

LA MALATTIA DI CREUTZFELDT-JAKOB. ASPETTI CLINICI ED EPIDEMIOLOGICI

MAURIZIO POCCHIARI, SUSANNA ALMONTI,
VITTORIO MELLINA, ANNA LADOGANA

*Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

per gentile concessione del "Dipartimento di Biologia Cellulare e Neuroscienze" dell'Istituto Superiore di Sanità

L'eponimo "malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ)" è stato introdotto nel 1922 da Spielmeyer⁵³ per descrivere una rara patologia degenerativa del sistema nervoso centrale a esito fatale, caratterizzata da demenza rapidamente ingravescente e segni neurologici focali. Sebbene il caso descritto da Hans Creutzfeldt^{20,21} e due dei cinque casi descritti da Alfons Jakob^{32,33,34} non verrebbero oggi classificati come casi di MCJ, questo eponimo descrive la forma più comune di encefalopatia spongiforme trasmissibile (EST) dell'uomo. Oltre alla MCJ appartengono alle EST la sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), l'insonnia fatale familiare (FFI) e il kuru, una forma un tempo epidemica tra gli indigeni di lingua Fore dell'isola di Papua-Nuova Guinea e oggi quasi scomparsa. Anche gli animali possono essere colpiti dalle EST: le forme più conosciute sono la scrapie che colpisce pecore e capre, e l'encefalopatia spongiforme bovina (BSE)⁵⁶. Nel 1996 è stata descritta una nuova variante della MCJ (vMCJ) nel Regno Unito⁵⁸ e in Francia¹⁶ causata dalla esposizione dell'uomo all'agente della BSE. Le EST dell'uomo e degli animali sono trasmissibili, mediante inoculazione di tessuto infetto, a una grande varietà di animali di laboratorio (primati, felini, ruminanti, roditori) nei quali determinano un'encefalopatia spongiosa dopo un periodo di incubazione che può durare da alcuni mesi a diversi anni.

L'evento patogenetico fondamentale delle EST è costituito dall'accumulo a livello cerebrale di una proteina amiloidea caratteristica denominata PrP^{sc} o PrP^{res} (perché parzialmente resistente alle proteasi). Questa proteina deriva da un precursore fisiologico, chiamato PrP^c o PrP^{sen} (perché sensibile alle proteasi), che è identico per sequenza aminoacidica e modificazioni post-traduzionali alla PrP^{res}, ma che ne differisce per la sua struttura secondaria⁴³. La PrP^{sen} ha infatti una struttura ricca in α -eliche, mentre la PrP^{res} ha un alto contenuto in foglietti- β . Si ipotizza che la trasformazione di due catene α -elica della PrP^{sen} in foglietti- β dia luogo alla formazione della PrP^{res}. I meccanismi della conversione patologica della PrP ma, soprattutto, la natura stessa dell'agente infettivo responsabile dell'evento patologico rimangono sconosciuti. Delle molte teorie proposte, le ipotesi eziologiche più accreditate sono quella del "prione" nella quale si prevede che l'agente

sia costituito dalla sola PrPres senza alcun acido nucleico⁴⁷, quella “virale”^{14,24,46} che ipotizza la presenza di un virus di dimensioni estremamente ridotte, con un proprio acido nucleico e almeno una proteina virale, e quella del “virino”²³ che sarebbe costituito dall’assemblaggio di una molecola di PrPres e da un acido nucleico esogeno non codificante. La replicazione del prione avverrebbe mediante l’interazione diretta tra una molecola di PrPres e una di PrPsen che a sua volta assumerebbe la conformazione patologica a foglietti- β . Questa conversione innescerebbe un meccanismo autocatalitico responsabile della produzione massiva di PrPres. Secondo questo modello, la prima molecola di PrPres deriva dalla conversione spontanea di una molecola endogena di PrPsen⁴⁸. In un differente modello, la formazione della PrPres dipenderebbe dalla presenza di un primitivo aggregato di PrPres al quale si legherebbero nuove molecole di PrP stabilizzate nella forma di PrPres proprio da questo legame (teoria della nucleazione)^{12,28,52}. I sostenitori della teoria virale ipotizzano che il virus si leghi alla PrPsen e, in seguito a questa interazione, la proteina venga modificata in PrPres. Le particelle virali prodotte all’interno della cellula si legherebbero, tramite interazioni idrofobiche, alla PrPres proteggendo il virus dalle procedure di inattivazione. Anche il virino si legherebbe alla PrPsen per entrare all’interno della cellula; a questo punto l’acido nucleico, andrebbe incontro a svariati cicli di replicazione per poi complessarsi con una molecola di PrPsen endogena determinandone la conversione conformazionale.

La MCJ può presentarsi in forma sporadica, familiare o come conseguenza di trasmissione accidentale, da uomo a uomo in seguito a procedure di carattere medico o da bovino a uomo come nel caso della vMCJ.

MCJ SPORADICA

La forma sporadica della MCJ può essere preceduta da una fase prodromica con sintomi specifici quali, ad esempio, astenia e perdita di peso. Il quadro clinico d’esordio è rappresentato in circa la metà dei casi da deterioramento mentale, nel 40% dei casi da segni neurologici a focolaio e, nel restante dei casi, da entrambe le manifestazioni cliniche. Il deterioramento mentale può manifestarsi con disturbi cognitivi, soprattutto deficit mnesici, o con disturbi psichiatrici quali modificazioni comportamentali, disturbi d’ansia, irritabilità, depressione o insonnia. I segni neurologici d’esordio più frequenti sono di natura cerebellare, quali per esempio l’ataxia della marcia e i disturbi dell’equilibrio, o visivi, come il nistagmo, la diplopia e le allucinazioni visive. Nel 5% dei casi l’esordio è improvviso o rapidamente progressivo tanto da simulare un disturbo vascolare cerebrale o un tumore cerebrale. Nella fase di stato si associano a un deterioramento mentale rapida-

mente progressivo, mioclonie, tremori e altri movimenti involontari, segni cerebellari, piramidali, extrapiramidali o visivi. Nella fase terminale della malattia si assiste a un peggioramento dei sintomi descritti, alla comparsa in molti casi di crisi epilettiche, stato di mutismo acinetico, rigidità decorticata e coma, con un decesso che usualmente sopraggiunge per infezioni respiratorie o sistemiche.

