

Charakterystyka chorób prionowych – wybrane dane

WIESŁAW DEPTUŁA, MAŁGORZATA PAWLIKOWSKA

Katedra Mikrobiologii i Immunologii Wydziału Nauk Przyrodniczych Uniwersytetu Szczecińskiego, ul. Felczaka 3a, 71-412 Szczecin

Deptuła W., Pawlikowska M.
Pathogenesis of prion diseases

Summary

The review presents a brief description of the most important traits of 10 prion diseases in humans and in animals. The diseases are defined in terms of their aetiology, latent period, signs/symptoms and potential transmission to other animals or humans in the case of affected animals. The time-period in which the disease may be diagnosed, natural reservoirs of infection and, in the case of prion diseases in humans, two newly described varieties of the diseases are presented.

Keywords: prion diseases, man, animal.

Obecnie znanych jest 10 chorób prionowych (tab. 1), jeśli nie liczyć opisanej po 1997 r. nowej choroby lub nowej odmiany choroby CJD o nazwie postępująca podkorowa glejoza, które scharakteryzowano poniżej.

Choroba Creutzfeldta-Jakoba (CJD)

W latach 1920-21 niezależnie od siebie Creutzfeldt i Jakob opisali 4 przypadki gwałtownie przebiegającej choroby z postępującą demencją, której obecną nazwę utworzono od ich nazwisk. Zakaźność tej choroby wykazano dopiero w 1968 r. przenosząc ją na naczelne i drobne zwierzęta laboratoryjne (27). Obecnie wiadomo, że 10-15% przypadków tej choroby ma podłoże genetyczne i 1-5% tło jatrogenne (3, 27). Inkubacja choroby wynosi od 1 roku do 20 lat, a proces chorobowy trwa od 1 miesiąca do 3 lat i w zasadzie dotyczy osób w wieku 50-75 lat (3, 6). Ludzie dotknięci tą chorobą cierpią na postępującą demencję z zaburzeniami widzenia. Występują u nich drgawki miokloniczne, afazja, ruchy mimowolne oraz ataksja i chorzy najczęściej umierają w stanie wyniszczenia (21). Częstotliwość występowania choroby wynosi 0,5-1 przypadku na 1 mln osób rocznie. W populacjach, w których praktykowane jest jedzenie na surowo lub pół-surowo mózgu i oczu baranich np. u Żydów sefradyjskich pochodzenia libijskiego, częstotliwość ta wynosi 40 przypadków na 1 mln osób rocznie. Występują też rodzinne przypadki CJD wyodrębnione ze względu na specyficzną mutację w genie PRNP kodującym białko prionowe, np.: w Słowacji tzw. „Oravske kuru” (12), w Chile oraz u Tunezyjczyków żyjących we Francji (cyt. 23, 24). Analogiczne mutacje opisano w japońskiej i brytyjskiej rodzinie z chorobą CJD (15). Znane są inne mutacje w obrębie tego genu, prowadzące do występowania rodzinnej choroby CJD, którą

zarejestrowano w rodzinach fińskich, holenderskich, francuskich i amerykańskich (pochodzenia holenderskiego i węgierskiego) (23). Nadto począwszy od 1974 r. wykazano, że w około 1-5% przypadków ludzi zapadających na tę chorobę, zaraża się drogą jatrogenną np. w trakcie operacji przeszczepu rogówki, opony twardej mózgu czy innych organów, a także po badaniach elektrofizjologicznych, podczas których wprowadza się elektrody do mózgu chorego. Od 1985 r. stwierdzono, że choroba występuje po stosowaniu ludzkiego hormonu wzrostu lub gonadotropin (3).

