnia - FFI), η οποία χαρακτηρίζεται από προοδευτική αϋπνία, δυσλειτουργία του αυτονόμου νευρικού συστήματος, άνοια και επιλεκτική εκφύλιση των κοιλιακών και μέσων ρα-

χιαίων θαλαμικών πυρήνων και εστιακή σπογγόμορφη αλλοίωση στο φλοιό, οφείλεται σε μετάλλαξη του κωδικίου 178 σε συνδυασμό με αλληλόμορφο μεθειονίνης στη θέση 129 του γονιδίου PRNP[31, 52, 53].

Νέος τύπος νόσου Creutzfeldt - Jakob

Μετά την εμφάνιση της επιδημίας BSE[7] στο Ηνωμένο Βασίλειο δημιουργήθηκε μια εθνική μονάδα επιτήρησης για νόσο CJD για το φόβο μετάδοσης της νόσου από είδος σε είδος. Μεταξύ του 1990 και 1994 δεν καταγράφηκε καμιά ασυνήθης περίπτωση. Από το 1994 μέχρι το 1997 όμως καταγράφηκαν 22 περιπτώσεις νέου τύπου νόσου Creutzfeldt - Jakob[6, 4]. Οι ασθενείς μ' αυτόν τον τύπο της νόσου, παρουσιάζονται σε νεαρότερη ηλικία και εκδηλώνονται με ψυχιατρικά συμπτώματα ή διαταραχές της συμπεριφοράς, παραισθησίες και δυσαισθησίες. Η διάρκεια της νόσου είναι μεγαλύτερη της τυπικής CJD και σχεδόν πάντοτε εμφανίζεται παρεγκεφαλιδική αταξία. Δεν παρατηρούνται τα τυπικά ΗΕΓ ευρήματα της CJD. Στην ιστοπαθολογική εξέταση των εγκεφάλων παρατηρούνται διάσπαρτες, διάχυτες πλάκες αμυλοειδούς θετικές για PrP^{CJD}. Κανένας από τους ασθενείς δεν παρουσίαζε μετάλλαξη στο γονίδιο PRNP. Όλοι ήταν ομοζυγώτες για το αλληλόμορφο μεθειονίνης στη θέση 129 του γονιδίου.

Αν και δεν έχει επιβεβαιωθεί επιδημιολογικά η συσχέτιση της νόσου με διατροφή με παράγωγα τροφής από μολυσμένες αγελάδες, πρόσφατες εργαστηριακές μελέτες της δομής του μορίου και μετάδοσης του παράγοντα της νόσου από τους ασθενείς αυτούς σε μυς, έδειξε ότι αυτός έχει τους χαρακτήρες του παράγοντα της BSE[54, 55].

ΜΕΤΑΔΟΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ Creutzfeldt - Jakob

Είναι γνωστό ότι μετά από μαγείρεμα, μονιμοποίηση σε φορμαλίνη και συμβατικές μεθόδους αποστείρωσης παραμένει ένα σημαντικό ποσοστό λοιμογόνου υλικού σε μολυσμένους από παράγοντα μεταδοτικών σπογγόμορφων εγκεφαλοπαθειών ιστούς, παράγωγα ιστών και επιμολυνθέντα χειρουργικά και εργαστηριακά όργανα. Αυτό οφείλεται στη μη συμβατική συμπεριφορά του υπεύθυνου παράγοντα στην επίδραση φυσικών παραγόντων και χημικών ουσιών που αδρανοποιούν τους συμβατικούς ιούς και έχει σαν αποτέλεσμα να υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης της νόσου από άνθρωπο σε άνθρωπο. Η εκτίμηση του κινδύνου αυτού έχει μεγάλη πρακτική σημασία για τα ορθά μέτρα προστασίας που πρέπει να εφαρμόζει το ιατρικό, νοσηλευτικό και εργαστηριακό προσωπικό κατά τη διάρκεια της φροντίδας ασθενών που πάσχουν από σπογγόμορφη εγκεφαλοπάθεια και για τον χειρισμό διαγνωστικών υγρών και ιστών από αυτούς.