Molto utile ai fini diagnostici risulta il riscontro di un tipico tracciato EEGrafico pseudoperiodico e la presenza, nel liquido cefalorachidiano delle proteine 14-3-3 (vedi il paragrafo *Le procedure diagnostiche*). La sopravvivenza media è di circa 4-5 mesi, ma alcuni pazienti possono rimanere in vita in uno stato semi-vegetativo per più di due anni.

Le basi molecolari della variabilità fenotipica nella MCJ sporadica dipendono in parte dalla combinazione del tipo di PrPres con quella del polimorfismo al codone 129 del gene *PRNP*. All'elettroforesi si distinguono due diversi pattern di migrazione della banda non glicosilata della PrPres estratta dal cervello di pazienti con MCJ sporadica (tipo 1 e tipo 2). Il tipo di PrPres in associazione con la presenza di metionina o valina al codone 129 permette di individuare sei differenti subtipi clinici di MCJ sporadica⁴⁴ (Tabella I).

FORME FAMILIARI

Le forme familiari rappresentano il 10-15% dei casi di EST dell'uomo ed, in genere, sono più difficilmente trasmissibili agli animali di laboratorio delle forme sporadiche¹⁰.

La MCJ familiare è legata a svariate mutazioni puntiformi del gene *PRNP* (Tabella II). In Italia sono state finora osservate quelle al codone 200, 203, 208, 210 e 211. La mutazione al codone 200 è diffusa in tutto il mondo⁴⁰ e si presenta con una sintomatologia simile a quella della forma di MCJ sporadica ma con un esordio più precoce. Questa forma è legata a vari clusters temporo-spaziali in Italia²², Cile⁸, Slovacchia²⁹ e tra gli ebrei libici in Israele^{15,54}. Anche la mutazione al codone 210 si presenta con un quadro di MCJ classico⁴⁵. Questa forma è stata finora osservata in oltre 40 famiglie italiane apparentemente non correlate, e in diversi pazienti europei e non europei. Le mutazioni 203, 208 e 211 sono state identificate in pazienti con manifestazioni cliniche riconducibili alla MCJ sporadica³⁸. In queste tre forme familiari di MCJ, l'EEG è tipico e il test della 14-3-3 è di norma positivo. Le altre mutazioni sono state descritte soltanto in pochi pazienti e non è pertanto possibile associarle con certezza a caratteristiche cliniche definite.

Nella forma familiare di MCJ in cui la mutazione al codone 178 è associata con la valina in posizione 129, si osserva una sintomatologia tipica di MCJ, ma con un esordio più precoce (intorno ai 45 anni), una maggiore durata della malattia e

CLASSIFICAZIONE MOLECOLARE DELLA MALATTIA DI CREUTZFELDT-JAKOB SPORADICA (DATI ITALIANI)								
Codone 129	Tipo PrPres	Numero casi	Età all'esordio Media (DS)	Durata clinica (mediana, mesi)	Principali caratteristiche cliniche	EEG tipico (%)	14-3-3 nel LCR (%)	Neuropatologia
Met/Met	1	105	66,6 (8,8)	4	Demenza, mioclono	81	87	Spongiosi, depositi di PrPres di tipo sinaptico
Met/Val	1	6	66,0 (10,4)	5	Demenza, mioclono	67	100	Spongiosi, depositi di PrPres di tipo sinaptico
Val/Val	1	3	35, 52, 66°	19, 2, 4°	Demenza	67	100	Severa spongiosi, scarsa presenza di depositi di PrPres di tipo sinaptico
Met/Met	2	4	27, 49, 59, 59°	40, 4, 13, 19°	Insonnia e disturbi vegetativi o demenza e segni psichiatrici	50	50	Atrofia del talamo e delle olive inferiori. Pochi depositi di PrPres
Met/Val	2	13	58,0 (9,6)	14	Demenza, atassia e segni extrapiramidali	15	70	Spongiosi delle strutture sottocorticali. Placche amiloidee tipo "kuru"
Val/Val	2	17	64,7 (10,3)	7	Demenza tardiva e segni cerebellari	23	94	Spongiosi delle strutture sottocorticali. Depositati di PrPres tipo placche

Tabella I

MUTAZIONI DELLA PrP E RELATIVE MALATTIE				
Mutazione	Malattia	Aminoacido		
		normale	→	mutato
102	GSS	Prolina	→	Leucina
105	GSS	Prolina	→	Leucina
117	GSS	Alanina	→	Valina
131	GSS	Glicina	→	Valina
145	GSS (?)	Tirosina	→	stop codon
178-129 ^{Met}	FFI	Acido aspartico	→	Asparagina
178-129 ^{Val}	MCJ	Acido aspartico	→	Asparagina
180	MCJ	Valina	→	Isoleucina
183	MCJ	Treonina	→	Alanina
187	MCJ	Istidina	→	Arginina
188	MCJ	Treonina	→	Alanina
196	MCJ	Acido glutammico	→	Lisina
198	GSS	Fenilalanina	→	Serina
200	MCJ	Acido glutammico	→	Lisina
202	GSS	Acido aspartico	→	Asparagina
203	MCJ	Valina	→	Isoleucina
208	MCJ	Arginina	→	Istidina
210	MCJ	Valina	→	Isoleucina
211	MCJ	Acido glutammico	→	Glutammina
212	GSS	Glutammina	→	Prolina
217	GSS	Glutammina	→	Arginina
232	MCJ	Metionina	→	Arginina
Inserti tra i codoni 51 e 91	MCJ	2, 4, 5, 6, 7, 8 e 9 extra octapeptidi		
Inserti tra i codoni 51 e 91	GSS	8 extra octapeptidi		

Tabella II

l'assenza in quasi tutti i casi di attività periodica EEGrafica³⁰. Quando la stessa mutazione segrega con la metionina al codone 129 la malattia si manifesta come FFI, ed è caratterizzata da insonnia, disturbi del sistema nervoso autonomo, disturbi motori e cognitivi³⁰. In Italia sono state descritte le prime famiglie affette da FFI⁴², ma, fino a oggi, non sono stati identificati casi di MCJ legati alla mutazione 178.