Obecnie, oprócz choroby CJD przenoszonej poprzez kontakt, drogą jatrogenną i genetycznie (30) znany jest tzw. wariant choroby Creutzfeldta-Jakoba (vCJD), dotyczący osób młodych do 30 roku życia, a nawet dzieci, którą zakazili się po spożyciu mięsa bydła dotkniętego BSE (1, 3, 4, 8, 9, 13, 16, 27, 31). Przyjmuje się też, że przy tej ostatniej chorobie (vCJD), występują głównie zaburzenia psychiatryczne, zaś przy chorobie CJD objawy neurologiczne (20, 24). Ponadto vCJD charakteryzuje się obecnością w mózgu dużej liczby blaszek amyloidowych otoczonych wianuszkami wakuoli (tzw. kwitnące blaszki), a także długim przebiegiem (20).

Według Liberskiego (informacja ustna) od 1997 r. zarejestrowano nową chorobę prionową o nazwie postępująca podkorowa glejoza, która jest podobna do choroby CJD. Różnica polega na tym, że rejestruje się przy niej zmiany w genie położonym na 17 chromosomie, a nie jak przy chorobie CJD na 20 chromosomie.

Syndrom Gerstmana-Sträusslera-Scheinkera (GSS-Gerstmann-Sträussler syndrom)

Syndrom ten opisano po raz pierwszy w 1936 r. Objawy choroby u ludzi, podobnie jak w przypadku

Tab. 1. Choroby prionowe u ludzi i zwierząt

Lp.	Nazwa choroby	Data opisania	Naturalne źródło zakażenia	Udowodniona wrażliwość zwierząt po sztucznym zakażeniu
1.	Choroba Creutzfeldta-Jakoba	1920-21	człowiek	szympans, kot, koza, chomik, szczur, świnka morska, mysz, małpy Nowego i Starego Świata, mała wiewiórkowata i pająkowata
2.	Syndrom Gerstmann-Sträusslera-Scheinkera	1936	człowiek	brak danych
3.	Choroba kuru	1957	człowiek	szympans, małpy Nowego i Starego Świata, mała wiewiórkowata i pająkowata, norka, fretka
4.	Śmiertelna rodzinna bezsenność	1992	człowiek	brak danych
5.	Scrapie owiec i kóz (trzęsawka, drzączka, choroba kłusowa)	1732	owca, koza	owca, koza, bydlę, antylopa, jeleń, łoś, muflon, norka, chomik, mysz, trudniej zakażać małpy Nowego i Starego Świata (szympansy są odporne na zakażenie)
6.	Zakaźna encefalopatia norek	1947	norka	małpa, chomik, norka
7.	Chroniczna wyniszczająca choroba zwierzyny płowej	1980	łoś, jeleń	norka, fretka, koza, mysz
8.	Gąbczasta encefalopatia bydła	1985	bydlę i zwierzęta kopytne z ZOO	bydlę, (cielę), świnia, mysz, kot, koza, małpa, norka, chomik, kura tamaryn, bizon
9.	Encefalopatia egzotycznych zwierząt kopytnych	1987	bydlę	brak danych
10.	Gąbczasta encefalopatia kotów	1990	kot domowy i kotowate z ZOO	koza, małpa, mysz

CJD, manifestują się zespołem otępienia z objawami opuszkowo-mózdkowymi oraz demencją w późniejszym stadium, jako że wraz z tworzeniem się płytek amyloidalnych w OUN, nasiloną jest wakuolizacja istoty szarej mózgu. Okres trwania tej choroby wynosi od 1 roku do 11 lat, zaś częstotliwość 0,01-0,1 przypadków na 1 mln osób na rok (26). W większości przypadków jest to choroba genetyczna powstała w wyniku mutacji w genie PRNP, dziedziczona autosomalnie – dominująco, choć może występować również forma zakaźna (3, 26). Sugeruje się, że pewną odmianą tej choroby może być rodzinna spastyczna parapareza (19).