Ιατρογενής μορφή νόσου Creutzfeldt - Jakob

Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί αρκετές περιπτώσεις ακούσιας μετάδοσης CJD από άνθρωπο σε άνθρωπο λόγω ιατρικών πράξεων. Οι περισσότερες περιπτώσεις αφορούν τη μετάδοση CJD σε ασθενείς που έλαβαν σκεύασμα αυξητικής ορμόνης[56], το οποίο παρασκευάστηκε από νεκροτομικό υλικό μεταξύ 1963-1985, πριν την εφαρμογή της ανασυνδυασμένης (recombinant) ορμόνης. Περιγράφηκαν περισσότερες από 100 περιπτώσεις παγκοσμίως, και οι περισσότερες παρατηρήθηκαν στη Γαλλία, όπου η νόσος αναπτύχθηκε σε 2,5% των ασθενών που έλαβαν το σκεύασμα. Στο Ηνωμένο Βασίλειο προσβλήθηκαν αντίστοιχα 1% των ασθενών και στις ΗΠΑ 0,2%[4]. Οι ασθενείς ανέπτυξαν πρώτα παρεγκεφαλιδική αταξία και κινητικές διαταραχές και αρκετά αργότερα άνοια. Ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις παρατηρήθηκαν κυρίως στην παρεγκεφαλίδα και τα βασικά γάγγλια. Η κλινική εικόνα και τα νευροπαθολογικά ευρήματα ήταν παρόμοια των ευρημάτων της νόσου Kuru, δείχνοντας ότι η ηλικία κατά την έκθεση (όλοι οι ασθενείς παιδιά και έφηβοι) στο λοιμογόνο παράγοντα ή/και η οδός μετάδοσης επηρεάζουν τα κλινοκοπαθολογοανατομικά χαρακτηριστικά της νόσου[4].

Άλλα περιστατικά αφορούν μετάδοση μέσω χειρουργικών πράξεων. Η πρώτη τέτοια περίπτωση αναφέρθηκε το 1974 και αφορούσε ασθενή που έλαβε μόσχευμα κερατοειδούς[57]. Δύο περιστατικά αναφέρθηκαν, μετά από χειρουργική επέμβαση για επιληψία, στα οποία χρησιμοποιήθηκαν μη κατάλληλα αποστειρωμένα ηλεκτρόδια, μολυσμένα από ασθενή που έπασχε από CJD[58]. Την τελευταία δεκαετία έχουν περιγραφεί περισσότερες από 80 περιπτώσεις CJD, μετά την ενδοκρανιακή τοποθέτηση πτωματικού μοσχεύματος σκληράς μήνιγγος. Η νόσος εκδηλώθηκε 16 μήνες έως 17 έτη μετά την επέμβαση. Οι περισσότερες περιπτώσεις είχαν κοινή προέλευση των μολυσθέντων μοσχευμάτων[59]. Δύο επιπλέον περιπτώσεις αναφέρονται από χρήση λυοφιλικών παραγώγων μολυσμένης πτωματικής μήνιγγος για εμβολισμό αγγείων[60, 61].

Μολυσματικότητα των ιστών

Η πειραματική μετάδοση της νόσου από τον άνθρωπο σε πρωτεύοντα ζώα επιτυγχάνεται με εκχυλίσματα από μολυσμένο εγκέφαλο, νωτιαίο μυελό και οφθαλμικούς ιστούς[1]. Όταν χρησιμοποιηθούν περιφερικοί ιστοί και ΕΝΥ, η μετάδοση έχει ποσοστό επιτυχίας μικρότερο από 50%. Εκτός από το ΕΝΥ, δεν έχει επιτευχθεί μετάδοση με κανένα άλλο υγρό του σώματος. Το γεγονός ότι ιστοί εκτός του νευρικού συστήματος είναι μολυσματικοί, σε πολύ μικρότερο βαθμό βέβαια, προκαλεί το εύλογο ερώτημα κατά πόσο οι παράγοντες που προκαλούν τις σπογγόμορφες εγκεφαλοπάθειες μπορεί να μεταδοθούν με μεταμόσχευση οργάνου ή μετάγγιση αίματος.

Δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής επιδημιολογικά δεδομένα μετάδοσης της CJD από άνθρωπο σε άνθρωπο με μετάγγιση αίματος. Η νόσος δεν παρατηρήθηκε σε αιμοφιλικούς, όπως επίσης, δεν παρατηρήθηκε και σε ασθενείς που κάνουν ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών[4]. Δεν αναφέρθηκε ανάπτυξη της νόσου μετά από μετάγγιση αίματος από αιμοδότες οι οποίοι ανέπτυξαν CJD αργότερα[62]. Επίσης η μετάγγιση μονάδων αίματος σε χιμπαντζήδες, τα πλέον ευαίσθητα ζώα στην πειραματική μετάδοση της νόσου από τον άνθρωπο, δε μετέδωσε τη νόσο[4]. Υπάρχουν όμως ανέκδοτες, μεμονωμένες αναφορές μετάδοσης της νόσου μετά από μετάγγιση και μεταμόσχευση οργάνου[63-64] και περιγράφηκε μετάδοση της νόσου σε μύες μετά από ενδοεγκεφαλικό ενοφθαλμισμό αίματος από ασθενείς με CJD[65].

Ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) των ΗΠΑ υποχρεώνει τους προμηθευτές να αποσύρουν αίμα και παράγωγα αίματος από αιμοδότες οι οποίοι αναπτύσσουν αργότερα CJD, ενώ δίνει την εντολή στους προμηθευτές να ενημερώνουν τους λήπτες των παραγώγων που αποδείχτηκαν μολυσμένα[4]. Σε περίπτωση ενημέρωσης του λήπτη, εφόσον δεν μπορεί να γίνει τίποτα προς το παρόν για να αποφευχθεί η τυχόν εξέλιξη της νόσου, ο γιατρός, ως σύμβουλος του ασθενούς, πρέπει να τον διαβεβαιώσει με έμφαση, ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης είναι θεωρητικός και δεν έχει τεκμηριωθεί.

Κίνδυνος μετάδοσης της νόσου σε ιατρικό, νοσηλευτικό και εργαστηριακό προσωπικό

Δυστυχώς υπάρχουν εσφαλμένες αντιλήψεις για τη φύση του παράγοντα της CJD με αποτέλεσμα πολλές φορές το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό να μην παρέχει την ορθή φροντίδα σ' αυτούς τους ασθενείς εξαιτίας του φόβου της μεταδοτικότητας της νόσου. Η νόσος είναι μεν μεταδοτική, δεν είναι όμως μολυσματική - κολλητική (contagious). Η αντίληψη αυτή έχει ως αποτέλεσμα είτε να μη γίνονται οι απαραίτητες για την επιβεβαίωση της νόσου διαγνωστικές εξετάσεις (βιοψία ή νεκροτομή) ή η νοσηλευτική φροντίδα, σε ασθενείς μάλιστα που τη χρειάζονται ιδιαίτερα, να είναι κατώτερη του προσδοκώμενου. Οι DeArmond και Prusiner αναφέρουν ποσοστό λάθους 20-30% στη διάγνωση των σπογγόμορφων εγκεφαλοπαθειών[5]. Συνεπώς πολλές περιπτώσεις ασθενειών που μπορούν να αντιμετωπιστούν χάνονται λόγω μη ολοκλήρωσης του απαραίτητου διαγνωστικού ελέγχου.

Επιδημιολογικά δεδομένα δε δείχνουν αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης της νόσου σε ιατρικό ή νοσηλευτικό προσωπικό και σε πρόσωπα του οικογενειακού και φιλικού περιβάλλοντος[4,5]. Έχουν αναφερθεί μέχρι στιγμής 24 περιπτώσεις ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού με CJD (έξι παθολόγοι, δύο νευροχειρουργοί, ένας παθολογοανατόμος, τρεις οδοντίατροι, ένας οδοντίατρος χειρουργός, εννέα νοσοκόμες, δύο βοηθοί νοσοκόμων και δύο ιστοτεχνολόγοι). Η συχνότητα της νόσου σε αυτούς είναι ίδια με τη συχνότητα στον υπόλοιπο πληθυσμό[5]. Έχει αναφερθεί μόνο μια περίπτωση ανάπτυξης της νόσου σε συζύγους[66].

Μέχρι στιγμής δεν έχει διαπιστωθεί μετάδοση της νόσου με έκθεση σε αναπνοή, σάλιο, ρινοφαρυγγικό έκκριμα, ούρα ή κόπρανα από ασθενείς με CJD[67]. Για το λόγο αυτό αρκεί η χρήση προστατευτικής μάσκας προσώπου και γαντιών κατά τη νοσηλεία των ασθενών. Προσοχή όμως χρειάζεται κατά την οσφυονωτιαία παρακέντηση στο χειρισμό και επεξεργασία του εγκεφαλονωτιαίου υγρού.

