

PRIONY A VEREJNÉ ZDRAVOTNÍCTVO

prof. Robert George Will, MD, FRCP

National Creutzfeldt-Jakob disease Surveillance Unit, Western General Hospital, Edinburgh, UK

Prionové choroby človeka, známe aj ako transmisívne spongiformné encefalopatie, sú skupinou zriedkavých, ale bez výnimky fatálnych neurodegeneratívnych chorôb. Tvoria osobitný problém verejného zdravotníctva, tak kvôli absencii laboratórneho vyšetrenia, ktoré by „in vivo“ identifikovalo nakazené zvieratá a ľudí, ako aj kvôli inkubačnej dobe, ktorá presahuje roky až dekády. Identifikovanie variantu Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby (vCJch) ako zoonózy, kauzálnie súvisiacej s bovinou spongiformnou encefalopatiou (BSE) a predpokladaný prenos nákazy potravinovým reťazcom človeka, vzbudili nielen veľký záujem verejnosti, ale aj obavy odborníkov, ktoré pretrvávajú aj v dôsledku potvrdeného šírenia infekcie transfúziou krvi. Aj keď zatiaľ nebol pozorovaný vertikálny prenos ochorenia, ani sekundárny prenos nákazy kontaminovanými chirurgickými nástrojmi, alebo nová forma infekcie BSE u človeka, potrvá ešte veľa rokov, kým sa takéto možnosti budú môcť vylúčiť. Úlohou verejného zdravotníctva sú opatrenia, s cieľom minimalizovať u ľudí expozíciu BSE potravinami a tiež ich potenciálnu expozíciu inými rizikami ako napr. krv, krvné deriváty, alebo výrobky farmaceutického priemyslu.

Kľúčové slová: prionové choroby, variant Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby, riziko, potrava, krv.

Neurol. pro praxi, 2007; 3: 145–148

Zoznam skratiek

BSE – Bovinná spongiformná encefalopatia
 CJch – Creutzfeldtova-Jakobova choroba
 vCJch – nový variant CJch
 CNS – centrálna nervová sústava
 FAO – organizácia pre potraviny a pôdohospodárstvo
 OIE – medzinárodný úrad pre epizootie
 PRNP – prionový gén človeka
 TMER – epidemiolog. prehľad transfúz. medicíny
 WHO – Svetová zdravotnícka organizácia

Prionové choroby sa v súčasnosti považujú za príčinu najväčšej krízy v Európskej únii. Dôvod spočíva v tom, že tieto choroby spája viacero biologicky jedinečných vlastností, ale aj v tom, že tvoria osobitný problém verejného zdravotníctva, predovšetkým kvôli absencii laboratórneho vyšetrenia, ktoré by „in vivo“ identifikovalo nakazené zvieratá a ľudí a tiež kvôli inkubačnej dobe, ktorá presahuje roky až dekády. Identifikovanie variantu CJch ako zoonózy, kauzálnie súvisiacej s BSE a predpokladaná cesta prenosu nákazy potravinovým reťazcom človeka, vzbudili nielen veľký záujem verejnosti, ale boli tiež výzvou pre tých, ktorí zodpovedajú za verejno-zdravotnícku politiku. I keď sa rozsiahla epidémia variantu CJch (vCJch) zatiaľ javí málo pravdepodobnou, obavy pretrvávajú, napr. v dôsledku potvrdenia prenosu tejto nákazy transfúziou krvi.

Prionové choroby človeka, známe aj ako transmisívne spongiformné encefalopatie, sú skupinou zriedkavých, ale bez výnimky fatálnych neurodegeneratívnych chorôb, ktoré sa vyskytujú v niekoľkých, zreteľne odlišných etiologických podskupinách. Sporadická CJch sa vyskytuje na celom svete s ročnou mortalitou 1–1,5 prípadov na milión obyvateľov a jej etiológia je neznáma: čo je dôležité, nie je známy žiaden vzťah ku prionovým chorobám zvierat. Genetické formy ľudských prionových chorôb sú domi-

