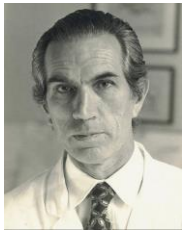
EPIDEMIOLOGIA DELLE MALATTIE DA PRIONI

MALATTIE DA PRIONI,
ROMA, 23 NOVEMBRE 2019
ROMA

Anna Ladogana
Dipartimento di Neuroscienze, ISS


Giovanni Alemà


Bryan Matthews


Colin Masters


Franççoise Cathala


Paul Brown


Eva Mitrova


Bob Will

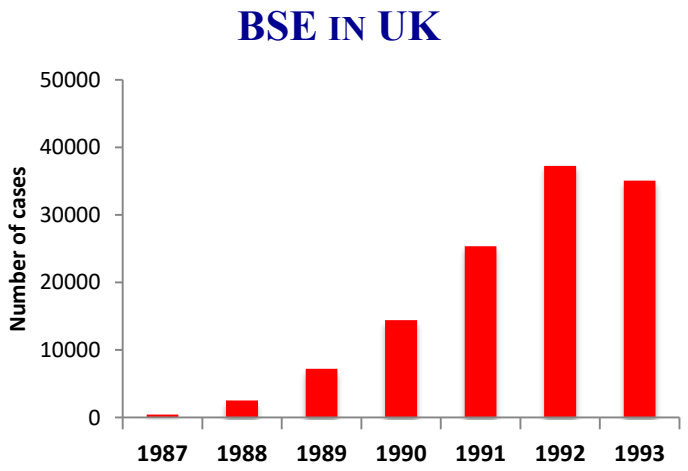

Maurizio Pocchiari

REGISTRO NAZIONALE DELLA MALATTIA DI CREUTZFELDT-JAKOB

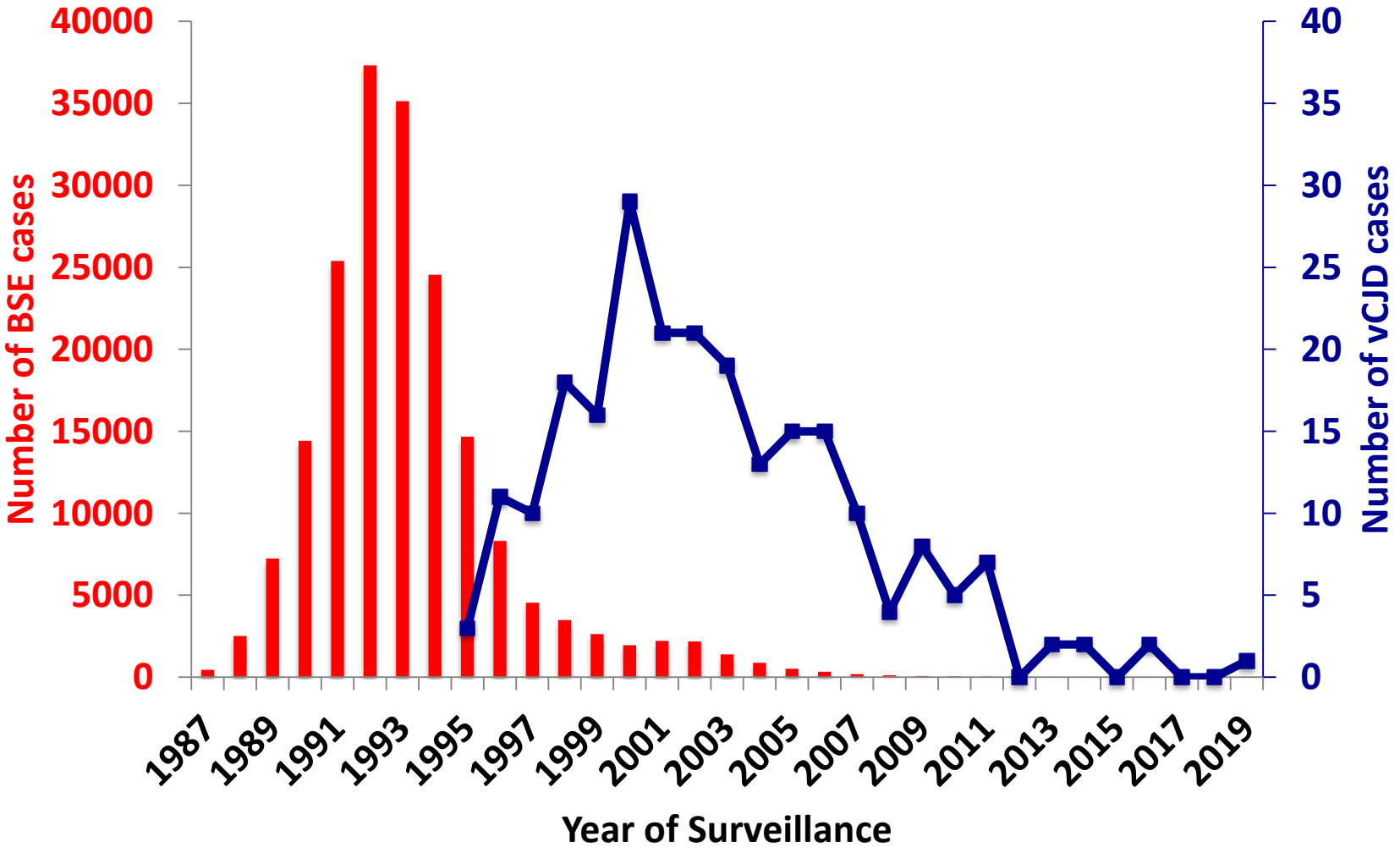
E SINDROMI CORRELATE

Istituito nel 1993 presso l'ISS nell'ambito di un programma di cooperazione europeo per la sorveglianza delle encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST) o malattie da prioni dell'uomo in seguito all'epidemia di BSE in UK e nel resto d'Europa:

- **MCJ SPORADICA**
- **MCJ IATROGENA**
- **EST GENETICHE**
  - **MCJ GENETICA**
  - **GSS**
  - **FFI**



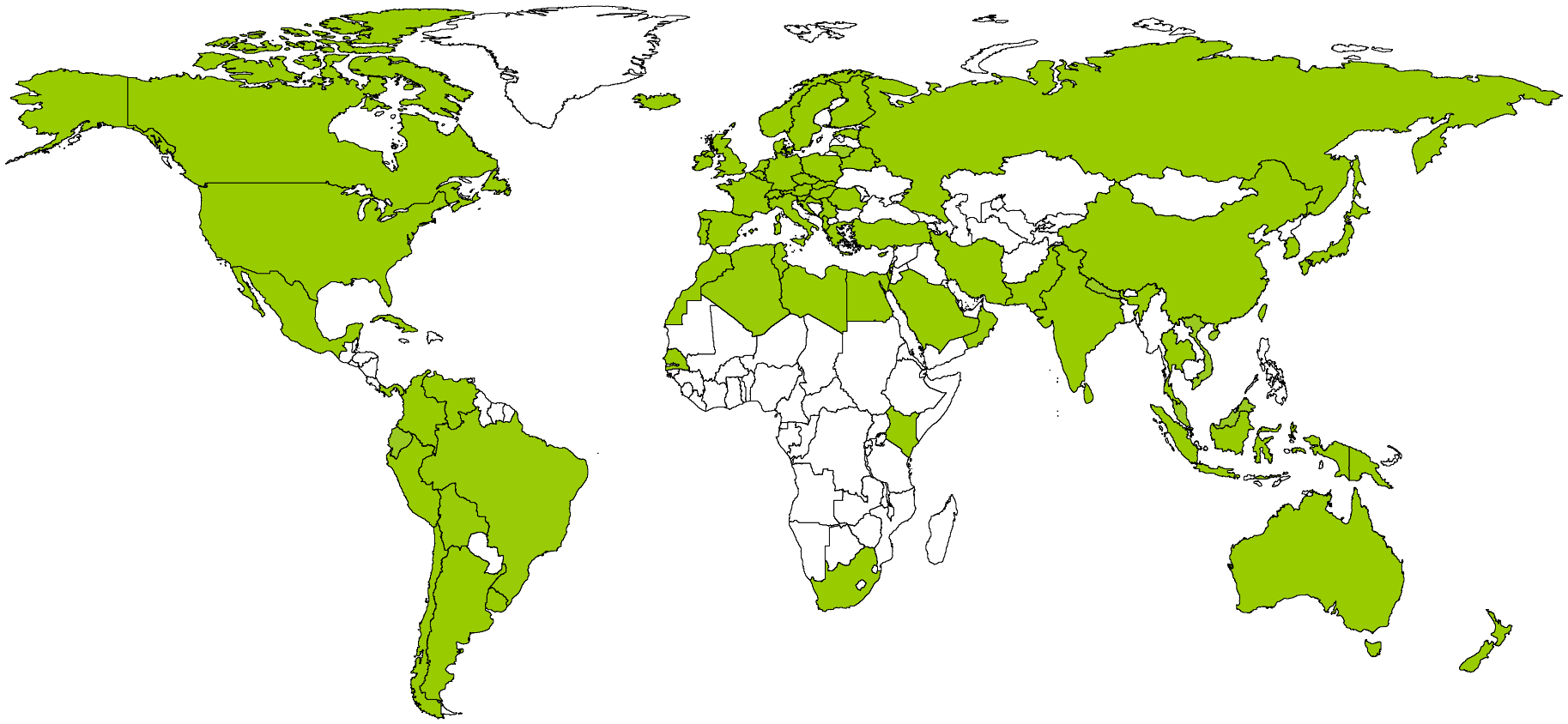
BSE E LA COMPARSA DELLA MCJ VARIANTE



Data updated 2019

DISTRIBUZIONE DELLE MALATTIE DA PRIONI

- **Malattie rare (circa 1-2 caso per milione per anno)**
- **Distribuite in tutto il mondo**
- **Sebbene siano trasmissibili, la maggior parte dei casi sono sporadici**