La GSS si manifesta solo in forma familiare ed è sempre legata a mutazioni del gene *PRNP* (vedi Tabella I). La mutazione più frequente, e l'unica identificata in Italia, è quella al codone 102. Nei soggetti portatori di questa mutazione la malat-

tia compare intorno ai 50 anni con un'ataxia cerebellare cronica cui si associano altri segni clinici quali demenza, mioclono e disturbi di tipo pseudobulbare. La durata media della malattia è intorno ai 5 anni. L'esame EEGrafico non mostra di solito la caratteristica periodicità che si osserva nei casi di MCJ e la proteina 14-3-3 si ritrova soltanto nel liquor di alcuni dei soggetti colpiti. Le caratteristiche cliniche sono tuttavia molto variabili anche tra i soggetti affetti della stessa famiglia⁵. In tre distinte famiglie affette da GSS, la mutazione puntiforme responsabile della malattia si trova sul codone 117 del gene *PRNP*. Anche in questa variante la sintomatologia clinica è molto variabile. In alcuni soggetti predomina il deterioramento intellettuale mentre in altri il disturbo principale è una ataxia cerebellare. La mutazione al codone 105 è stata descritta solo in famiglie giapponesi ed è caratterizzata da disturbi della marcia, demenza, mioclono e un tipico tracciato EEGrafico periodico. Non sono presenti disturbi cerebellari. La mutazione al codone 198 è stata invece trovata in una sola famiglia americana (*Indiana kindred*) in cui vi sono stati oltre 70 soggetti affetti in 6 generazioni²⁶. I principali segni clinici sono il deterioramento intellettuale ingravescente, disturbi di tipo parkinsoniano, ataxia cerebellare e un decorso che va da 3 a oltre 10 anni. La mutazione al codone 217 è stata descritta in una sola famiglia svedese e ha caratteristiche cliniche simili alla precedente. La mutazione al codone 145 è stata invece riscontrata in una sola paziente giapponese che all'età di 38 anni ha sviluppato disturbi della memoria e dell'orientamento con un progressivo deterioramento intellettuale che è durato per oltre 20 anni. La mutazione al codone 131 è associata a un lungo decorso clinico (oltre 5 anni). Nell'unico soggetto finora identificato la mutazione al codone 202 è associata a un quadro caratteristico di GSS, con un esordio in età più avanzata (73 anni). Oltre alle mutazioni puntiformi, sono state anche descritte delle inserzioni di differente lunghezza (da 2 a 9 octapeptidi) del gene *PRNP* che sono associate sia alla MCJ che alla GSS. In questi pazienti la malattia ha un esordio precoce, una lunga durata, e una grande eterogeneità clinica anche tra i soggetti affetti di una stessa famiglia.

MCJ IATROGENA⁹

La forma di MCJ iatrogena presenta un quadro clinico molto omogeneo quando la malattia insorge in seguito a infezione per via periferica (per esempio, in seguito a terapia sostitutiva con ormone della crescita estratto da ipofisi umane infette). In questi casi l'esordio è costituito da ataxia della marcia o disturbi visivi, mentre il deterioramento mentale e le mioclonie compaiono solo nei mesi successivi. Il tipico periodismo EEGrafico è raramente presente. Nei casi iatrogeni dovuti a inoculazione accidentale dell'agente infettivo direttamente nel siste-

ma nervoso centrale (attraverso strumenti neurochirurgici o elettrodi per le registrazioni EEGrafiche stereotassiche non correttamente sterilizzati) la sintomatologia clinica è simile a quella della MCJ sporadica e pertanto il deterioramento mentale predomina sulla sintomatologia cerebellare. Nei casi di MCJ in seguito a trapianto di dura madre (i soli riscontrati in Italia), il quadro clinico d'esordio può essere rappresentato da una sindrome cerebellare isolata o questa può comparire insieme al deterioramento intellettuale dopo un periodo d'incubazione medio di circa 6 anni.

LA VARIANTE DI MCJ

Lo studio europeo ha individuato, nel corso del 1996, dieci casi affetti da una nuova variante di MCJ (vMCJ) nel Regno Unito⁵⁸. Questa si differenzia dalla forma sporadica di MCJ per un esordio precoce (ma un paziente aveva 71 anni), una lunga durata clinica della malattia (superiore a 1 anno) e caratteristici sintomi di esordio rappresentati da disturbi comportamentali, modificazioni della personalità o depressione. Sono frequenti anche disestesie, spesso riferite come dolore localizzato ai piedi. La maggior parte dei pazienti sviluppa precocemente un'atassia cerebellare, mentre, con il progredire della malattia, compaiono mioclono, movimenti coreo-atosici e demenza. Il quadro EEGrafico non presenta le caratteristiche tipiche riscontrate nella MCJ⁶³. Il test per la 14-3-3 è poco utile, poiché risulta positivo solo in una parte dei pazienti. La risonanza magnetica cerebrale mostra un caratteristico aumento dell'intensità del segnale nei nuclei posteriori del talamo bilateralmente¹⁷. All'esame neuropatologico si osservano numerosi depositi di PrPres che, spesso, si presentano sotto forma di placche di amiloide circondate da spongiosi (placche floride)⁵⁸. L'esame della PrPres al Western blot evidenzia un *pattern* elettroforetico simile a quello che si osserva nella PrPres estratta dal cervello bovino affetto da BSE¹⁸. Al 31 dicembre 2003, sono stati descritti 146 casi di vMCJ nel Regno Unito, 6 in Francia, 1 in Irlanda⁶, 1 in Italia³⁷, 1 in Canada e 1 negli Stati Uniti. I casi irlandesi, canadesi e statunitensi hanno a lungo soggiornato nel Regno Unito durante il periodo considerato a rischio di infezione da BSE (1980-1996). Non si conoscono casi di vMCJ in altri paesi europei o extra-europei.

PROCEDURE DIAGNOSTICHE

La diagnosi clinica di MCJ sporadica si può effettuare con un livello di affidabilità piuttosto elevato in pazienti di età compresa tra i 50 e i 70 anni affetti da demenza rapidamente ingravescente con segni neurologici a focolaio. La diagno-

si differenziale con altre malattie neurologiche, come quella di Alzheimer, è più difficoltosa nei casi di MCJ che presentano un lungo decorso clinico e che si presentano in maniera atipica. Si riconoscono tre livelli di accuratezza diagnostica della MCJ sporadica⁶⁴ e della vMCJ⁶¹: possibile, probabile e certa. La certezza diagnostica può essere raggiunta solo in seguito a riscontro autoptico.

Durante la fase clinica gli accertamenti strumentali che sono di notevole aiuto diagnostico per la MCJ sporadica sono l'EEG e l'esame della proteina 14-3-3 nel liquido cefalorachidiano.