nantne dedičné a súvisia – možno sú aj zapríčinené – mutáciami ľudského prionového génu. Iatrogénnu CJch spôsobuje interhumánny prenos infekcie z človeka na človeka v priebehu medikamentózneho alebo chirurgickej liečby, ako sú napr. podávanie ľudských hypofyziálnych hormónov alebo transplantovanie dura mater. Kuru je ochorenie spôsobené rituálnym kanibalizmom a jeho zemepisný výskyt sa obmedzuje na náhorné oblasti Novej Guiney. Variant CJch bol po prvý raz identifikovaný v Spojenom kráľovstve v roku 1996 (14). Predpokladá sa, že ide o nákazu človeka agensom, ktorý spôsobuje chorobu hovädzieho dobytku, BSE.

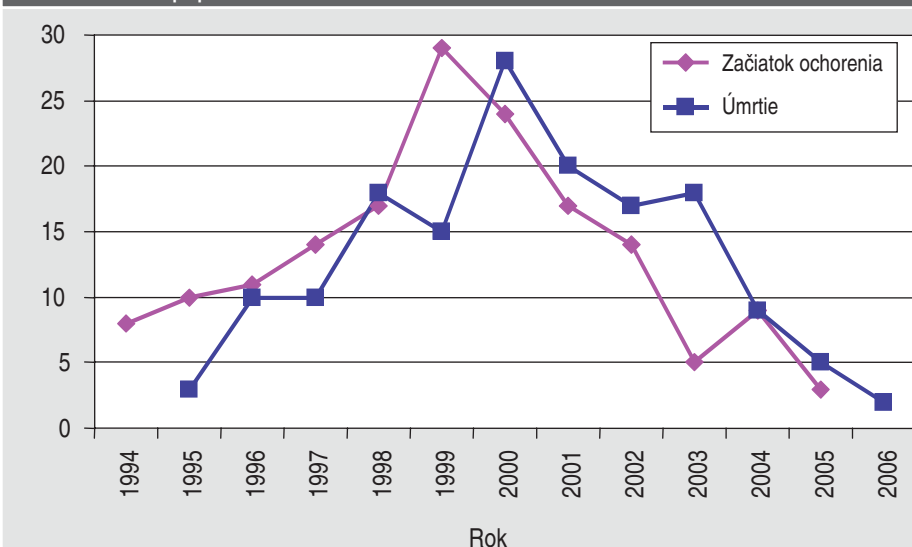
Predpokladaná cesta nákazy pri vCJch, sprostredkovaná vysokými titrami boviného tkaniva v potravinovom reťazci človeka, viedla k rozsiahlym opatreniam, s cieľom minimalizovať u ľudí expozíciu BSE jedlom a tiež minimalizovať ich potenciálnu expozíciu inými cestami nákazy ako sú krv, krvné deriváty, alebo výrobky farmaceutického priemyslu.

Epidemiológia

Variant CJch sa primárne vyskytuje v Spojenom Kráľovstve. Počiatkové obavy z extenzívnej epidémie sa – prinajmenšom doteraz – nepotvrdili. Po vyvrcholení výskytu v rokoch 1999/2000 (1) počet úmrtí a nových klinicky manifestovaných prípadov vCJch poklesol a v priebehu posledných piatich rokov sa každým rokom (obrázok 1) naďalej znižuje. Existujú obavy, že určitá nízka ročná mortalita vCJch bude pretrvávať ešte veľa rokov a v budúcnosti nemožno vylúčiť ani zvýšený výskyt prípadov súvisiacich s rozdielnou vnímavosťou populácie, podmienenou genetickými faktormi ako je polymorfizmus, alebo časovými variáciami pri expozícii BSE, cestou ľudských potravinových reťazcov (5). Akokoľvek uvažujeme, od identifikácie prvého prípadu vCJch uplynulo už 12 rokov a sériový výskyt sa nestal typickým rysom ani ako u iatrogennej CJch spôsobenej rastovým hormónom, ani ako u kuru.