Choroba kuru

W 1957 r. Gajdusek i Zigas opisali u grupy lingwistycznej (plemienia) Fore na Nowej Gwinei, nową chorobę występującą w większości u kobiet i dzieci obu płci (26, 30). Okazało się, że jest to choroba zakaźna, której okres inkubacji wynosi od 3 miesięcy do 1,5 roku, a czasem do 30 lat. Choroba trwa 1-2 lat i objawia się drżeniem i ataksją mózdkową, prowadzącą do całkowitej utraty zdolności poruszania się i postępującego wyniszczenia istoty szarej mózgu, jak też do częstego otępienia; brak tej cechy, wielu auto-

arów przyjmuje za typowy dla tej choroby (26, 30). Zakażenie następuje przez skórę podczas rytualnego rozsmarowywania mózgu zmarłego na tę chorobę po całym ciele, bądź na drodze alimentarnej przez spożycie mózgu, choć także przez spojówki, błonę śluzową nosa czy skaleczoną skórę, w trakcie otwierania czaszki zmarłego (26, 30). Obecnie choroba po zlikwidowaniu praktyk kanibalistycznych prawie wygasła (26, 30).

Śmiertelna rodzinna bezsenność (FFI – fatal familial insomnia)

W 1992 r. we Włoszech, Francji, Anglii i Stanach Zjednoczonych opisano u 9 rodzin chorobę o nazwie śmiertelna rodzinna bezsenność, która dotyczyła ludzi w wieku 35-60 lat. Ma ona tło genetyczne, trwa od 6 do 32 miesięcy (29, 30) i powstaje w wyniku podobnych mutacji punktowych genu PRNP, jakie występują przy chorobie GSS i 10-15% genetycznych przypadków CJD (29, 30). Okres inkubacji choroby wynosi około 1 roku, a objawy chorobowe charakteryzują się bezsennością, ataksją, drgawkami mioklonicznymi oraz atrofią wzgórza. Wykazano, że podobnie jak przy chorobie GSS również przy FFI, istnieje możliwość zakażenia zwierząt tkanką mózgową ludzi zmarłych na tę chorobę (26, 30).

Scrapie (trzęsawka, drżączka, choroba kłusowa) owiec i kóz

Klasyczną chorobą prionową u zwierząt jest scrapie owiec i kóz, znane od ponad 200 lat, a której zakaźność stwierdzono dopiero w 1936 r. Choroba atakuje także muflony. Dotyczy ona głównie zwierząt w wieku między 2 a 5 rokiem życia, a jej okres inkubacji wynosi 1-5 lat, zaś czas trwania od 3 mies. do 1 roku (2, 26). Początkowym objawem jest świąd, owce ocierają się doprowadzając do ranienia skóry, a później występuje ataksja, otępienie, drżenie, zaś w mózgu rejestruje się silną wakuolizację, rozplem gleju oraz zanikanie neuronów (2, 26). Zarażenie scrapie może być pionowe – z matki na jagnię lub poziome – podczas zjadania resztek łożyska, a także z owcy na owcę. Rozprzestrzenianie się jej, może także odbywać się przez stosowanie szczepionek narządowych, np.: przeciwko chorobie skokowej owiec, inaktywowanej formaliną, która nie niszczy prionów (2, 26). Do zarażenia może dochodzić także przez skaleczoną skórę lub przez spojówki (11, 17). Ze względu na dużą oporność zarazka scrapie na czynniki fizykochemiczne, groźba zakażenia tym czynnikiem, występującym powszechnie w środowisku w kręgach chowu owiec, jest bardzo duża. Udowodniono, że mózg chomików zakażonych czynnikiem scrapie wykazuje częściową zakaźność nawet po spopieleniu w temp. 360°C przez okres 1 godziny (5). Dalszym groźnym faktem jest to, że występujący w genomie komórek owiec gen Sip, nie tylko warunkuje okres inkubacji scrapie, ale występując w dwóch odmianach allotypowych (sA i pA), może tworzyć homo- i heterozygoty, które decydują o zapadalności owiec na tę chorobę (14, 17).