Μεγάλη προσοχή χρειάζεται όταν λαμβάνονται βιοψίες και όταν γίνεται νεκροτομή, ιδιαίτερα όταν γίνεται ανατομή των οργάνων του δικτυενδοθηλιακού συστήματος (λεμφαδένων, σπλήνα και του νευρικού συστήματος). Καλό είναι επίσης να λαμβάνονται προφυλακτικά μέ-

τρα προς αποφυγή διασποράς της οστικής σκόνης κατά τη διάνοιξη της κρανιακής κοιλότητας. Οπωσδήποτε πρέπει να χρησιμοποιούνται εργαλεία μιας χρήσης, όταν είναι δυνατό, αλλιώς η αποστείρωση πρέπει να γίνεται ως ακολούθως[5]:

1. Για στερεά απόβλητα και εργαλεία αποστείρωση σε αυτόκαυστο 4,5 ώρες στους 132°C.
2. Για υγρά απόβλητα, ανάμειξη 1:1 με 2N NaOH (κατ' όγκον) και αποστείρωση σε αυτόκαυστο 4,5 ώρες στους 132°C.
3. Σε περίπτωση που πέσει μολυσμένο υγρό, διαπότιση της επιφάνειας με 1 N NaOH τρεις φορές για 30 min κάθε φορά.

Όσον αφορά τους ιστούς, η μονιμοποίηση σε φορμαλίνη ελαττώνει σημαντικά, αλλά δεν εξουδετερώνει, τη μολυσματικότητά τους. Ο καλύτερος τρόπος για να εξουδετερωθεί τελείως είναι οι τομές να διατηρηθούν σε πυκνό μυρμηκικό οξύ για μια ώρα και να μονιμοποιηθούν ξανά σε φορμαλίνη και ύστερα να επακολουθήσει η διαδικασία εγκλεισμού των τομών σε παραφίνη. Η διαδικασία αυτή δεν αλλοιώνει τη χρωστική ικανότητα ή την αντιγονικότητα των ιστών, οι οποίοι καθίστανται όμως εύθρυπτοι[68]. Για τους λόγους αυτούς οι νεκροτομές, που αφορούν πιθανές περιπτώσεις σπογγόμορφων εγκεφαλοπαθειών, και η εξέταση των εγκεφάλων ή του υλικού των βιοψιών από τέτοιους ασθενείς πρέπει να γίνονται σε κέντρα που διαθέτουν την κατάλληλη υποδομή και δυνατότητα εξέτασης αυτών των ιστών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Τις δύο τελευταίες δεκαετίες, ειδικά μετά την ανακάλυψη της πρωτεΐνης PrP, η πρόοδος στις γνώσεις μας σχετικά με τις μεταδοτικές σπογγόμορφες εγκεφαλοπάθειες ήταν εκρηκτική, ιδιαίτερα όσον αφορά τις οικογενείς μορφές τους στον άνθρωπο και τις νόσους των ζώων. Η πρόοδος αυτή ίσως ήταν μεγαλύτερη από κάθε άλλο γνωστικό πεδίο της νευροπαθολογίας και επιβεβαιώθηκε με το βραβείο Nobel του 1997 στον Stanley Prusiner από το Σαν Φρανσίσκο των ΗΠΑ, έναν από τους βασικούς συντελεστές της προσπάθειας αυτής. Παρ' όλα αυτά, συνεχίζουν να μην υπάρχουν επιδημιολογικά ή μοριακά δεδομένα, τα οποία να εξηγούν τη σποραδική μορφή της CJD, η οποία είναι η πιο συχνή από τις σπογγόμορφες εγκεφαλοπάθειες στον άνθρωπο (85-90% όλων των περιπτώσεων). Επιπλέον, η εμφάνιση της BSE και του νέου τύπου της CJD προβλημάτισε έντονα τη δυτικοευρωπαϊκή κοινωνία, η οποία πιέζει την επιστημονική κοινότητα για περισσότερα στοιχεία σχετικά με τις σπογγόμορφες εγκεφαλοπάθειες και την ανεύρεση τρόπων για την πρόληψη και την αντιμετώπισή τους. Το μεγάλο χρονικό διάστημα επώασης στις νόσους αυτές, ιδιαίτερα όταν για πρώτη φορά μεταδίδονται από ένα είδος σε άλλο, καθιστά ιδιαίτερα δύσκολη την προληπτική αντιμετώπισή τους και χρειάζεται έντονη και οξυδερκής επαγρύπνηση εκ μέρους της επιστημονικής κοινότητας, όπως διαπιστώθηκε από την πρόσφατη εμπειρία στο Ηνωμένο Βασίλειο[4].