Pacienti s vCJch sa okrem Spojeného Kráľovstva našli už v mnohých ďalších štátoch. Aktuálne údaje

Obrázok 1. Počet prípadov



o medzinárodnom výskyte vCJch sú na tabuľke 1 zoradené podľa jednotlivých štátov, vrátane prípadov súvisiacich s prenosom transfúziou krvi a tých pacientov, ktorí v anamnéze udávajú pobyt v Spojenom Kráľovstve. U týchto prípadov je pravdepodobnejšie, že k expozícii BSE došlo v Spojenom Kráľovstve a nie v štáte, kde bola choroba diagnostikovaná. Francúzsko je štát s druhým najvyšším počtom prípadov, pričom väčšina z nich bola identifikovaná v posledných dvoch rokoch. Posunutý výskyt francúzskych prípadov je v súlade s matematickým modelom, podľa ktorého možno vo Francúzsku očakávať pokles výskytu vCJch v priebehu nasledujúcich rokov (9).

Inkubačná doba vCJch nie je známa a to ani jej priemerná dĺžka, ani krivka distribúcie jej trvania. Podľa nálezov pri pokuse o usudzovať podľa inkubačnej doby iatrogennej CJch a kuru, by mohlo byť nesprávne, nakoľko pri vCJch ide o prekročenie medzidruhovej bariéry (a nie o inter-humánny prenos) a pôvodca nákazy je odlišný, s odlišným typom periférnej patogenézy. Prípady vCJch, u ktorých sa usudzuje na expozíciu BSE v Spojenom Kráľovstve, poskytujú určitú informáciu o potenciálnej dĺžke inkubačnej doby na základe predpokladu, že k expozícii ľudí BSE v Spojenom Kráľovstve došlo v rokoch 1980–1996. Odhadovaná inkubačná doba v rozmedzí 5–25 rokov u prípadov vCJch v Kanade, USA, Francúzsku ($n = 1$) a Írsku ($n = 2$) v podstate rádovo súhlasí s jedným z matematicky stanovených výpočtov (12).

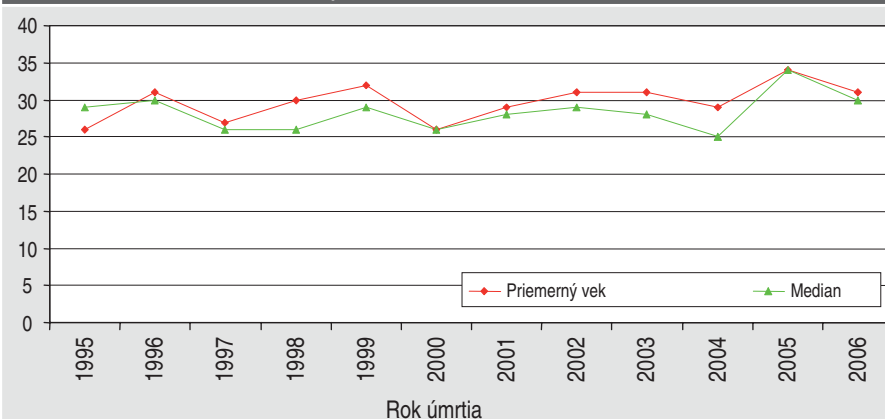
Rizikové faktory vCJch

Hlavnými, overenými rizikovými faktormi pre vznik vCJch sú: pobyt v Spojenom Kráľovstve, relatívne mladý vek, metionínová homozygotita na 129 kodóne génu pre prionový proteín (*PRNP*) a v minulosti pravdepodobne aj expozícia – konzumovanie hovädzích potravinových produktov s vysokou hladinou infekčnosti.

Mladý vek postihnutých vCJch v porovnaní so sporadickou CJch patrí k nevysvetleným okolnostiam. Môže súvisieť s variáciami podmienenými vekom a to tak vo vzťahu k infekcii určitým druhom potravín, ako aj k rozdielnej vnímavosti k nákaze (3), alebo v kombinácii týchto faktorov. Je pozoruhodné, že priemerný vek pri úmrtí na vCJch sa nezmenil od počiatku jej výskytu, teda už vyše 10 rokov (obrázek 2) a je zaujímavé, že priemerný vek pri úmrtí u francúzskych pacientov s vCJch je hranične, ale predsa štatisticky významne vyšší pri porovnaní s prípadmi v Spojenom Kráľovstve.