Zakaźna encefalopatia norek (TME – transmissible mink encephalopathy)

W 1947 r. opisano encefalopatię norek charakteryzującą się zaburzeniami ruchowymi, której zakaźność wykazano dopiero w 1965 r. Okres wylegania choroby trwa 1 rok, a śmiertelność wśród osobników dorosłych wynosi do 100%. Zarażenie zwierząt następuje przez błonę śluzową w trakcie spożywania paszy z dodatkiem mączki mięsnej pochodzącej z zakażonych owiec (2, 3, 27). Nie ma możliwości przenoszenia się choroby z jednego osobnika na drugiego i to ją różni od scrapie, gdyż norka wydaje się być ślepym ogniwem tej choroby (cyt. 33), choć według Diringera i wsp. (10) z norki choroba ta może przenieść się na skunksa i szopa.

Chroniczna choroba zwierzyny płowej (dzikich przeżuwaczy) (CWD – chronic wasting disease)

Po raz pierwszy opisano ją u jelenia i łosia w 1980 r. w Górach Skalistych w USA, a jej zakaźność stwierdzono w 1983 r. (3). Obecnie stwierdzono ją także u mułów (cyt. 7, 25). Do 1995 r. opisano około 100 przypadków tej choroby. Brak jest, jak do tej pory określenia pochodzenia źródła zakażenia, choć przypuszcza

się, że mogła ona rozprzestrzenić się od owiec chorych na scrapie. Choroba dotyczy osobników dorosłych bez względu na płeć i trwa miesiącami, prowadząc poprzez wyniszczenie do śmierci. U zwierząt padłych stwierdza się wakuolizację cytoplazmy komórek nerwowych substancji szarej mózgowia. Wykazano, że okres inkubacji u kozy eksperymentalnie zakażonej wyniósł 6 lat (17).

Gąbczasta encefalopatia bydła (BSE – bovine spongiform encephalopathy)

Według wielu danych chorobę tę opisano po raz pierwszy w kwietniu 1985 r. (2, 26), chociaż według raportu WHO miało to miejsce dopiero w listopadzie 1986 r. (3). Jej okres wylegania u bydła wynosi od 2,5 do 8 lat, a sama choroba trwa od 1 do 12 miesięcy. Objawy kliniczne stwierdzane są u dorosłych osobników pomiędzy 3 a 11 rokiem życia, (najczęściej pomiędzy 3 a 5 rokiem). Zalicza się do nich: niepokój, podniecenie, przeculicę dotykową, wzmożoną reakcję na dźwięki, chwiejność chodu, ogólną nerwowość przechodzącą w szał, agresję i otępienie (cyt. 33). Popularnie choroba ta nazywana jest „chorobą wściekłych krów” (mad cow disease), ze względu na podobieństwo objawów jakie występują w przypadku zachorowania zwierząt na wściekliznę. W mózgu brak jest reakcji zapalnej lecz obserwuje się zmiany wodniczkowe (gąbczastość) oraz obecność fibrylli – charakterystycznych dla gąbczastych encefalopatii. Czynnikiem zakaźnym namnaża się w mózgu, rdzeniu kręgowym, śledzionie, grasicy, migdałkach i niektórych częściach jelit (26). Badania z 1997 r. (2) wykazały, że czynnik powodujący BSE jest także w zwojach nerwowych korzeni grzbietowych (tkankach nerwowych występujących w obrębie kości kręgosłupa), zwojach nerwu trójdzielnego, a także najprawdopodobniej w szpiku kostnym. Stąd próbę biologiczną jako metodę rozpoznawczą przy tej chorobie, zaleca się wykonywać na cielekach zakażanych domózkowo (3). Udowodniono, że BSE wywołuje ten sam czynnik co scrapie, który został przeniesiony z owiec na bydło. Najprawdopodobniej stało się to poprzez paszę z dodatkiem mączki mięsnej wyprodukowanej z zakażonych owiec, w wyniku nie dopilnowania prawidłowego reżimu technologicznego (obniżenie temperatury i ciśnienia) podczas utylizacji zwłok zwierzęcych i sterylizacji wyprodukowanej mączki (27). Natomiast nie udało się znaleźć dowodu na zakażenie wewnątrzmaciczne u bydła, tak jak to obserwowano u antylopy chorej na EUE (cyt. 22). Także mleko od krów chorych na BSE jest niezakaźne, co wykazano na myszach (3) zakażając je dostnie, domózkowo i dootrzewnowo.