Masters et al, 1979; Ladogana et al., 2012, updated October 2019

Criteri Diagnostici per la Sorveglianza delle Malattie da Prioni Umane

- Malattia di Creutzfeldt-Jakob sporadica
- Malattia di Creutzfeldt-Jakob iatrogena
- Malattia di Creutzfeldt-Jakob variante
- Malattie da prioni genetiche

Storia dei criteri diagnostici per MCJ sporadica

Clinical, diagnostic and instrumental data	Master et al, 1979		EU, 1993		EU, 1998		EU, 2010	
	Definite	Probable	Definite	Probable	Definite	Probable	Definite	Probable
Neuropathology/immunohistochemistry	+		+		+		+	
Clinical signs*		+		+°		+		+
Generalized triphasic periodic complexes on EEG		+		+		+		+
14-3-3 proteins in the CSF and disease duration < 24 m°						+		+
High signal in caudate/putamen on MRI brain scan^								+

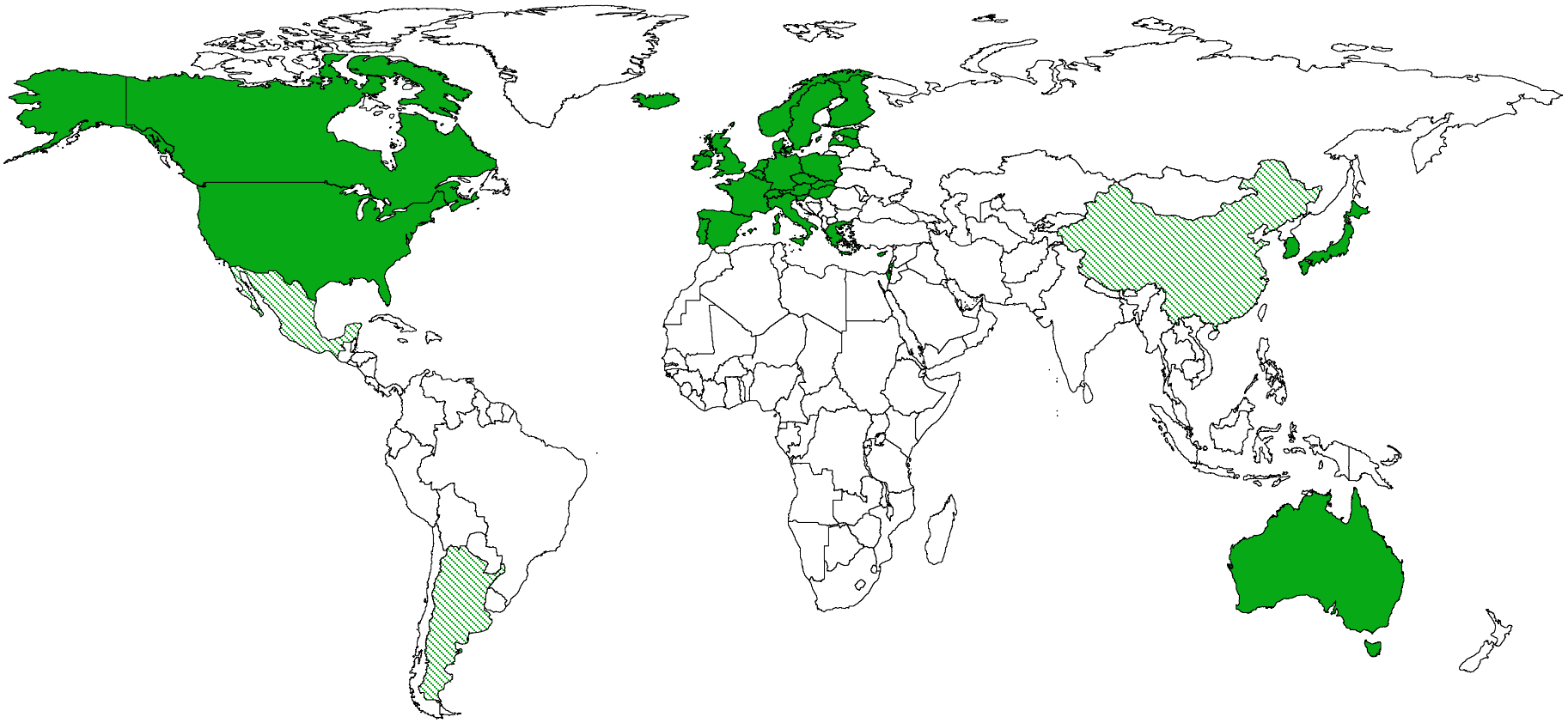
*Rapid progressive dementia + 2 (1 in Master's) of the following signs: myoclonus, visual or cerebellar problems, pyramidal or extrapyramidal, and akinetic mutism features.

°Visual and akinetic mutism were added in the European criteria

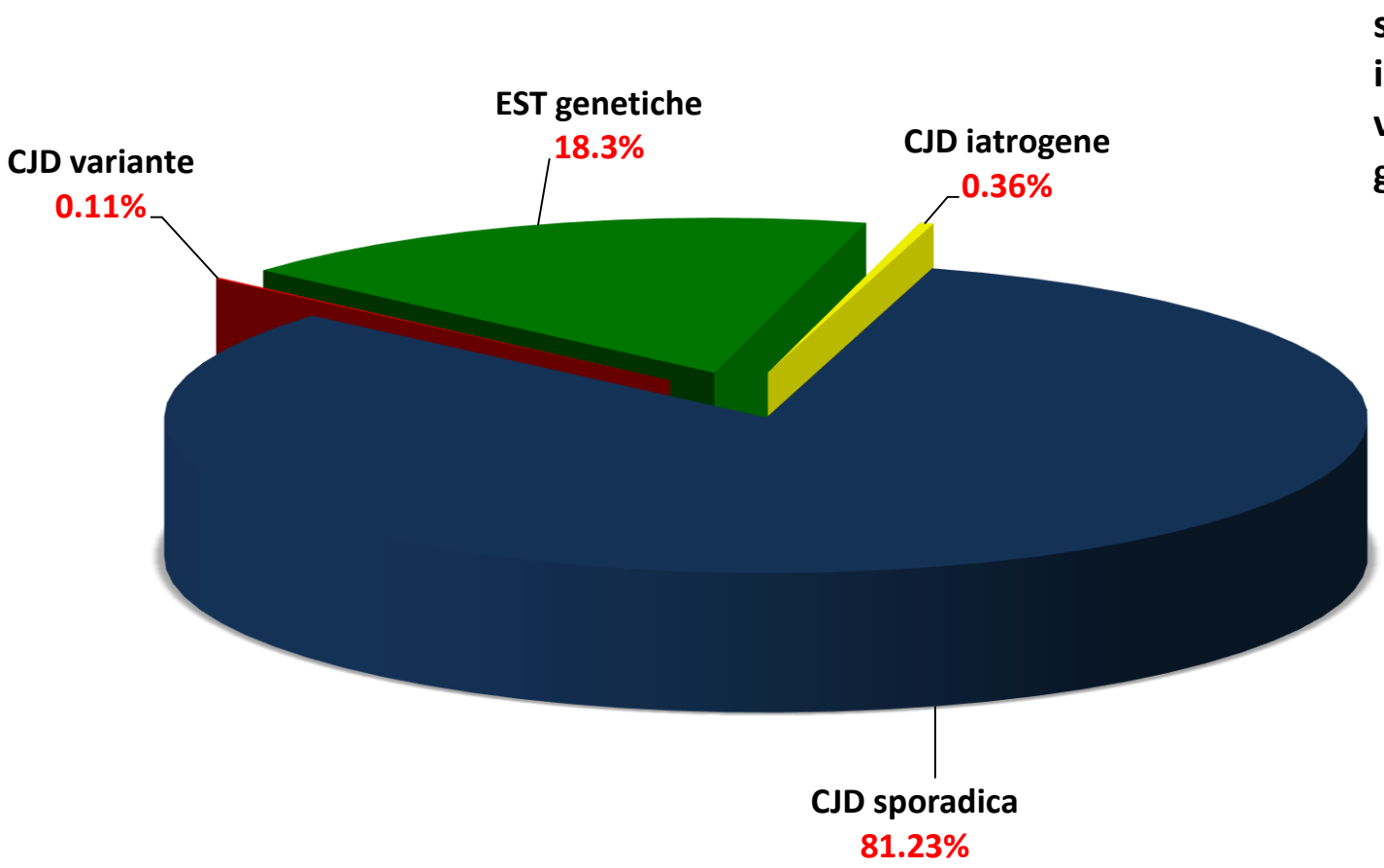
°Added after the study of Zerr et al, 2000

^Added after the study of Zerr et al, 2009

PAESI CON DATI EPIDEMIOLOGICI
(MALATTIE DA PRIONI)