Všetky vyšetrené prípady vCJch (144/164) sú metionínová homozygoti na 129 kodóne prionového génu, v porovnaní s približne 40% takýchto homozygotov, ktoré sa zistili v normálnej populácii v Európe. Kritickou otázkou ostáva, či sa jednotlivci s alternatívnymi genotypmi na tomto lokuse môžu

Obrázek 2. Priemer / Median – vek pri úmrtí



Tabuľka 1. Variant Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby: súčasný stav

Krajina	Celkový počet primárnych prípadov (počet živých)	Celkový počet sekundárnych prípadov: transfúzia (počet živých)	Pobyt v SK 1 mesiac v priebehu rokov 1980–1996
SK	162 (6)	2 (0)	164
Francúzsko	21 (2)	–	1
Írsko	4 (1)	–	2
Taliansko	1 (0)	–	0
USA	2 (0)	–	2
Kanada	1 (0)	–	1
Saudská Arábia	1 (1)	–	0
Japonsko	1 (0)	–	0
Holandsko	2 (1)	–	0
Portugalsko	1 (1)	–	0
Španielsko	1 (0)	–	0

Japonský pacient sa zdržiaval v SK 24 dní v rokoch 1980–1996

Tabuľka 2. Preventívne opatrenia v Spojenom Kráľovstve

– Stiahnutie a odstránenie akýchkoľvek krvných preparátov, derivátov plazmy alebo tkanív od všetkých osôb, ktoré (neskôr) ochoreli na vCJch (December 1997).
– Import plazmy z USA pre účely frakcionácie na výrobu derivátov plazmy (vyhlásené v máji 1998, zavedené v októbri 1999).
– Leukodeplécia všetkých krvných zložiek (vyhlásené v júli 1998, zavedené na jeseň 2004).
– Prijemcov transfúzie vylúčiť z darovstva krvi (2004).
– Niektorým recipientom derivátov plazmy neodporúčať darovstvo krvi alebo orgánov (2004).

nakaziť agensom BSE a či toto povedie k ďalšej vlne nákazy, s dlhšou inkubačnou dobou. Nálezy získané výskumom experimentálneho prenosu na zvieracích modeloch takúto možnosť naznačujú (2), preto dôkladne vyšetrovanie a preskúmanie každého jednotlivého prípadu humánnej prionovej choroby ostáva naďalej prioritou.

Podľa pôvodnej hypotézy, k nákaze človeka pôvodcom BSE pravdepodobne došlo orálnou expozíciou prostredníctvom vysoko infekčného hovädzieho mozgu v ľudskej potrave. Nedávno ukončená porovnávací analýza (case-control study) podporuje hypotézu (13), ktorá zahŕňa potraviny s obsahom mechanicky získaného hovädzieho mäsa medzi rizikové faktory, ale niektoré nedostatky, nevyhnutné pri zvolenom spôsobe sledovania, oslabujú hodnover-

nosť získaných záverov. Nakoľko iné vysvetlenie pre výskyt vCJch nejestvuje, zavedenie a dodržiavanie opatrení, ktoré znižujú expozíciu ľudí k nákaze BSE na minimum, ostáva základnou podmienkou zabezpečenia ochrany verejného zdravia.

Sekundárny prenos vCJch

Patogenéza u vCJch je relatívne odlišná od patogenézy ostatných humánnych prionových chorôb. Líši sa väčším množstvom imunohistochemicky znázorneného prionového proteínu a vyššou hladinou infekčnosti aj mimo CNS, vo viacerých periférnych tkanivách, vrátane tkanív lymforetikulárneho systému (8). Týmto vzniká možnosť, že aj expozícia periférnym tkanivám, napr. krvi získanej od osôb v inkubačnej dobe vCJch, môže niesť riziko prenosu vCJch.