Γνωρίζουμε λοιπόν ότι τουλάχιστον μια συνιστώσα των σπογγόμορφων εγκεφαλοπαθειών είναι ένας λοιμογόνος παράγοντας, εφόσον αυτές μπορούν να μεταδοθούν από ζώο σε ζώο, η φύση του οποίου όμως δεν μας είναι ακριβώς γνωστή. Οι παράγοντες αυτοί προσβάλλουν αρχικά το λεμφικό σύστημα του οργανισμού και μεταδίδονται στο ΚΝΣ, στο οποίο εκδηλώνεται η νόσος και διακρίνουμε τουλάχιστον 20 διαφορετικά στελέχη υπεύθυνα για τη νόσο scrapie. Μεταδίδονται από είδος σε είδος με ιδιαίτερη δυσκολία, έτσι ώστε η μετάδοση δια της γαστρεντερικής οδού είναι εξαιρετικά απίθανη, εκτός και αν οι τροφές έχουν αυξημένη μολυσματικότητα (π.χ. μολυσμένος εγκέφαλος). Ένα από τα βασικά παθοφυσιολογικά φαινόμενα, που χαρακτηρίζουν τη λοίμωξη από αυτούς τους παράγοντες, είναι η μεταβολή στη στερεοτακτική δομή μιας φυσιολογικής πρωτεΐνης (PrP^c), η οποία ανευρίσκεται στην επιφάνεια των κυττάρων, κυρίως των νευρικών, προς μια αδιάλυτη, ανθεκτική σε πρωτεάσες μορφή (PrP^{Sc}), που παρατηρείται σε περιοχές με την παθογνωμονική σπογγόμορφη αλλοίωση και σε πλάκες αμυλοειδούς. Η ιδιαίτερη σημασία της πρωτεΐνης PrP στην παθοφυσιολογία των νόσων αυτών φαίνεται από την ανεύρεση μεταλλάξεων στο γονίδιο της πρωτεΐνης (PRNP) σε περιπτώσεις οικογενών μορφών των νόσων και την αδυναμία μετάδοσης της νόσου σε τρανσγονιδιακούς μυς, που δεν έχουν πρωτεΐνη PrP. Αυτά τα δεδομένα ενισχύουν την άποψη

ότι ο λοιμογόνος παράγοντας των σπογγόμορφων εγκεφαλοπαθειών είναι πρωτεϊνικός με κύριο συστατικό την πρωτεΐνη PrP.

Μαζί με τις τεχνικές δυσκολίες μελέτης των νόσων αυτών (η ανάλυση του τύπου ενός στελέχους του παράγοντα της νόσου απαιτεί μετάδοση από ζώο σε ζώο και μπορεί να διαρκέσει περισσότερο από έτος) παραμένουν και πολλά αναπάντητα ερωτήματα. Ποια είναι η φυσιολογική λειτουργία της πρωτεΐνης PrP; Πώς "πολλαπλασιάζεται" ο λοιμογόνος παράγοντας των μεταδοτικών σπογγόμορφων εγκεφαλοπαθειών; Πώς προκαλείται η εκφύλιση των νευρώνων από την παθολογική μορφή της πρωτεΐνης PrP; Πώς εξηγούνται τα διαφορετικά στελέχη του παράγοντα scrapie; Πώς εξηγούνται οι διαφορές στη νοσολογία διαφορετικών οικογενών μορφών σπογγόμορφων εγκεφαλοπαθειών με διαφορετικές μεταλλάξεις στο γονίδιο PRNP; Αυτά και άλλα ερωτήματα τροφοδοτούν την περιέργεια και φαντασία των σύγχρονων ερευνητών και η επίλυσή τους θα οδηγήσει σε νέες ανακαλύψεις στη βιολογία και την ιατρική. Μέσα στην αβεβαιότητα λοιπόν της αντίληψής μας για τη φύση των παραγόντων που προκαλούν αυτές τις σπάνιες και δραματικές για τον κλινικό γιατρό από τη μια, συναρπαστικές για τον ερευνητή από την άλλη, νόσους, ένα είναι βέβαιο: ότι το έπος των σπογγόμορφων εγκεφαλοπαθειών στην ιατρική και τη βιολογία μόλις τώρα αρχίζει.