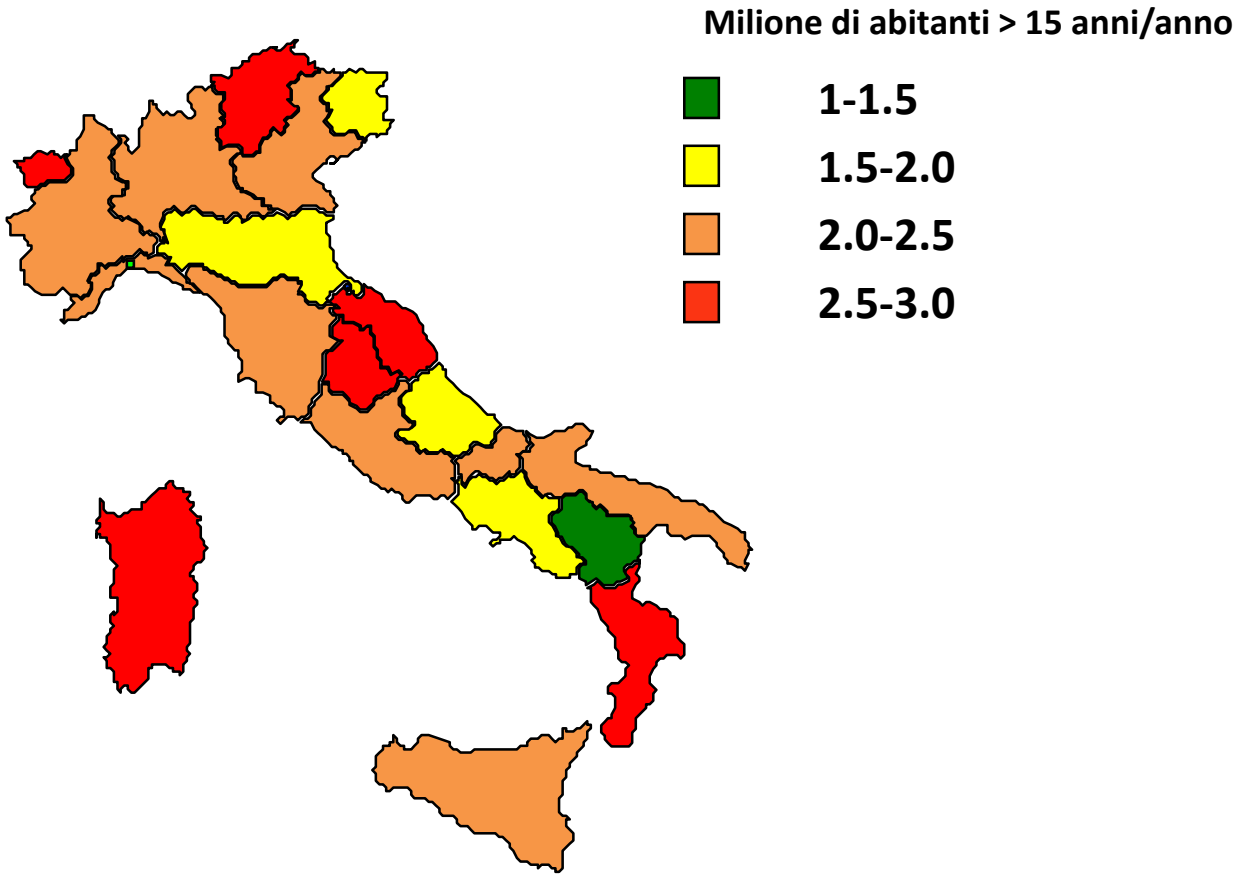


Distribuzione delle Malattie da Prioni in Italia
1993-2018



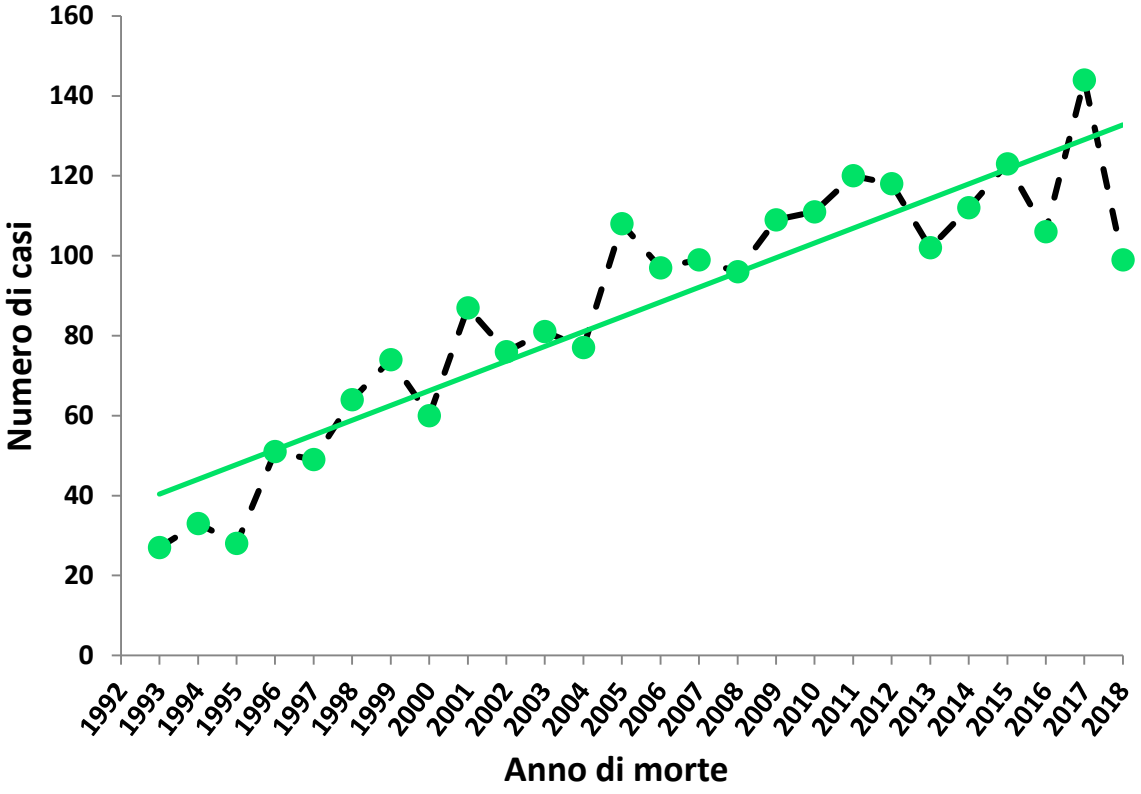
MALATTIE DA PRIONI

(TASSI DI MORTALITÀ PER REGIONE, 1993-2018)



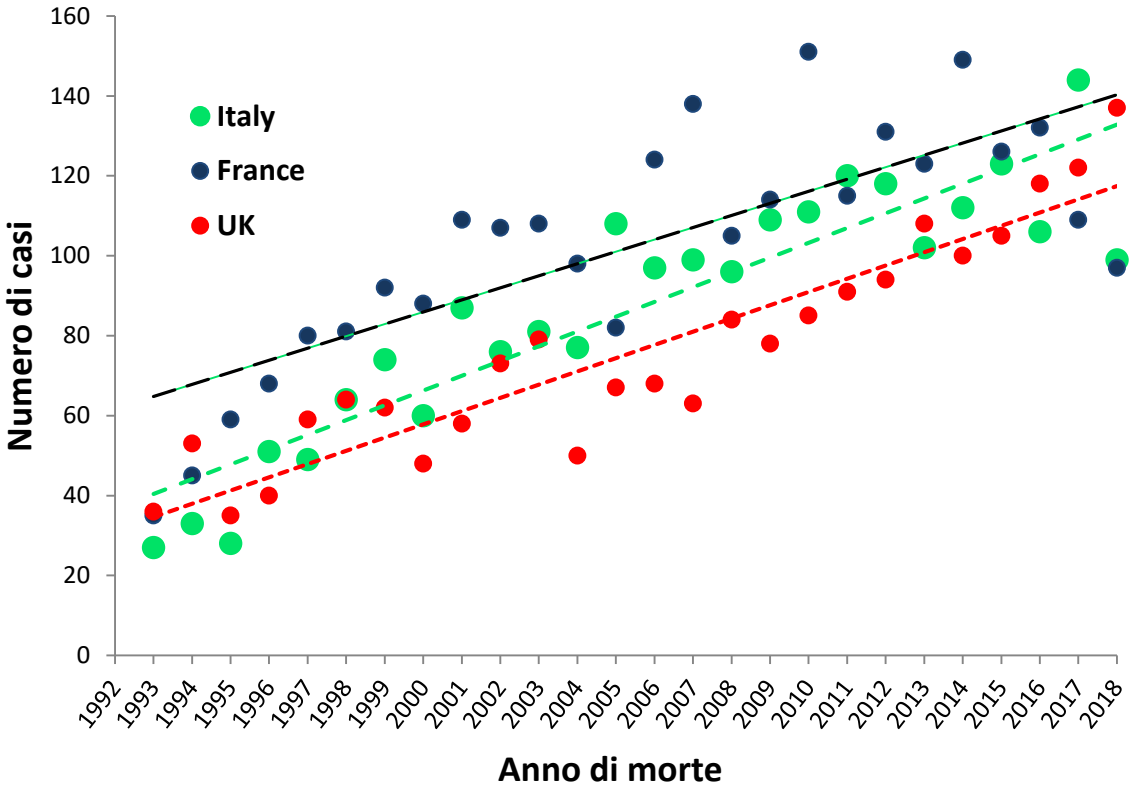
ITALIA: 2.24 per milione di abitanti > 15 anni