Encefalopatia egzotycznych zwierząt kopytnych (EUE – egzotic ungulate encephalopathy)

Jest to nowa jednostka chorobowa, która w 1987 r. została wyodrębniona z CWD. Chorują na nią antylopy kudu i nyala, hodowane w ogrodach zoologicznych.

Do zakażenia najprawdopodobniej doszło po spożyciu przez zwierzęta paszy z dodatkiem mączki mięsno-kostnej uzyskanej ze zwierząt padłych na scrapie lub na BSE. Stwierdzono, że antylopa kudu może zarażać inne antylopy (18), jak też to, że choroba ta może przenieść się od chorej matki na potomstwo (cyt. 22).

Gąbczasta encefalopatia kotów (FSE – feline spongiform encephalopathy)

Po raz pierwszy chorobę tą opisano u kota domowego w 1990 r., zaś pierwszym dzikim kotem, u którego ją stwierdzono była puma trzymana w ogrodzie zoologicznym w Wielkiej Brytanii, karmiona paszą z dodatkiem mączki mięsno-kostnej, uzyskanej ze zwierząt padłych na BSE (32).

Podsumowanie

Znanych sześć chorób prionowych u zwierząt ma tło zakaźne, w odróżnieniu od chorób występujących u ludzi, które warunkowane są także genetycznie. Schorzenia te u ludzi ze względu na etiologię genetyczną mogą występować w różnych odmianach, które z czasem mogą „tworzyć” samodzielne jednostki chorobowe.

Piśmiennictwo

1. Almond J., Pattison J. H.: Nature 389, 437, 1997.
2. Anon.: Vet. Rec. 141, 610, 1997.
3. Anon.: Bull. World Vet. Ass. 15, 20, 1998.
4. Bons N., Mestre-Frances N., Charnay Y., Salmona M., Tagliavini F. C. R.: Acad. Sci. Paris. Life sciences 319, 733, 1996.
5. Brown P., Liberski P. P., Wolff A., Gajdusek D. C.: J. infect. Dis. 161, 467, 1990.
6. Brown P., Liberski P. P., Wolff A., Gajdusek D. C.: Proc. natn. Acad. Sci. USA 87, 7240, 1990.
7. Buczek J., Gliński J.: Medycyna Wet. 46, 126, 1990.
8. Collinge J., Palmer M. S., Sidle K. C. L., Hill A. F., Gowland J., Meads J., Asante E., Bradley R., Doey L. J., Lantos P. L.: Nature 378, 779, 1995.
9. Chazot G., Bronssole E., Lapras C. I., Blätler T., Aguzzi A., Kopp N.: Lancet 347, 1181, 1996.