ABSTRACT

Flaris N, Constantinidou A. **Transmissible Spongiform Encephalopathies.** Hippokratia 1998, 2 (3): 110 - 124

A few decades ago, Creutzfeldt - Jakob disease was an obscure form of dementia, unknown to most physicians. However, today it is a well known disease and the most common form of transmissible spongiform encephalopathies or prion diseases in humans. The recent outbreak of bovine spongiform encephalopathy (madcow disease) in England, the recognition of a new variant of Creutzfeldt - Jakob disease, which is probably related to bovine spongiform encephalopathy, and their presentation by the press and media were mainly responsible for that change. Since 1920, when Creutzfeldt - Jakob disease was first described, until recently the diagnosis of the disease was based on morphological criteria, the most specific of which is the spongiform change of the grey matter. The recognition of the transmissibility of the disease and the identification of prion protein (PrP) as an important element of the responsible infectious agent led to a new classification of the spongiform encephalopathies in humans and animals, and new methods of their diagnosis. Our review will focus on the description of the different forms of the transmissible spongiform encephalopathies, the evolution of our understanding of these diseases during the past decades, and the pathogenetic relationship of the prion protein and these diseases.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brown P, Gibbs CJ Jr, Rodgers - Johnson P et al. Human spongiform encephalopathy: The National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. Ann Neurol 1994, 35: 513-529.
2. Budka H, Aguzzi A, Brown P. et al. Neuropathological diagnostic criteria for Creutzfeldt - Jakob disease and other human spongiform encephalopathies (Prion Diseases) Brain Pathol 1995, S: 459-466.
3. Haywood AM. Transmissible spongiform encephalopathies. N Engl J Med 1997, 337: 1821-1828.
4. Johnson RT, Gibbs CJ Jr. Creutzfeldt - Jakob disease and related transmissible spongi-form encephalopathies. N Engl J Med 1998, 339: 1994-2004.
5. DeArmond SJ, Prusiner SB. Prion diseases. In: Graham DI, Lantos PL eds. Greenfield's Neuropathology. Arnold, 1997, 235-271.
6. Will RG, Ironside JW, Zeidler M et al. A new variant of Creutzfeldt - Jakob disease in the UK. Lancet 1996, 347: 921-925.
7. Wells GAH, Scott AC, Johnson CT et al. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. Vet Rec 1987, 121: 419-420.
8. Creutzfeldt HG. Uber eine eigenartige herdformige Erkrankung des Zentralnervensystems. Z Ges Neurol Psychiatr 1920, 57: 1-18.
9. Jakob A. Uber eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensy stems mit bemerkenswerten anatomischen Befunde (spastische Pseudosklerose Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). Z Ges Neurol Psychiatr 1921, 64: 147-228.
10. Jakob A. Uber eine der multiplen Sklerose klinisch nahestehende Erkrankung des Zentralnervensystems (spastische Pseu-dosklerose) mit bemerkenswerten anatomischen Befunde. Medizinische Klinik 1921, 17: 372-376.
11. Zigas V, Gajdusek DC. Kuru: Clinical study of a new syn-

drome resembling paralysis agitans in natives of the Eastern Highlands of Australian New Guinea. Med J Austral 1957, 2: 745-754.