Le anomalie EEG caratteristiche della MCJ sono i complessi periodici trifasici punta-onda (1-2 cicli al secondo) che però non sono costanti durante l'intera fase clinica¹⁷. L'identificazione mediante Western Blot della proteina 14-3-3 è di grande aiuto per confermare il sospetto clinico di MCJ e ha lo stesso valore diagnostico dell'EEG⁶⁴. La specificità di questo esame in pazienti affetti da disturbi cognitivi è del 93%. Questo esame può essere eseguito facilmente a partire da volumi ridotti di liquido cefalorachidiano, ottenibili mediante puntura lombare, ma la qualità del prelievo deve essere ottimale (assenza di contaminazione ematica) per evitare falsi positivi.

La risonanza magnetica mostra in circa l'80% dei casi delle modificazioni dell'intensità del segnale a livello del putamen e del nucleo caudato^{17,27}.

Nella fase clinica della vMCJ sono utili accertamenti diagnostici la risonanza magnetica del cranio che mostra nelle immagini T2-pesate una iperintensità bilaterale del segnale a livello del pulvinar¹⁷, il tracciato EEGrafico che non evidenzia il caratteristico periodismo della forma sporadica, e la presenza della PrPres nel tessuto tonsillare bioptico³¹. Quest'ultimo esame, tuttavia, non deve essere eseguito di routine, ma solo in quei pazienti che hanno caratteristiche cliniche ed EEGrafiche compatibili con la vMCJ, ma nei quali la risonanza magnetica non mostra l'iperintensità bilaterale del pulvinar⁶¹.

La certezza diagnostica per la MCJ sporadica e la vMCJ si ottiene con l'esame istologico del cervello o con l'identificazione della PrPres nel tessuto cerebrale congelato mediante Western blot. Quest'ultimo esame permette sulla base del pattern elettroforetico di distinguere tipi diversi di PrPres che possono essere utili per differenziare i casi sporadici di MCJ da quelli iatrogeni di origine periferica o dalla vMCJ^{13,18,42}. Recentemente la proteina PrPres è stata identificata nell'epitelio olfattorio⁶² in immunoistochimica e al Western blot. Questa osservazione potrebbe portare a una diagnosi certa di MCJ mediante la semplice esecuzione di una biopsia della mucosa olfattoria.

Le lesioni istologiche della MCJ sono limitate al SNC e sono di natura degenerativa, nonostante l'eziologia infettiva della malattia. La lesione istologica più caratteristica è la spongiosi del neuropilo. Questa si apprezza soprattutto nelle sezioni colorate all'ematossilina-eosina e si caratterizza per la presenza di vacuoli di piccole dimensioni, raramente confluenti, non pericellulari e diffusi nel neuropilo a livello delle strutture grigie corticali e sottocorticali, nello strato molecolare del

cervelletto e, nella forma “panencefalopatica” della malattia, nella sostanza bianca. La perdita neuronale è molto variabile, ma in genere tende a essere più severa nei casi di lunga durata. L’astrocitosi è invece un reperto più costante ed è presente sia nella corteccia cerebrale che nelle strutture sottocorticali, soprattutto nel talamo e nel cervelletto. È caratterizzata da proliferazione e ipertrofia degli elementi fibrosi e protoplasmatici che assumono talvolta la forma di gemistociti. In circa il 10% dei casi di MCJ sporadica si osservano depositi di proteina PrPres sotto forma di placche di amiloide. Le placche possono assumere varie forme, tipo kuru con centro pallido e margine stellato oppure essere piccole e irregolari, o nella vMCJ, essere circondate da spongiosi (placche floride). Sono localizzate più frequentemente nella corteccia cerebellare, ma anche presenti in quella cerebrale, nei nuclei della base, nel tronco e nel midollo spinale.

EPIDEMIOLOGIA

La MCJ dell’uomo è ubiquitaria e i dati disponibili non sembrano suggerire l’ipotesi di *cluster* spazio-temporali a eccezione di aggregazioni di casi familiari. In Italia, la sorveglianza della MCJ ha avuto inizio nel gennaio 1993 nell’ambito di un progetto europeo teso a identificare eventuali cambiamenti nell’incidenza e nelle manifestazioni cliniche o neuropatologiche della MCJ in Europa in seguito alla epidemia di BSE nel Regno Unito. Da questo studio è emerso che in Italia il tasso medio annuo di mortalità per MCJ, dal 1993 al 2000, è stato di 1,04 casi per milione di abitanti (nella tabella III è riportato il numero di decessi per anno) simile a quello che si riscontra in altri Paesi europei⁵⁹. Nella figura 1 sono riportati i tassi di mortalità della MCJ per regione. Nella maggior parte delle regioni i valori dei tassi di mortalità sono prossimi alla media nazionale. La malattia insorge generalmente tra i 50 e i 70 anni (nella figura 2 sono riportati i tassi di mortalità per MCJ per fasce di età e sesso) con una durata media di circa 4-5 mesi. È importante notare che il valore più alto di mortalità osservato nelle fasce di età inferiori ai 50 anni è di 0,2 casi per milione di abitanti. In queste fasce di età sono concentrati tutti i casi vMCJ nel Regno Unito tranne due che all’esordio clinico avevano 52 e 71 anni.

FATTORI DI RISCHIO

L’assenza di conoscenze relative alle modalità di trasmissione naturale della malattia assieme alla mancanza di test diagnostici hanno impedito di determinare il tempo di incubazione della MCJ. Gli unici dati certi a tale riguardo sono

NUMERO DI SEGNALAZIONI E DI DECESSI PER MCJ E SINDROMI CORRELATE IN ITALIA						
Anno	Segnalazioni	Decessi per MCJ e sindromi correlate				
		Sporadica	Iatrogena	Familiare, GSS, FFI	Variante	Totale casi
1993	51	27	0	9	0	36
1994	62	33	0	7	0	40
1995	52	28	0	7	0	35
1996	77	51	0	8	0	59
1997	138	47	1	13	0	62
1998	143	63	2	9	0	69
1999	192	77	0	11	0	86
2000	177	59	0	26	0	84
2001	219	81	0	14	0	95
2002	201	78	0	11	0	89
2003	192	74	0	8	1	83

Tabella III

quelli che derivano dall'andamento dell'epidemia di kuru e dallo studio dei casi iatrogeni della malattia. Nel kuru sono stati misurati tempi d'incubazione compresi tra 4 e 40 anni³⁶; nei casi iatrogeni i tempi d'incubazione sono di circa due anni nei casi trasmessi in seguito a chirurgia intracerebrale o a trapianto di cornea e tra i 5 e i 30 anni nei casi verificatisi in seguito a terapia con ormone della crescita proveniente da donatori affetti⁹.