Decessi per MCJ sporadica per anno in Italia*



*Update 31 october 2019

Decessi per MCJ sporadica per anno in Italia, UK, e Francia*

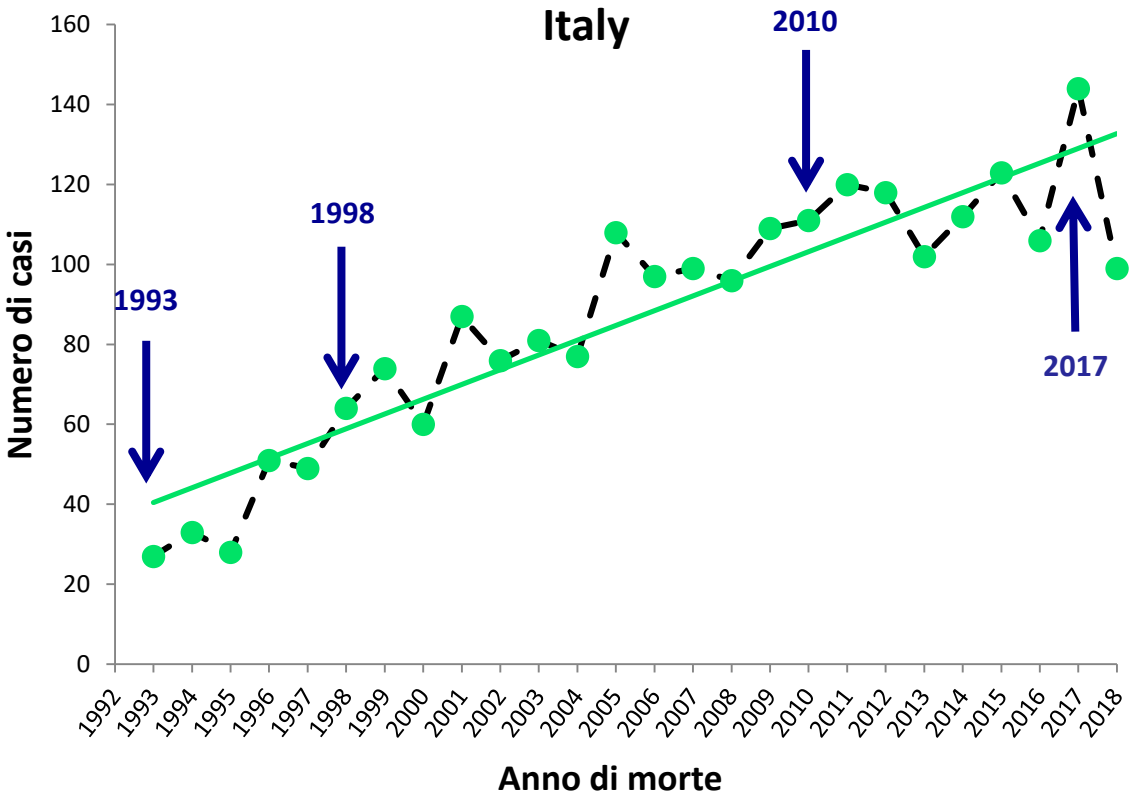


*Update 31 October 2019

AUMENTO DEL NUMERO DI CASI DI MCJ SPORADICA

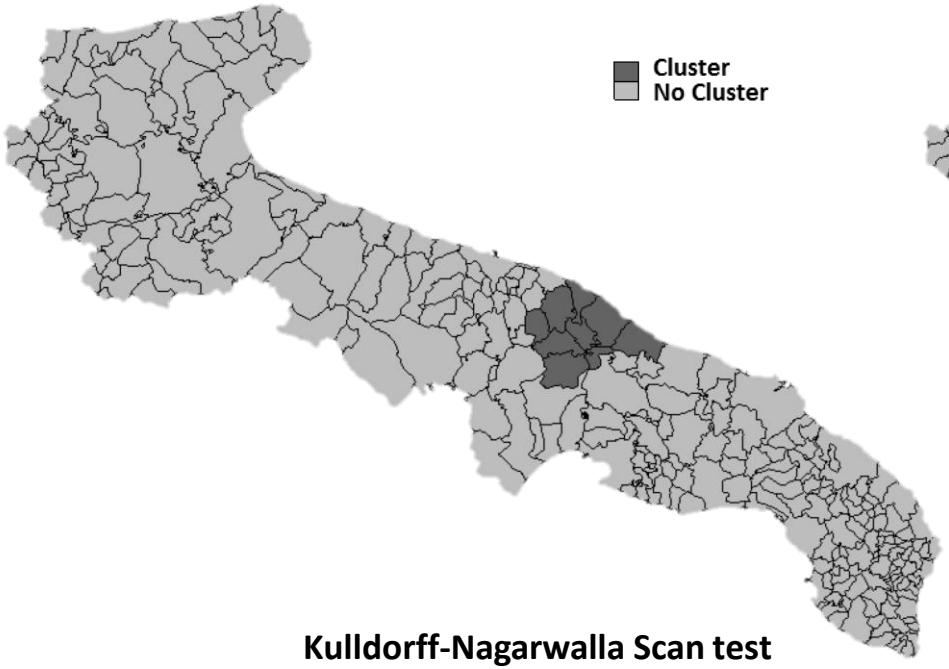
- **Falso aumento (errori di accertamento?)**
  - Segnalazioni
  - Criteri diagnostici
- **Reale aumento (esposizione a fattori di rischio?)**
  - Procedure mediche/chirurgiche
  - Zoonosi