12. Hadlow WJ. Scrapie and Kuru. Lancet, 1959, 2: 289-290.
13. Gadjusek DC, Gibbs CJ, Alpers M. Experimental transmission of a Kuru - like syndrome to chimpanzees. Nature 1966, 209: 794-796.
14. Gibbs CJ Jr, Gadjusek DC, Asher DM et al. Creutzfeldt - Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. Science 1968, 161: 388-389.
15. Parry HB. Recorded occurences of scrapie from 1750. In: Oppenheimer DR ed. Scrapie disease in sheep. New York: Academic Press, 1983: 31-59.
16. Cuille J, Chelle PL. La maladie dite tremblante du mouton est elle inoculable? Comptes Rendus Acad Sci 1936, 203: 1552.
17. Chandler RL. Encephalopathy in mice produced by inoculation with scrapie brain material. Lancet 1961, 1: 1378-9.
18. Bolton DC, McKinley MP, Prusiner SB. Identification of a protein that purifies with the scrapie prion. Science 1982, 218: 1309-1311.
19. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles causes scrapie. Science 1982, 216: 136-144.
20. Chesebro B, Race R, Wehrly K et al. Iden-tification of scrapie prion protein specific mRNA in scrapie infected and uninfected brain. Nature 1985, 315: 331-333.
21. Oesch B, Westaway D, Walchli M et al. A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. Cell 1985, 40: 735-746.
22. Dohura K, Tateishi J, Sasaki H et al. Pro > Leu change at position 102 of prion protein is the most common but not the sole mutation related to Gerstmann - Straussler syndrome. Biochem Biophys Res Commun 1989, 163: 974-979.
23. Hsiao K, Baker HF, Crow TJ et al. Link-age of a prion protein missense variant to Gerstmann - Straussler syndrome. Nature 1989, 338: 342-345.
24. Kimberlin PH, Walker CA. Pathogenesis of experimental scrapie. Ciba Found Symp 1988, 135: 37-62.
25. Kimberlin RH, Cole S, Walker CA. Tem-porary and permanent modifications to a single strain of mouse scrapie on trans-mission to rats and hamsters. J Gen Virol 1987, 68: 1875-1881.
26. Meyer PK, McKinley MP, Bowman KA et al. Separation and properties of cellular and scrapie prion proteins. Proc Natl Acad Sci USA 1986, 83: 2310-2314.
27. Kretzschmar HA, Prusiner SB, Stowring LE, DeArmond SJ. Scrapie prion proteins are synthesized in neurons. Am J Pathol 1986, 122: 1-5.
28. Stahl N, Baldwin MA, Burlingame AL, Prusiner SB. Identification of glycoinositol phospholipid linked and trucated forms of the scrapie prion protein. Biochemistry 1990, 29: 8879-8884.
29. Stahl N, Baldwin MA, Teplow DB et al. Structural analysis of the scrapie prion protein using mass spectrometry and animo acid sequencing. Biochemistry 1993, 32: 1991-2004.
30. Collinge J, Palmer MS, Dryden AJ. Ge-netic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt - Jakob disease. Lancet 1991, 337: 1441-1442.
31. Gambetti P, Parchi P, Petersen SB et al. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt - Jakob disease. Clinical pathological and molecular features. Brain Pathol 1995, 5: 43-51.
32. DeArmond SJ, Mobley WC, DeMott DL et al. Changes in the localization of brain prion proteins during scrapie infection. Neurology 1987, 37: 1271-1280.
33. Jendroska K, Heinzel FP, Torchia M et al. Proteinase resistant prion protein accu-mulation in Syrian hamster brain corre-lates with regional pathology and scrapie infectivity. Neurology 1991, 41: 1482-1490.
34. Bueller H, Aguzzi A, Sailer A, et al. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. Cell 1993, 73: 1339-1347.
35. Prusiner SB, Scott M, Foster D, et al. Transgenic studies implicate interactions between homologous PrP isoforms in scrapie prion replication. Cell 1990, 63: 673-686.
36. Telling GC, Scott M, Mastrianni J, et al. Prion propagation in mice expressing human and chimeric PrP transgenes implicate the interaction of cellular PrP and another protein. Cell 1995, 83: 79-90.
37. Prusiner SB, Scott MR, DeArmond SJ, Cohen FE. Prion Protein Biology. Cell 1998, 93: 337-348.
38. Pattison IH, Millson GC. Experimental transmission of scrapie to goats and sheep by the oral route. J Comp Pathol 1961, 71: 171-176.
39. Williams ES, Young S. Spongiform encephalopathies in cervidiae. Rev Sci Tech 1992, 7: 201-206.
40. McKenzie D, Bartz JC, Marsh RF. Transmissible mink encephalopathy. Semin Virol 1996, 11: 551-567.
41. Schreuder BEC. Animal spongiform encephalopathies - an update. I. Scrapie and lesser Known animal spongiform encephalopathies. Vet Q 1994, 16: 174-181.
42. Kimberlin RH. Speculations on the origin of BSE and the epidemiology of CJD. In Gibbs CJ Jr ed. Bovine Spongiform Encephalopathy. New York: Springer - Verlag. 1996, 155-175.
43. Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ Jr, et al. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmission spongiform encephalopathies. N Eng J Med 1996, 335: 924-930.
44. Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G et al. Accuracy and reliabillity of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt - Jakob disease. Arch Neurol 1996, 53: 162-166.
45. Finkenstaedt M, Szudra A, Zerr I, et al. MR imaging of Creutzfeldt - Jakob disease. Radiology 1996, 199: 793-783.
46. Richardson EP Jr, Masters CL. The nosology of Creutzfeldt - Jakob Disease and conditions related to the accumulation

of PrPCJD in the nervous system. Brain Pathology 1995, 5: 33-41.

47. Zerr I, Bodemer M, Gefeller O et al. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt - Jakob disease. Ann Neurol 1998, 43: 32-40.