L'analisi epidemiologica dei fattori che influenzano la probabilità di sviluppare la MCJ non può prescindere dalla valutazione della componente genetica. Tra i fattori genetici coinvolti, un ruolo fondamentale è svolto dal gene della PrP (chiamato *PRNP* nell'uomo). Il gene *PRNP* è situato nell'uomo sul braccio corto del cromosoma 20. Sono state descritte numerose mutazioni e alcuni polimorfismi di questo gene⁴⁶. Le mutazioni che sono state associate alle forme familiari di MCJ, GSS e FFI sono elencate nella tabella I. In base alla distribuzione dei membri affetti, si osserva un'ereditarietà di tipo autosomico dominante a penetranza a volte incompleta²². Per quanto riguarda il ruolo dei polimorfismi puntiformi (ai codoni 129 e 219) e delle delezioni del gene *PRNP*, sembra che la presenza di particolari alleli possa influenzare in qualche modo la suscettibilità alla malattia. È particolarmente interessante l'analisi dei dati relativi al codone 129. Nella popolazione generale questo codone è polimorfico e produce due varianti alleliche, che codificano per gli aminoacidi metionina e valina nella posizione 129 della PrP. La distribuzione del genotipo al codone 129 nelle popolazioni caucasiche dimostra che circa il 40% degli individui è omozigote per la metionina, il 50% è eterozigote

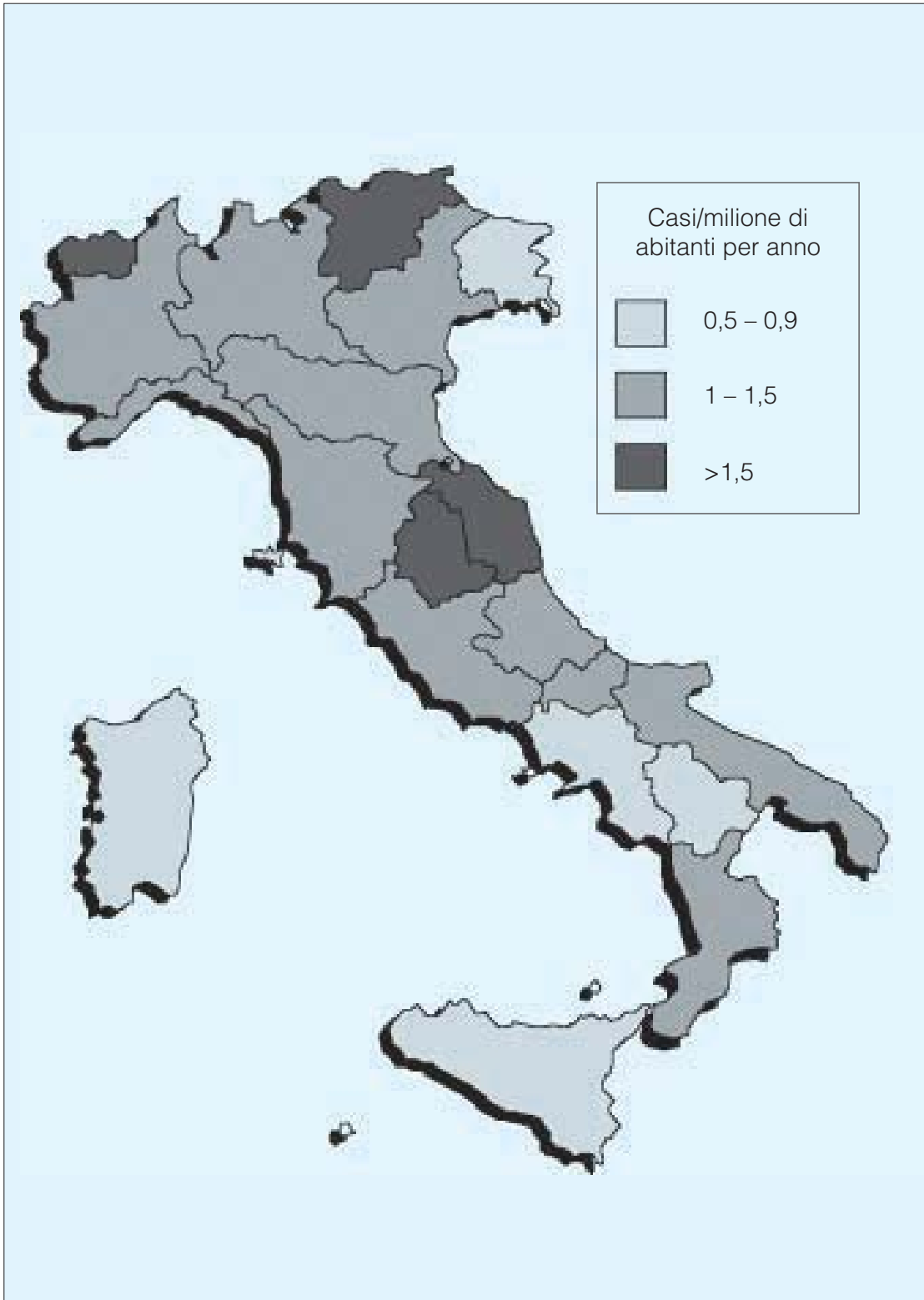


Figura 1 Tassi di mortalità per MCJ in Italia (1993-2000)