Decessi per MCJ sporadica per anno in Italia*

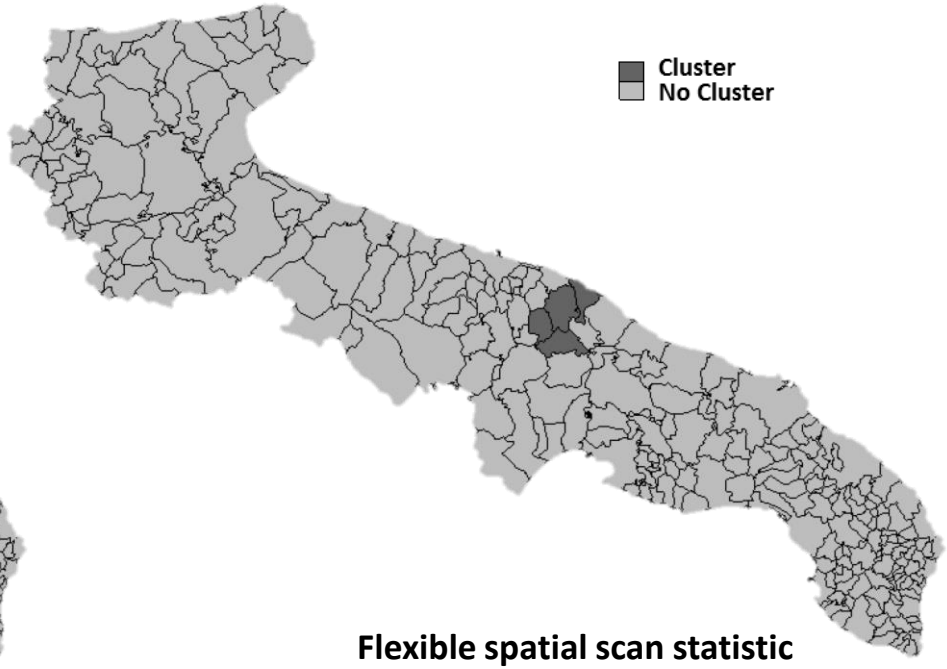


*Update 31 October 2019

POSSIBILE CLUSTER DI MCJ SPORADICA IN PUGLIA



Kulldorff-Nagarwalla Scan test

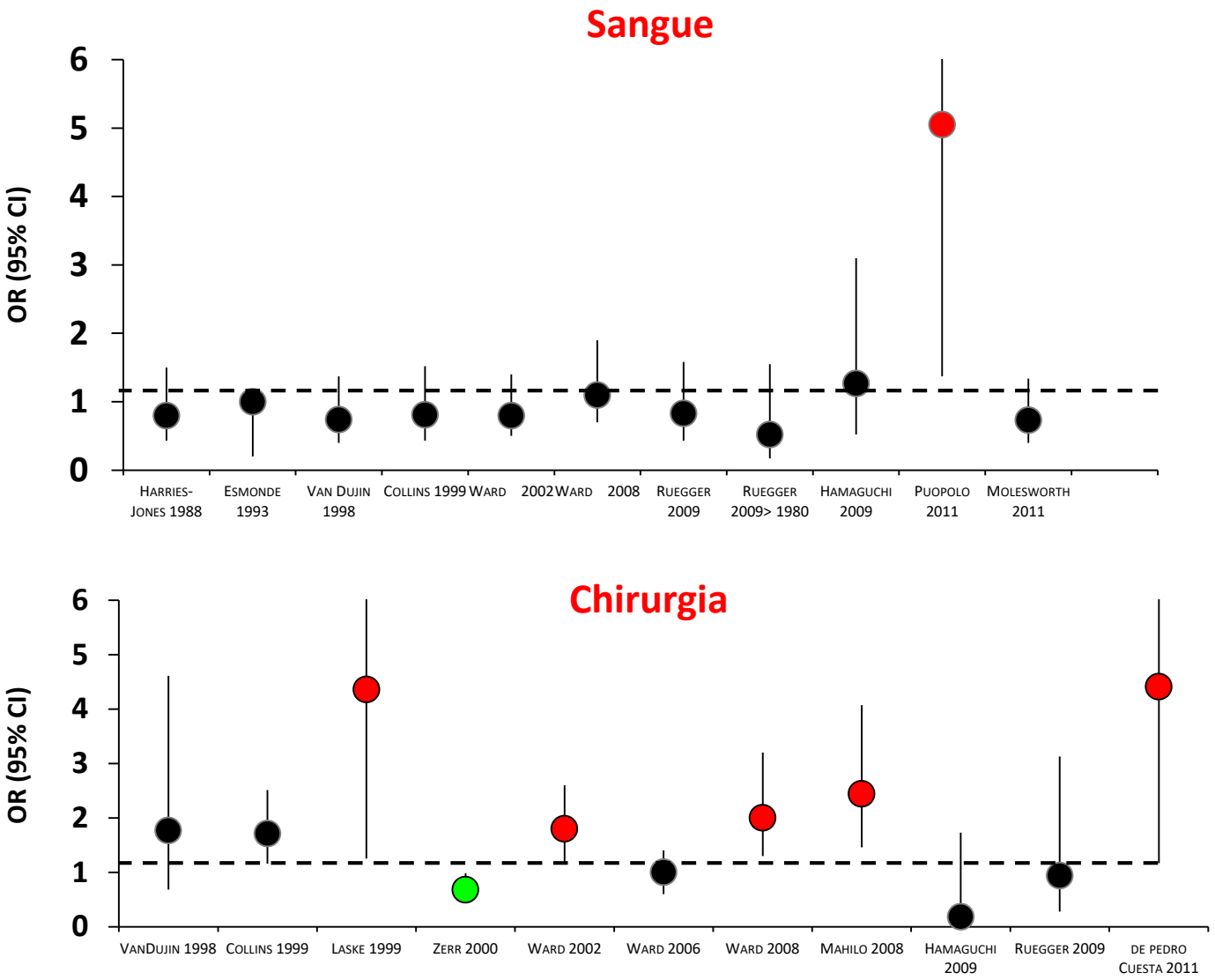


Flexible spatial scan statistic

Puopolo et al., 2019

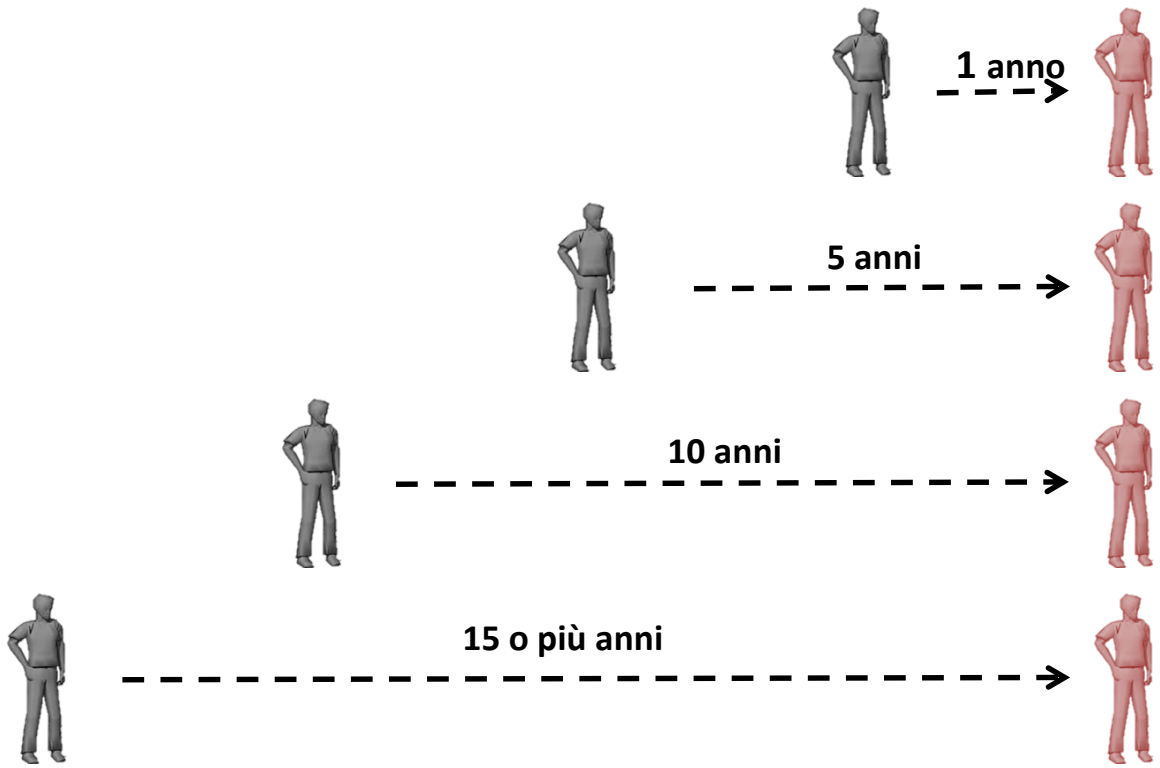
STUDI CASO-CONTROLLO

PROCEDURE MEDICHE E RISCHIO DI ACQUISIRE LA MCJ SPORADICA



DIFFICOLTA' DI CERCARE FATTORI DI RISCHIO NELLA MCJ SPORADICA

LAG TIME (INTERVALLO DI TEMPO) TRA INFEZIONE E MALATTIA



Residenza

Via di infezione

Fonte di infezione (titolo)

Ceppi di Prioni

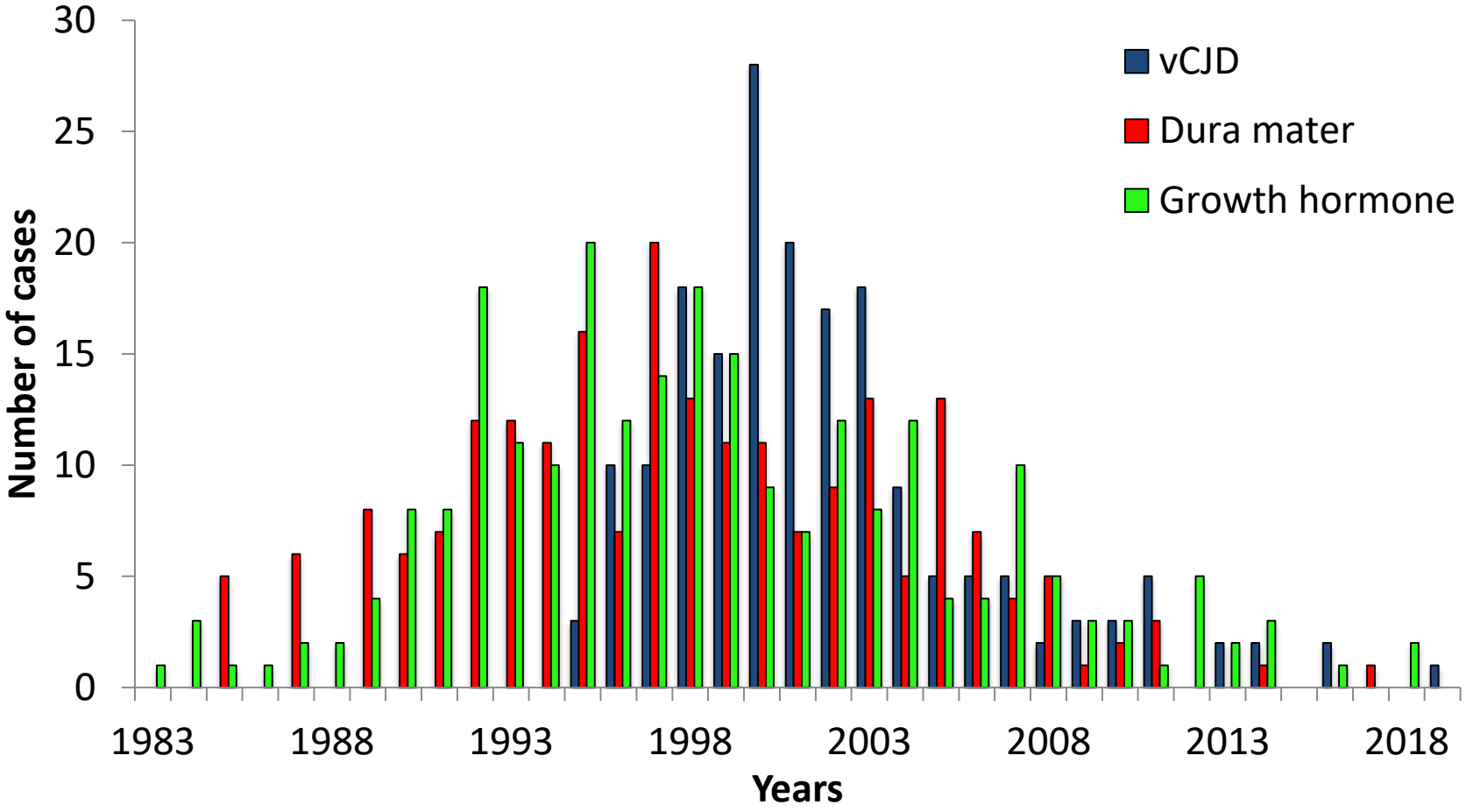
MALATTIE DA PRIONI UMANE ACQUISITE

FATTORI DI RISCHIO NOTI (MCJ IATROGENA E VARIANTE)

Source of infection		Disease in recipients	Mean incubation period (yrs)	n	Year
Prion strain	**Incident**				
Sporadic or genetic CJD	Neurosurgical instruments	**Iatrogenic CJD**	1.4	4	1950s
	Corneal transplant		1.5, 2.7	2	1974
	Stereotactic EEG needles		1.3, 1.7	2	1977
	Growth hormone		17	226	1985
	Dura mater graft		12	228	1987
	Gonadotropin		13.5	4	1990
BSE (cattle)	BSE-contaminated food	**Variant CJD**	≈ 10	227	1996
Variant CJD	Transfusion		7.5	3 (4)	2004
Variant CJD (?)	Laboratory workers		≈ 10	2	2016
Sporadic or variant CJD	Therapy with plasma-derived products	**Sporadic or variant CJD**	(12-14)	(1v) +2s (?)	2010