48.Goldfarb LG, Brown P, Mitrova E, et al. Creutzfeldt - Jakob disease associated with the PRNP codon 200LYS mulation: an analysis of 45 families. Eur J Epidemiol 1991, 7: 477-486.

49. Gerstmann J, Straussler E, Scheinker I. Uber eine eigenartige hereditar - familiare Erkrankung des Zentralnervensy stems. Zugleich ein Beitrag zur Frage des vorzeitigen localen Alterns. Zeitschrift fur Neurologie und Psychiatrie 1936, 154: 736-762.

50. Ghetti B, Dlouhy SR, Giaccone G, et al. Gerstmann - Straussler - Scheinke Disease and the Indiana kindred. Brain Pathol 1995, 5: 61-75.

51. Masters CL, Gadjusek DC, Gibbs CJ Jr. Creutzfeldt - Jakob disease virus isolations from the Gerstmann - Straussler - Scheinke syndrome with an analysis of the various forms of amyloid plaques deposition in the virus induced spongi-form encephalopathies. Brain 1981, 104: 559-588.

52. Lugaresi E, Medori R, Montagna P et al. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. New Engl J Med 1986, 315: 997-1003.

53. Medori R, Tritschler HJ, LeBlanc A, et al. Fatal familial insomnia is a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion gene. New Engl J Med 1992, 326: 444-449.

54. Hill Af, Desbruslais M, Joiner S, et al. The same prion strain causes vCJD and BSE. Nature 1997, 389: 448-450.

55. Bruse ME, Will RG, Ironside JW et al. Transmission to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent. Nature 1997, 389: 498-501.

56. Brown P, Gadjusek DC, Gibbs CJ Jr, Asher DM. Potential epidemic of Creutfeldt - Jakob disease from human growth hormone therapy. N Engl J Med 1985, 313: 728-731.

57. Duffy P, Wolf J, Collins G, et al. Possible person to person transmission of Creutzfeldt - Jakob disease. N Engl J Med 1974, 290: 692-693

58. Bernoulli C, Siegfried J, Baumgartner G et al. Danger of accidental person to person transmission of Creutzfeldt - Jakob disease by surgery. Lancet 1977, 1: 478-479.

59. Brown P. Environmental causes of human spongiform encephalopathy. In: Baker HF, Ridley RM eds. Prion disease. Totowa N.J. Humana Press 1996, 139-154.

60. Antoine JC, Michel D, Bertholon P, et al. Creutzfeldt - Jakob disease after extracranial dura matter embolization for a naso-pharyngeal angiofibroma. Neurology 1997, 48: 1451-1453.

61. Defebvre L, Destee A, Caron J, et al. Creutzfeldt - Jakob after an embolization of intercostal arteries with cadhaveric dura matter suggesting a systematic transmission of the prion agent. Neurology 1997, 48: 1470-1471.

62. Ricketts MN, Cashman NR, Stratton EE, et al. Is Creutzfeldt - Jakob disease transmitted in blood? Emerg Infect Dis 1997, 3: 155-163.

63. Klein R, Dumble LJ. Transmission of Creutzfeldt - Jakob disease by blood transfusion. Lancet 1993, 341: 768.

64. Creange A, Gray F, Cesaro P, et al. Creutzfeldt - Jakob disease after liver transplantation. Ann Neurol 1995, 38: 269-272.

65. Manuelidis EE, Kim JH, Mericangas JR, Manuelidis L. Transmission in animals of Creutzfeldt - Jakob disease from juman blood. Lancet 1985, 2: 896-897.

66. Brown P. An epidemiologic critique of Creutzfeldt - Jakob disease. Epidemiol Rev 1980, 2: 113-135.

67. Gadjusek DC, Gibbs CJ Jr, Asher DM et al. Precautions in medical care of and in handling materials from patients with transmissible virus dementia (CJD). N Engl J Med 1977, 297: 1253-1258.

68. Brown P, Wolff A, Gadjusek DC. A sim-ple and effective method for inactivating virus infectivity in formalin fixed samples from patients with Creutzfeldt - Jakob disease. Neurology 1990, 40: 887-890.

Αλληλογραφία
Ν. Φλάρης
Παθολογοανατομικό εργαστήριο
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο
Κων/πόλεως 49 - 546 42 Θεσσαλονίκη

Corresponding author:
Flaris N.
Histopathology Laboratory
Hippokratio G.H.
Konstantinoupoleos 49, 546 42 Thessaloniki