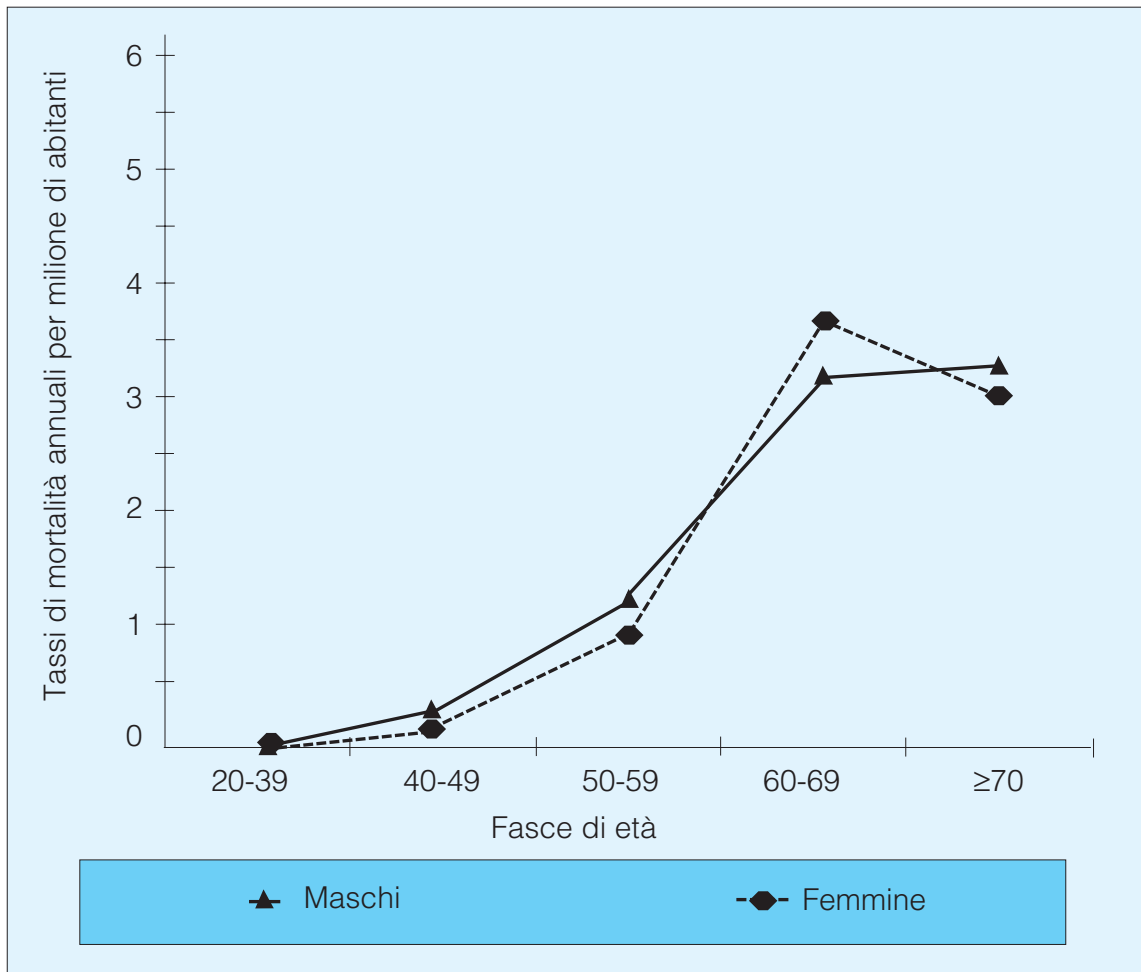


Figura 2 Tassi di mortalità per MCJ sporadica in Italia per fasce di età e sesso (1993-2003)

(metionina/valina) e il restante 10% circa è omozigote per la valina. Questi valori differiscono significativamente da quelli che si ritrovano tra i pazienti affetti da MCJ sporadica, nei quali il 70-80% dei casi è omozigote per metionina. La frequenza dei genotipi omozigoti nella MCJ sporadica varia nelle diverse fasce d'età: si osserva una proporzionalità diretta tra età e frequenza dell'omozigosi per metionina. Il genotipo omozigote per la valina, invece, è più frequente nei casi al di sotto dei 50 anni rispetto a quelli di età superiore².

È inoltre importante ricordare che tutti i casi di vMCJ fino a oggi studiati risultano omozigoti per la metionina al codone 129⁶⁰.

La correlazione tra MCJ e distribuzione genotipica dell'ApoE è stata osservata in alcuni studi³, ma non è stata confermata in altri⁴⁹. Non sono state trovate differenze nella frequenza e nella distribuzione genotipica del polimorfismo presente

nel peptide di segnale dell' α_1 antichimotripsina tra pazienti con MCJ e popolazione di controllo⁵⁰.

Oltre ai fattori di rischio accertati e alle componenti genetiche individuali vi sono una serie di fattori di rischio potenziali più volte ipotizzati, come ad esempio il tipo di occupazione lavorativa, il contatto con animali e la dieta, soprattutto in relazione ad alcuni prodotti animali. Dai dati raccolti finora, non è stato possibile evidenziare un rischio maggiore di sviluppare la malattia in categorie professionali particolari, come ad esempio operatori sanitari e personale che lavora a contatto con il bestiame^{4,55,57}. L'associazione tra MCJ sporadica e trattamenti medico-chirurgici non è mai stata evidenziata nelle indagini epidemiologiche condotte in Europa e negli Stati Uniti, mentre, in un recente studio condotto sulla popolazione australiana, è emersa una maggiore incidenza di MCJ sporadica tra gli individui che avevano subito procedure chirurgiche¹⁹. Non ci sono evidenze epidemiologiche che la scrapie possa costituire un serbatoio d'infezione per l'uomo, anche se non è possibile escludere che, in alcuni casi particolari, l'agente della scrapie possa essere patogeno per l'uomo²⁵.

Un discorso a parte va fatto per la vMCJ. Recenti studi hanno infatti dimostrato che la vMCJ, ma non la forma sporadica, è da attribuire all'agente della BSE^{11,39,51}. È di particolare rilevanza, la descrizione di un caso di vMCJ probabilmente dovuto alla trasmissione della malattia attraverso la trasfusione di sangue da un donatore che ha sviluppato i sintomi della variante solo 3 anni dopo la donazione⁴¹. Nonostante si tratti di un singolo caso al momento questa osservazione comporta che la trasfusione di sangue debba essere considerata come una potenziale via di trasmissione della vMCJ. Rimane da stabilire quanti casi di vMCJ ci saranno nei prossimi anni e il numero di persone infette con l'agente della BSE ma ancora clinicamente sane.

Bibliografia

1. Aguglia U, Farnarier G, Tinuper O, Rey M, Gomez M, Quattrone A. Subacute spongiform encephalopathy with periodic paroxymal activities: Clinical evolution and serial EEG findings in 20 cases. *Clin Electroencephalogr* 1987;18:147-158.
2. Alperovitch A, Zerr I, Pocchiari M, Mitrova E, de Pedro Cuesta J, Hegyi I, Collins S, Kretzschmar H, van Duijn C, Will RG. Codon 129 prion protein genotype and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1999;353:1673-1674.
3. Amouyel P, Vidal O, Launay JM, Laplanche JL. The apolipoprotein E alleles as major susceptibility factors for Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1994;344:1315-1318.
4. Aylin P, Bunting J, De Stavola B, Coleman MP. Mortality from dementia in occupations at risk of exposure to bovine spongiform encephalopathy: analysis of death registrations. *BMJ* 1999;318:1044-1045.