Adapted and updated (2019) from Brown et al, 2012

Acquired Prion Diseases

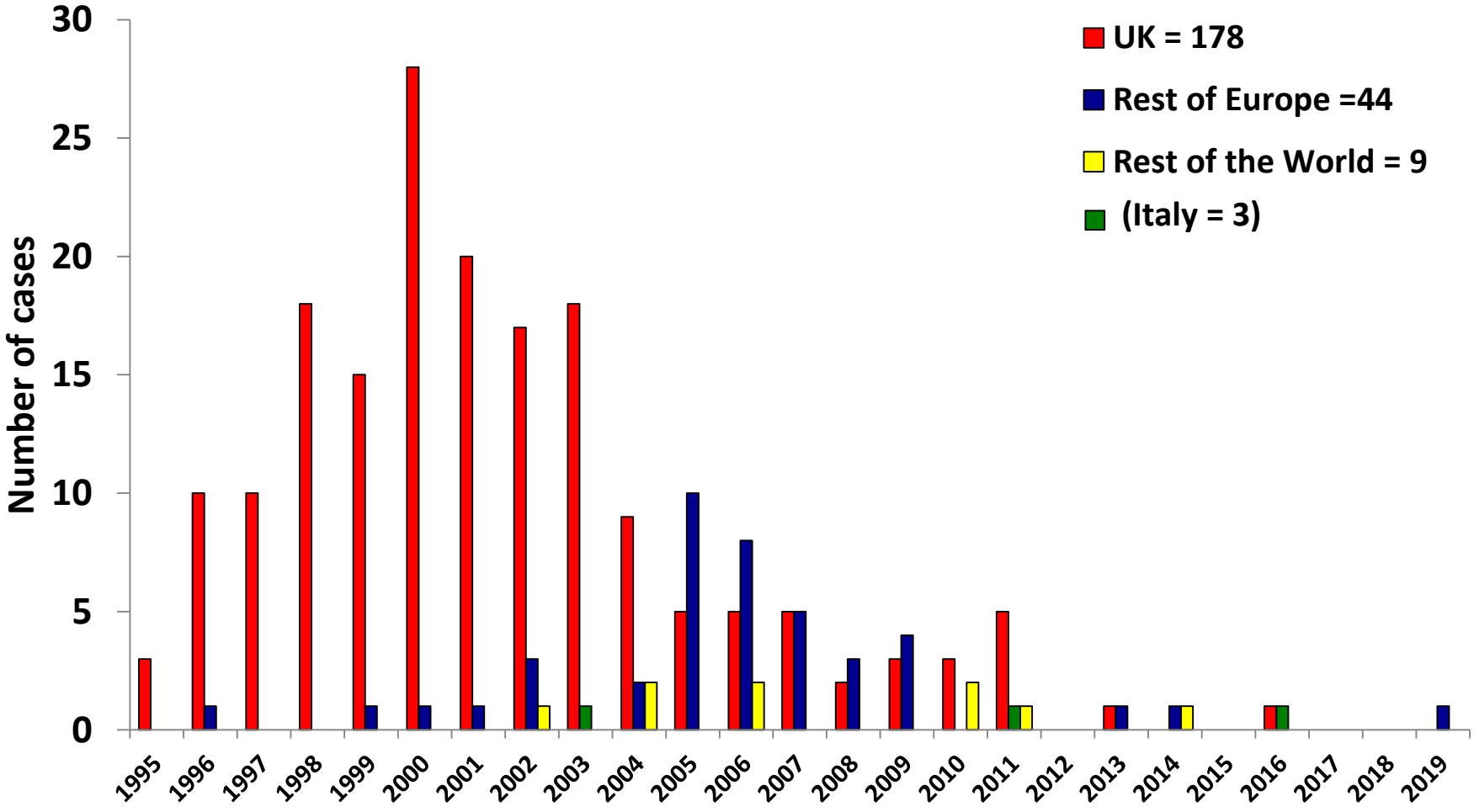


Updated (2019) from Brown et al, 2012

VARIANT CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE (n=232)

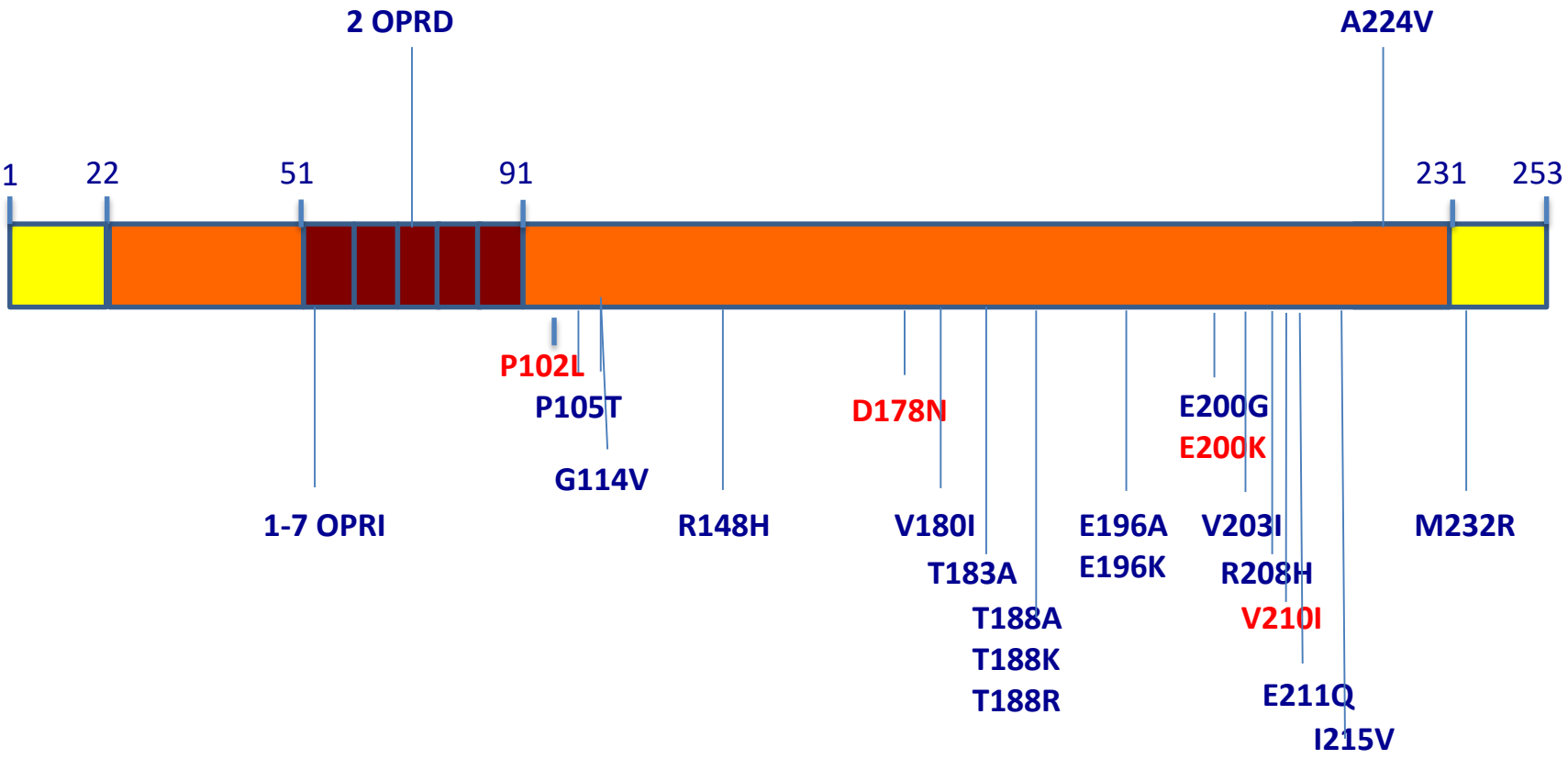
- Distribution by year and geographic areas –