Riešiť túto otázku bolo cieľom štúdie Transfusion Medicine Epidemiological Review (TMER), zahájenej v roku 1996. Výsledky štúdie (6) dokumentujú troch jednotlivcov, infikovaných vCJch cestou transfúzie krvi, z toho u dvoch došlo ku klinickej manifestácii vCJch, u jedného šlo o sub- resp. pred- klinický prípad. Demonštrovaný prenos vCJch transfúziou krvi mal významný dopad na verejné zdravotníctvo tak v Spojenom Kráľovstve, ako aj v iných štátoch. Zaviedol sa rad opatrení znižujúcich riziko ďalšieho šírenia nákazy (tabuľka 2), mnohé z nich o niekoľko rokov skôr, ako bolo toto riziko dokumentované.

Spomenutý sub-klinický prípad bol heterozygot na kodóne 129 (11), čo svedčí o vnímavosti tohto genotypu k sekundárnej infekcii vCJch. Analýza 3 pozitívnych vzoriek zo slepého čreva (histochemický dôkaz prionu) nájdených pri rozsiahom anonymnom štúdiu vzoriek appendixu a tonzíl ukázala, že dvaja z vyšetrených boli homozygoti (valín/valín) na 129 kodóne *PRPN* (10). (Genetickú analýzu tretej vzorky nebolo možné urobiť.) Tieto výsledky sú v súlade s výsledkami štúdie na transgénnych myškách s ľudským *PRNP*, ktoré naznačujú, že nosiči všetkých genotypov kodónu 129 by mohli byť vnímaví ku sekundárnej infekcii BSE (2), aj keď je možná istá hierarchia rizika, od homozygotov Met/Met, cez heterozygotov Met/Val, po homozygotov Val/Val.

Obavy a medzinárodný záujem o prenos vCJch transfúziou krvi sa zvýšil, po identifikovaní darcov krvi, ktorí neskôr ochoreli na vCJch a to vo Francúzsku, Írsku, Španielsku a v Saudskej Arábii. Nemožno vylúčiť, že určité riziko reprezentujú aj deriváty plazmy, ako napr. koagulačné faktory alebo imunoglobulín, aj keď sa zatiaľ nezistil prípad vCJch, ktorý by mal v anamnéze expozíciu takýmto produktom. Stanovenie rizika vCJch pri podávaní výrobkov z ľudskej plazmy sa robilo vo viacerých štátoch, ale závery neboli celkom rovnaké. Pravdepodobne je riziko pri podávaní derivátov plazmy nižšie ako pri transfúzii krvi.

Otázky a obavy

smerujúce do budúcnosti (?)

O vzniku vCJch jestvuje veľký počet neistôt. Dôležitým momentom pre verejné zdravotníctvo je prevalencia infekcie a s ňou súvisiaca otázka, prečo bol výskyt klinických prípadov vCJch relatívne nízky napriek rozsiahlej expozícii ľudí k nákaze. O prevalencii nákazy u obyvateľov Spojeného Kráľovstva

sú dostupné len obmedzené údaje. Extrapolácia výsledkov anonymného vyšetrovania veľkého počtu vzoriek appendixov a tonzíl nasvedčuje, že v Spojenom Kráľovstve je najmenej 4 000 osôb infikovaných BSE (7), čo nekoreluje so 164 klinickými prípadmi vCJch, diagnostikovanými v Spojenom Kráľovstve. Jedno z možných vysvetlení tohto rozporu ráta so značným počtom sub-klinických infekcií (4). Ďalšie možné vysvetlenia (prinajmenšom doteraz) obmedzeného výskytu vCJch zahŕňajú: limitovanosť vnímavej sub-populácie, snáď súvisiacu s ešte neidentifikovanými genetickými determinantami, zriedkavú expozíciu v dávke schopnej vyvolať ochorenie, alebo ko-faktory, zvyšujúce možnosť infekcie, ako sú iné súčasne ochorenia alebo dentálne úkony. Nejestvujú dôkazy, ktoré by naznačovali častejší výskyt takýchto ko-faktorov u postihnutých vCJch, ale u chorôb s dlhou inkubačnou dobou je ťažko vylúčiť prípadné modifikujúce vplyvy.