10. Diringher H., Beekes M., Oberdieck U.: Ann N. Y. Sci. 724, 246, 1994.
11. Farquhar C. F., Somerville R. A., Bruce M. E.: Nature 391, 345, 1998.
12. Goldfarb L. G., Mitrova E., Brown P., Toh B. H., Gajdusek D. C.: Lancet 336, 514, 1990.
13. Hill A. F., Desbruslais M., Joiner S., Sidle K. C. L., Gowland J., Collinge J., Doey L. J., Lantos P.: Nature 389, 448, 1997.
14. Hunter N., Goldman W., Foster J. D., Cairns D., Smith G.: Vet. Rec. 141, 137, 1997.
15. Inoue I., Kitamoto T., Doh-Ura K., Goto J., Tateishi J.: Neurology 44, 209, 1994.
16. Ironside J. W., Sutherland K., Bell J. E., McCordle L., Barrie C., Estebeiro K., Zeidler K., Will R. G.: Cold Spring Harbor Symposia Quantitative Biology 61, 523, 1996.
17. Kimberlin R. H.: Rev. sci tech Off. int. Epiz. 11, 347, 1992.
18. Kirkwood J. K., Cunningham A.: Vet. Rec. 135, 296, 1994.
19. Kitamoto M., Amkano N., Terao Y., Nakazato Y., Isshiki T., Mizutani T., Tateishi J.: Ann. Neurol. 34, 808, 1993.
20. Kordek R., Liberski P. P.: Pol. J. Pathol. (supl. 1), 49, 33, 1997.
21. Korth C., Stierli B., Streit P., Moser M., Schaller O., Fischer R., Schulz-Schaeffer W., Kretzschmar H., Raeber A., Braun U., Ehrensperger F., Hornemann S., Glockshuber R., Riek R., Billeter M., Wüthrich K., Oesch B.: Nature 390, 74, 1997.
22. Kulczycki J.: Mat. sesji nauk. „Zakażenia wspólne dla ludzi i zwierząt”, SGGW Warszawa 1997, s. 33-40.
23. Liberski P., Bratosiewicz J.: Post. Bioch. 42, 320, 1996.
24. Liberski P. P.: Post. Mikrobiol. 37, 9, 1998.
25. Malicki K.: Medycyna Wet. 53, 572, 1997.
26. Prusiner S. B.: Prions, Prions, Prions. Springer-Verlag, New York, 1996.
27. Prusiner S. B.: Science 278, 245, 1997.
28. Seilhean D., Lazarini F., Duyckaerts C., Hauw J.-J.: Fatal familial insomnia: clinical and neuropathological features. Transmissible subacute spongiform encephalopathies: Prion Diseases. Wyd.: L. Court, B. Doder, Elsevier, Paris 1996, s. 421-423.
29. Silva R.: Human spongiform encephalopathy. w: Methods in Molecular Medicine: Prion Diseases. Wyd.: H. Maker, R. M. Ridley, Humana Press Inc. Totowa, NJ 1994, s. 15.
30. Will R. G., Ironside J. W., Zeidler M., Cousens S. N., Estibeiro K., Alperovitch A., Poser S., Pocchiari M., Hofman A., Smith P. G.: Lancet 347, 921, 1996.
31. Willoughby K., Kelly D. F., Lyon D. G., Wells G. A. H.: Vet. Rec. 131, 431, 1992.
32. Żmudziński J. F., Truszczyński M., Maciołek H.: Gąbczaste encefalopatie ze szczególnym uwzględnieniem gąbczastej encefalopatii bydła (Bovine Spongiform Encephalopatie, BSE) PIWet, Puławy 1995.

Adres autora: prof. zw. dr hab. Wiesław Deptuła, ul. Brązowa 43/10, 70-781 Szczecin

Zakład Chorób Zwierząt Mięsożernych i Futerkowych Państwowego Instytutu Weterynaryjnego

informuje, że w dniach 27-28 maja 2000 roku w Puławach odbędzie się Konferencja dla lekarzy praktyków zajmujących się chorobami małych zwierząt, z udziałem wykładowców zagranicznych i krajowych, na temat:

„Choroby zakaźne psów i kotów”

Osoby zainteresowane udziałem w Konferencji proszone są o kontakt telefoniczny lub listowny:

lek. Wet. Artur Rzeżutka
Zakład Chorób Mięsożernych i Futerkowych
Al. Partyzantów 57, 24-100 Puławy
Tel. 081 886-30-51 w. 209
e-mail: arzez@piwet.pulawy.pl