All Met/Met at codon 129, but 1 Met/Val

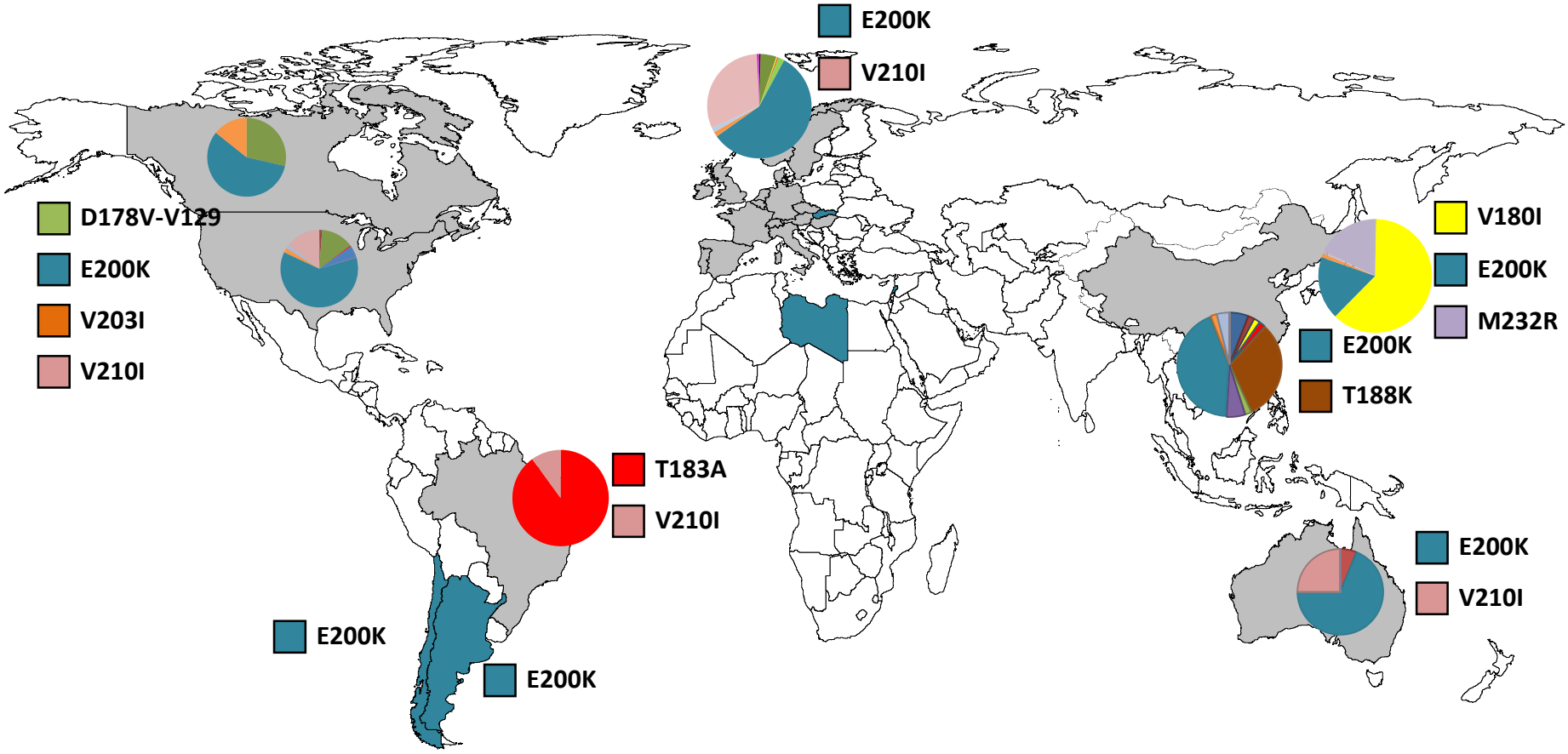


EuroCJD Surveillance 2019, n=232

MUTAZIONI PATOGENE DEL GENE *PRNP*

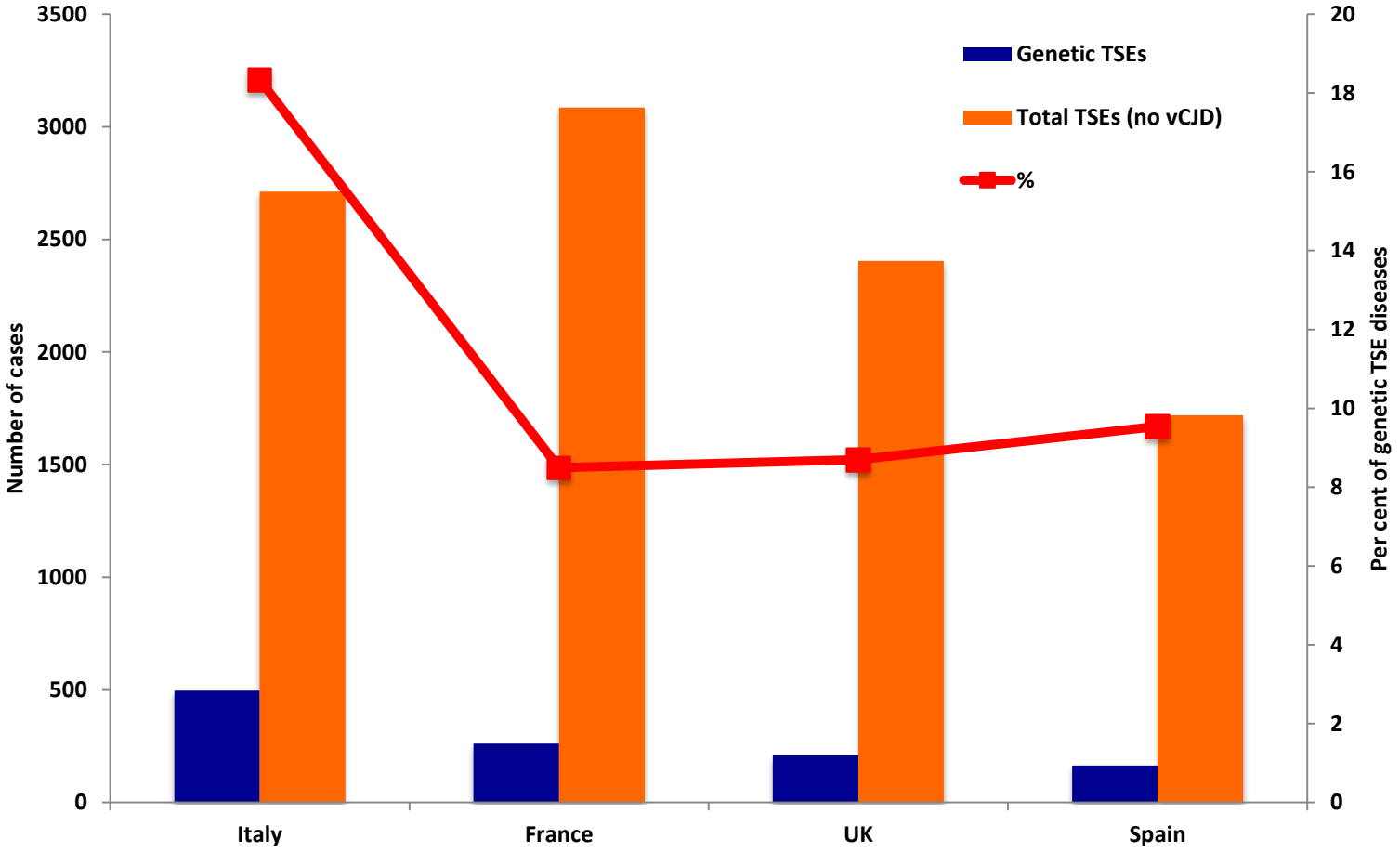


DISTRIBUZIONE DELLA MCJ GENETICA



Da Ladogana and Kovacs, 2018

MALATTIE DA PRIONI GENETICHE

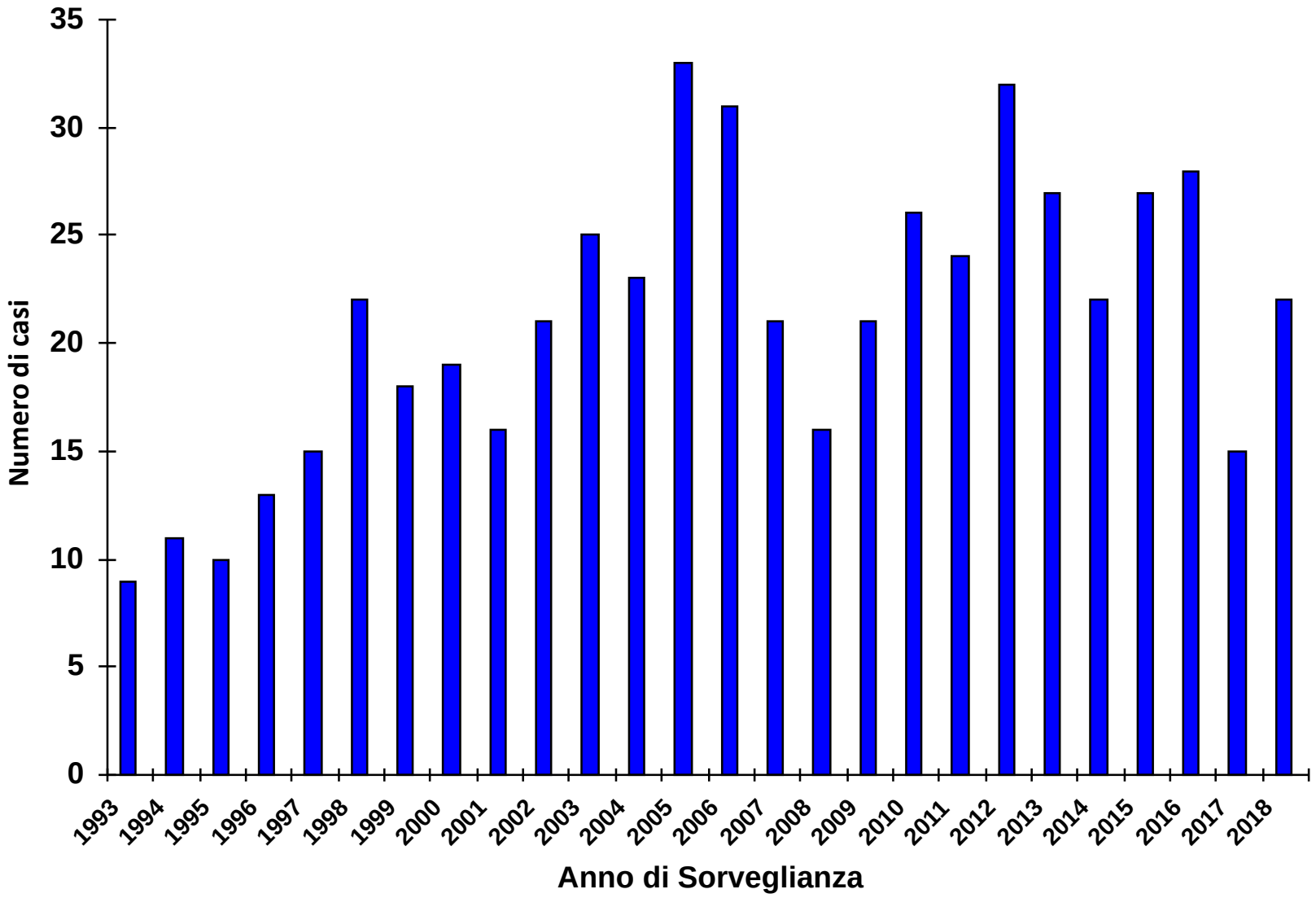


Mutazioni *PRNP* identificate in Italia

Mutationi	Codone	Fenotipo
Glu-->Lys	200	MCJ
Glu-->Lys	196	
Val-->Ile	203	
Arg-->His	208	
Val-->Ile	210	
Glu-->Gln	211	
Asp-->Asn	178/val	
Val-->Ile	180/val	
Asp-->Asn	178/met	FFI
Pro-->Leu	102/met	GSS
Inserzioni (1,4,7,8)	Regione octapeptidi	MCJ/GSS
Y-->X	162	PrP amiloidosi sistemiche
Y-->X	163	
Y-->X	169	