5. Barbanti P, Fabbrini G, Salvatore M, Petraroli R, Cardone F, Maras B, Equestre M, Macchi G, Lenzi GL, Pocchiari M. Polymorphism at codon 129 or codon 219 of *PRNP* and clinical heterogeneity in a previously unreported family with Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (PrP-P102L mutation). *Neurology* 1996;47:734-741.
6. Birchard K. Variant Creutzfeldt-Jakob disease found in Ireland. *Lancet* 1999;353:2221.
7. Bortone E, Bettoni L, Giorgi C, Terzano MG, Trabattoni GR, Mancina D. Reliability of EEG in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994;90:323-330.
8. Brown P, Galvez S, Goldfarb LG, Nieto A, Cartier L, Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC. Familial Creutzfeldt-Jakob disease in Chile is associated with the codon 200 mutation of the *PRNP* amyloid precursor gene on chromosome 20. *J Neurol Sci* 1992;112:65-67.
9. Brown P, Preece M, Brandel JP, Sato T, McShane L, Zerr I, Fletcher A, Will RG, Pocchiari M, Cashman NR, d'Aignaux JH, Cervenakova L, Fradkin J, Schonberger LB, Collins SJ. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 2000;55:1075-1081.
10. Brown P, Gibbs CJ Jr, Rodgers Johnson P, Asher DM, Sulima MP, Bacote A, Goldfarb LG, Gajdusek DC. Human spongiform encephalopathy: The National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 1994;35:513-529.
11. Bruce M, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttle A, McCardle L, Chree A, Hope J, Birkett CR, Cousens SN, Fraser H, Bostock CJ. Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997;389:498-501.
12. Cardone F, Pocchiari M. Amyloidogenesis in transmissible spongiform encephalopathies. In: Morrison DRO (ed). *Prions and brain diseases in animals and humans*. New York, Plenum Publishing 1998, pp. 245-252.
13. Cardone F, Liu QG, Petraroli R, Ladogana A, D'Alessandro M, Arpino C, Di Bari M, Macchi G, Pocchiari M. Prion protein glyco-type analysis in familial and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Brain Res Bull* 1999;49:429-433.
14. Caughey B, Chesebro B. Prion protein and the transmissible spongiform encephalopathies. *Trends Cell Biol* 1997;7:56-62.
15. Chapman J, Ben-Israel J, Goldhammer Y, Korczyn AD. The risk of developing Creutzfeldt-Jakob disease in subjects with the *PRNP* gene codon 200 point mutation. *Neurology* 1994;44:1683-1686.
16. Chazot G, Broussolle E, Lapras C, Blättler T, Aguzzi A, Kopp N. New variant of Creutzfeldt-Jakob disease in a 26-year-old French man. *Lancet* 1996;347:1181.
17. Collie DA, Sellar RJ, Zeidler M, Colchester AC, Knight R, Will RG. MRI of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging features and recommended MRI protocol. *Clin Radiol* 2001;56:726-739.
18. Collinge J, Sidle KCL, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of "new variant" CJD. *Nature* 1996;383:685-690.
19. Collins S, Law MG, Fletcher A, Boyd A, Kaldor J, Masters CL. Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Lancet* 1999;353:693-697.
20. Creutzfeldt HG. Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. *Z Ges Neurol Psychiat* 1920;57:1-18.
21. Creutzfeldt HG. Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentrannervensystems, vol. 6. In: Nissl F, Alzheimer A (eds). *Histologische und Histopathologische Arbeiten über die Grosshirnrinde*. Jena, Gustav Fisher 1921, pp. 1-48.
22. D'Alessandro M, Petraroli R, Ladogana A, Pocchiari M. High incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in rural Calabria, Italy. *Lancet* 1998;352:1989-1990.
23. Dickinson AG, Outram GW. Genetic aspects of unconventional virus infections: The basis of the virino hypothesis. *Ciba Found Symp* 1988;135:63-83.

24. Diringer H, Beekes M, Oberdieck U. The nature of the scrapie agent: the virus theory. *NY Acad Sci* 1994;724:246-258.
25. Diringer H. Proposed link between transmissible spongiform encephalopathies of man and animals. *Lancet* 1995;346:1208-1210.
26. Dlouhy SR, Hsiao K, Farlow MR, Foroud T, Conneally PM, Johnson P, Prusiner SB, Hodes ME, Ghetti B. Linkage of the Indiana kindred of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease to the prion protein gene. *Nature Genet* 1992;1:64-67.
27. Finkenstaedt M, Szudra A, Zerr I, Poser S, Hise JH, Stoebner JM, Weber T. MR imaging of Creutzfeldt-Jakob disease. *Radiology* 1996;199:793-798.
28. Gajdusek DC. Nucleation of amyloidogenesis in infectious and noninfectious amyloidoses of brain. *NY Acad Sci* 1994;724:173-190.
29. Goldfarb LG, Brown P, Mitrova E, Cervenáková L, Goldin L, Korczyn AD, Chapman J, Galvez S, Cartier L, Rubenstein R, Gajdusek DC. Creutzfeldt-Jakob disease associated with the PRNP codon 200Lys mutation: An analysis of 45 families. *Eur J Epidemiol* 1991;7:477-486.
30. Goldfarb LG, Petersen RB, Tabaton M, Brown P, LeBlanc AC, Montagna P, Cortelli P, Julien J, Vital C, Pendelbury WW, Haltia M, Wills PR, Hauw JJ, McKeever PE, Monari L, Schrank B, Swergold GD, Autilio-Gambetti L, Gajdusek DC, Lugaresi E, Gambetti P. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: Disease phenotype determined by a DNA polymorphism. *Science* 1992;258:806-808.
31. Hill AF, Butterworth RJ, Joiner S, Jackson G, Rossor MN, Thomas DJ, Frosh A, Tolley N, Bell JE, Spencer M, King A, Al-Sarraj S, Ironside JW, Lantos PL, Collinge J. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet* 1999;353:183-189.
32. Jakob A. Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischen Befunde (Spastische Pseudosklerose-Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). *Deut Z Nervenheilk* 1921;70:132-146.
33. Jakob A. Über eigenartige Erkrankung des Zentrannervensystems mit bemerkenswertem anatomischen Befunde (Spastische Pseudosklerose-Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). *Z Ges Neurol Psychiat* 1921;64:147-228.
34. Jakob A. Über eine multiplen Sklerose klinisch nahestehende Erkrankung des Centralnervensystems (spastische Pseudosklerose) mit bemerkenswertem anatomischen Befunde. *Med Klin* 1921;13:372-376.
35. Kay R, Lau WY, Ng HK, Chan YL, Lyon DJ. Variant Creutzfeldt-Jakob disease in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 2001;7:296-298.
36. Klitzman RL, Alpers MP, Gajdusek DC. The natural incubation period of kuru and episodes of transmission in three clusters of patients. *Neuroepidemiology* 1984;3:3-20.
37. La Bella V, Collinge J, Pocchiari M, Piccoli F. Variant Creutzfeldt-Jakob disease in an Italian woman. *Lancet*. 2002;360:997-998.
38. Ladogana A, Almonti S, Petraroli R, Giaccaglioni E, Ciarmatori C, Liu QG, Bevivino S, Squitieri F, Pocchiari M. Mutation of the PRNP gene at codon 211 in familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Med Genet* 2001;103:133-137.
39. Lasmezas CI, Fournier JG, Nouvel V, Boe H, Marce D, Lamoury F, Kopp N, Hauw JJ, Ironside J, Bruce M, Dormont D, Deslys JP. Adaptation of the bovine spongiform encephalopathy agent to primates and comparison with Creutzfeldt-Jakob disease: implications for human health. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:4142-4147.