Z hľadiska verejného zdravotníctva pretrvávajú v súvislosti s vCJch viaceré obavy. V Spojenom Kráľovstve zatiaľ nebol pozorovaný ani vertikálny prenos tejto nákazy, ani sekundárny prenos kontaminovanými chirurgickými nástrojmi, alebo nová forma

infekcie BSE u človeka, ale potrvá ešte veľa rokov, kým sa takéto možnosti budú môcť vylúčiť. Zosumarizovanie významu nedávnej identifikácie atypických foriem prionových chorôb zvierat, ako sú Nor98 u oviec, alebo BASE u hovädzieho dobytku, vyžaduje starostlivé prehodnotenie. Riziko nákazy BSE v populácii hovädzieho dobytku a expozícia človeka pôvodcom BSE sa značne rozšírili vývozom zo Spojeného Kráľovstva, aj z iných štátov. Tripartitná konferencia WHO/FAO/OIE odporúčala, aby si všetky štáty dôkladne vyhodnotili existujúce riziko, s cieľom ochrániť zdravie zvierat a ľudí (15). Jedno z poučení, ktoré vyplývajú z histórie prionových chorôb núti k opatrnosti vo viere, že terajšie opatrenia verejného zdravotníctva skutočne rátajú so všetkými scenármi, s ktorými sa môžeme stretnúť v budúcnosti.

prof. Robert Georg Will, MD, FRCP

National CJD Surveillance Unit, Bryan Matthews Building,
Western General Hospital,
Crewe Road, Edinburgh, EH4 2XU, UK
e-mail: r.g.will@ed.ac.uk

Literatúra

- Andrews NJ, Farrington CP, Ward HJT, Cousens SN, Smith PG, Molesworth AM et al. Deaths from variant Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 2003; 361: 751–752.
- Bishop MT, Hart P, Aitchison L, Baybutt HN, Plinston C, Thomson V et al. Predicting susceptibility and incubation time of human to human transmission of vCJD. *Lancet Neurology* 2006; 5: 393–398.
- Boelle PY, Cesbron JY, Valleron AJ. Epidemiological evidence of higher susceptibility to vCJD in the young. *BMC Infectious Diseases* 2004; 4: 26–32.
- Clarke P, Ghani AC. Projections of the future course of the primary vCJD epidemic in the UK: inclusion of subclinical infection and the possibility of wider genetic susceptibility. *J R Soc Interface* 2005; 2: 19–31.
- Cooper JD, Bird SM. UK dietary exposure to BSE in beef mechanically recovered meat: by birth cohort and gender. *J Cancer Epid and Prevention* 2002; 7 (2): 59–70.
- Hewitt PE, Llewelyn CA, Mackenzie J, Will RG. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: results of the UK Transfusion Medicine Epidemiology Review study. *Vox Sang* 2006; 91: 221–230.
- Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, Edwards P, McCordle L, Ritchie D et al. Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J Pathology* 2004; 203: 733–739.
- Hilton DA, Sutak J, Smith MEF, Penney M, Conyers L, Edwards P et al. Specificity of lymphoreticular accumulation of prion protein for variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Clin Pathol* 2004; 57: 300–302.
- Chadeau-Hyam M, Alperovitch A. Risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease in France. *Int J Epid* 2005; 34: 46–52.
- Ironside JW, Bishop MT, Connolly K, Hegazy D, Lowrie S, Le Grice M et al. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: prion protein genotype analysis of positive appendix tissue samples from a retrospective prevalence study. *BMJ* 2006; 332: 1186–1188.
- Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004; 364: 527–529.
- Valleron AJ, Boelle PY, Will R, Cesbron JY. Estimation of epidemic size and incubation time based on age characteristics of vCJD in the United Kingdom. *Science* 2001; 294: 1726–1728.
- Ward HJT, Everington D, Cousens SN, Smith-Bathgate B, Leitch M, Cooper S et al. Risk factors for variant Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Ann Neurol* 2006; 59: 111–120.
- Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921–925.
- World Health Organisation, Food and Agricultural Organisation, Office International des Epizooties. Technical Consultation on BSE: public health, animal health and trade. 2002.