40. Lee HS, Sambuughin N, Cervenakova L, Chapman J, Pocchiari M, Litvak S, Qi HY, Budka H, del Ser T, Furukawa H, Brown P, Gajdusek DC, Long JC, Korczyn AD, Goldfarb LG. Ancestral origins and worldwide distribution of the PRNP 200K mutation causing familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Hum Genet* 1999;64:1063-1070.
41. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, Will RG. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet*. 2004;363:417-421
42. Lugaresi E, Medori R, Montagna P, Baruzzi A, Cortelli P, Lugaresi A, Tinuper P, Zucconi M, Gambetti P. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Engl J Med* 1986;315:997-1003.
43. Pan KM, Baldwin M, Nguyen J, Gasset M, Serban A, Groth D, Mehlhorn I, Huang Z, Fletterick RJ, Cohen FE, Prusiner SB. Conversion of α -helices into β -sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:10962-10966.
44. Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P, Poser S, Rojiani A, Streichemberger N, Julien J, Vital C, Ghetti B, Gambetti P, Kretzschmar H. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999;46:224-233.
45. Pocchiari M, Salvatore M, Cutruzzolà F, Genuardi M, Travaglini Allocatelli C, Masullo C, Macchi G, Alemà G, Galgani S, Xi YG, Petraroli R, Silvestrini MC, Brunori M. A new point mutation of the prion protein gene in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1993;34:802-807.
46. Pocchiari M. Prions and related neurological diseases. *Molec Aspects Med* 1994;15:195-291.
47. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982;216:136-144.
48. Prusiner SB. Prion diseases and the BSE crisis. *Science* 1997;278:245-251.
49. Salvatore M, Seeber AC, Nacmias B, Petraroli R, D'Alessandro M, Sorbi S, Pocchiari M. Apolipoprotein E in sporadic and familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci Lett* 1995;199:95-98.
50. Salvatore M, Seeber AC, Nacmias B, Petraroli R, Sorbi S, Pocchiari M. Alpha1 antichymotrypsin signal peptide polymorphism in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci Lett* 1997;227:140-142.
51. Scott MR, Will R, Ironside J, Nguyen HO, Tremblay P, DeArmond SJ, Prusiner SB. Compelling transgenic evidence for transmission of bovine spongiform encephalopathy prions to humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:15137-15142.
52. Silvestrini MC, Cardone F, Maras B, Pucci P, Barra D, Brunori M, Pocchiari M. Identification of the prion protein allotypes which accumulate in the brain of sporadic and familial Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Nature Med* 1997;3:521-525.
53. Spielmeyer W. *Histopathologie des Nervensystems*. Berlin, Springer, 1922.
54. Spudich S, Mastrianni JA, Wrensch M, Gabizon R, Meiner Z, Kahana I, Rosenmann H, Kahana E, Prusiner SB. Complete penetrance of Creutzfeldt-Jakob disease in Libyan Jews carrying the E200K mutation in the prion protein gene. *Mol Med* 1995;1:607-613.
55. van Duijn CM, Delasnerie-Laupretre N, Masullo C, Zerr I, de Silva R, Wientjens DP, Brandel JP, Weber T, Bonavita V, Zeidler M, Alperovitch A, Poser S, Granieri E, Hofman A, Will RG. Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993-95. European Union (EU) Collaborative Study Group of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). *Lancet* 1998;351:1081-1085.
56. Wells GA, Scott AC, Johnson CT, Gunning RF, Hancock RD, Jeffrey M, Dawson M, Bradley R. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet Rec* 1987;121:419-420.
57. Wientjens DPWM, Davanipour Z, Hofman A, Kondo K, Matthews WB, Will RG, van Duijn CM. Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: A reanalysis of case-control studies. *Neurology* 1996;46:1287-1291.

58. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996;347:921-925.
59. Will RG, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Mitrova E, de Silva R, D'Alessandro M, Delasnerie-Laupretre N, Zerr I, van Duijn C. Descriptive epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in six European countries, 1993-1995. EU Collaborative Study Group for CJD. *Ann Neurol* 1998;43:763-767.
60. Will RG, Zeidler M, Stewart GE, Macleod MA, Ironside JW, Cousens SN, Mackenzie J, Estibeiro K, Green AJ, Knight RS. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2000;47:575-582.
61. World Health Organisation. The revision of the variant Creutzfeldt-Jakob (vCJD) case definition. Report of a WHO consultation. WHO/CDS/CSR/EPH/2001.5. 2001;1-29.
62. Zanusso G, Ferrari S, Cardone F, Zampieri P, Gelati M, Fiorini M, Farinazzo A, Gardiman M, Cavallaro T, Bentivoglio M, Righetti PG, Pocchiari M, Rizzuto N, Monaco S. Detection of pathologic prion protein in the olfactory epithelium in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 2003;348:711-719.
63. Zeidler M, Stewart GE, Barraclough CR, Bateman DE, Bates D, Burn DJ, Colchester AC, Durward W, Fletcher NA, Hawkins SA, Mackenzie JM, Will RG. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: Neurological features and diagnostic tests. *Lancet* 1997;350:903-907.
64. Zerr I, Pocchiari M, Collins S, Brandel JP, de Pedro Cuesta J, Knight RS, Bernheimer H, Cardone F, Delasnerie-Laupretre N, Cuadrado Corrales N, Ladogana A, Bodemer M, Fletcher A, Awan T, Ruiz Bremon A, Budka H, Laplanche JL, Will RG, Poser S. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000;55:811-815.