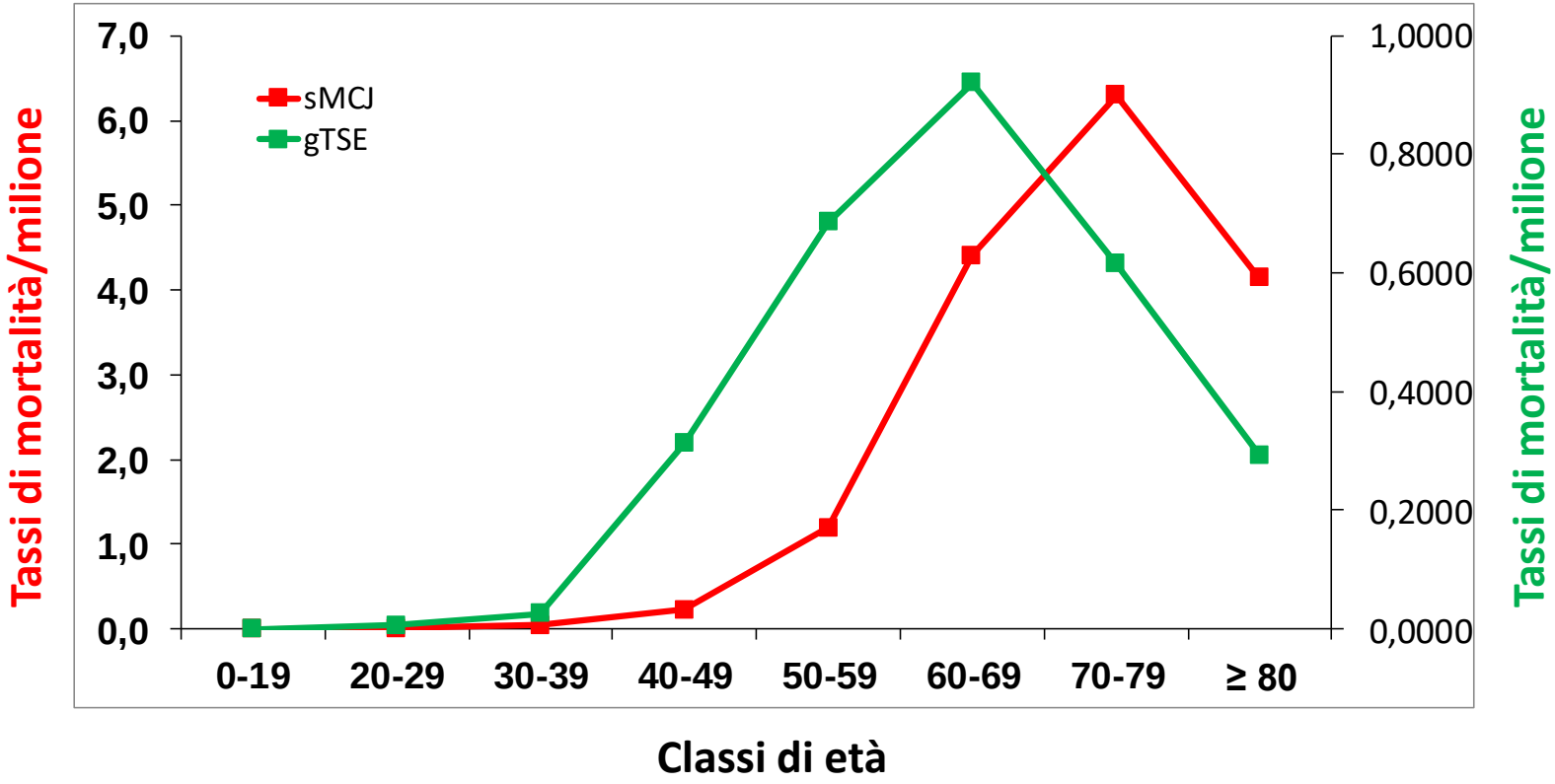
Aggiornata, 23 novembre 2019

TSE genetiche in Italia
(1993-2018)



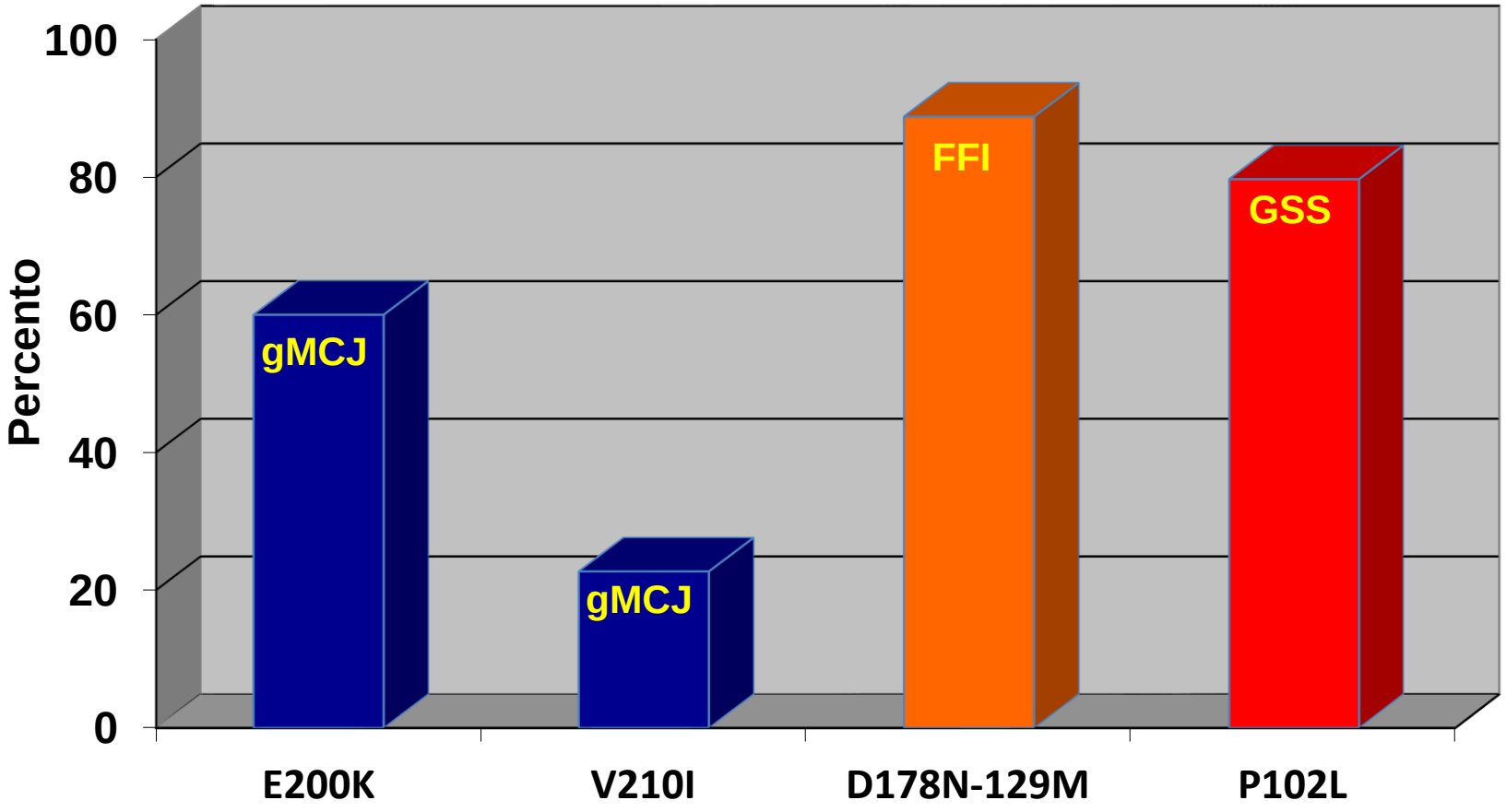
*Al 31 novembre 2019

Tassi di mortalità specifici per classi di età (Italia, 1993-2018)



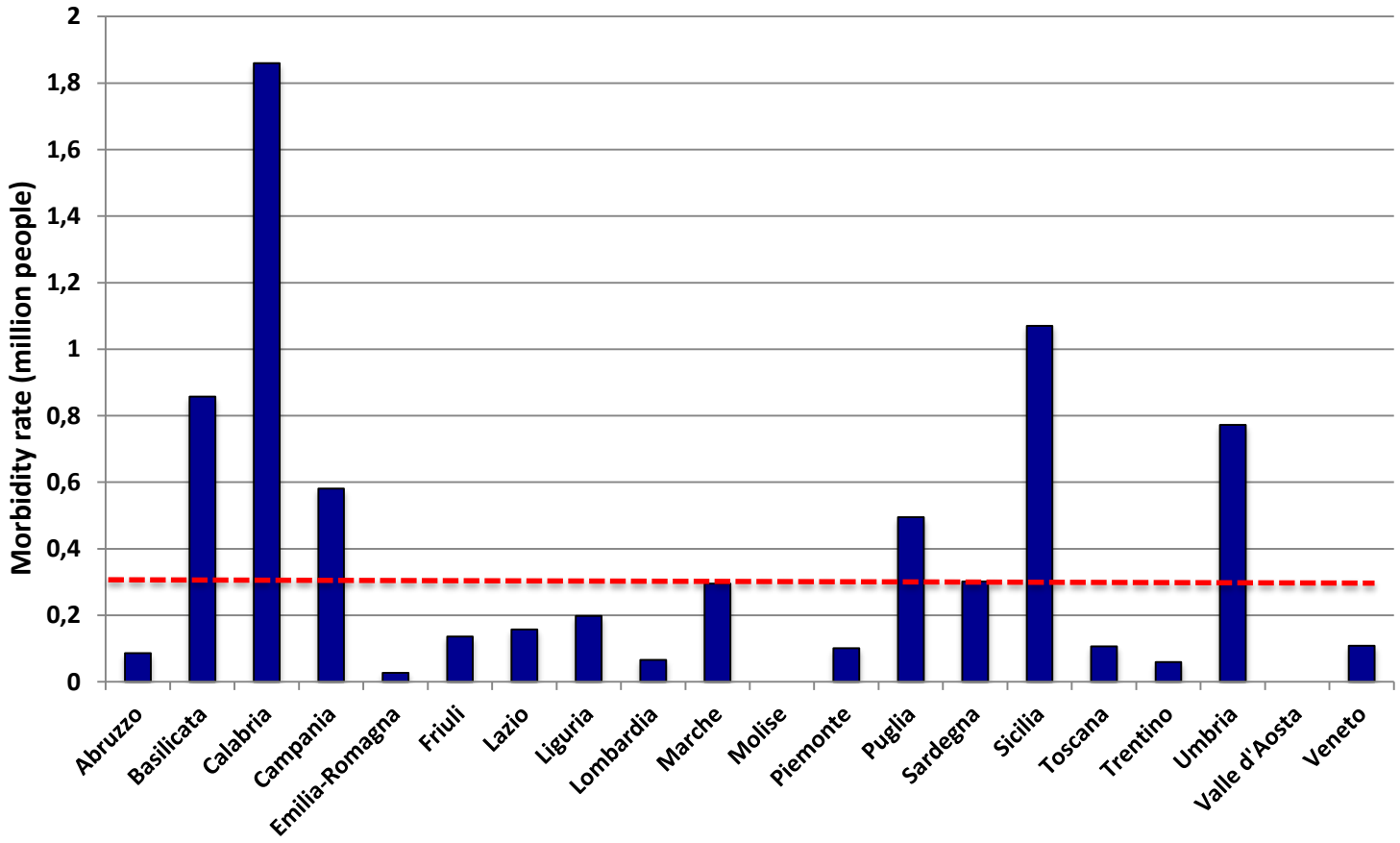
*Update al 31-10-2019

STORIA FAMILIARE NELLE MALATTIE DA PRIONI GENETICHE



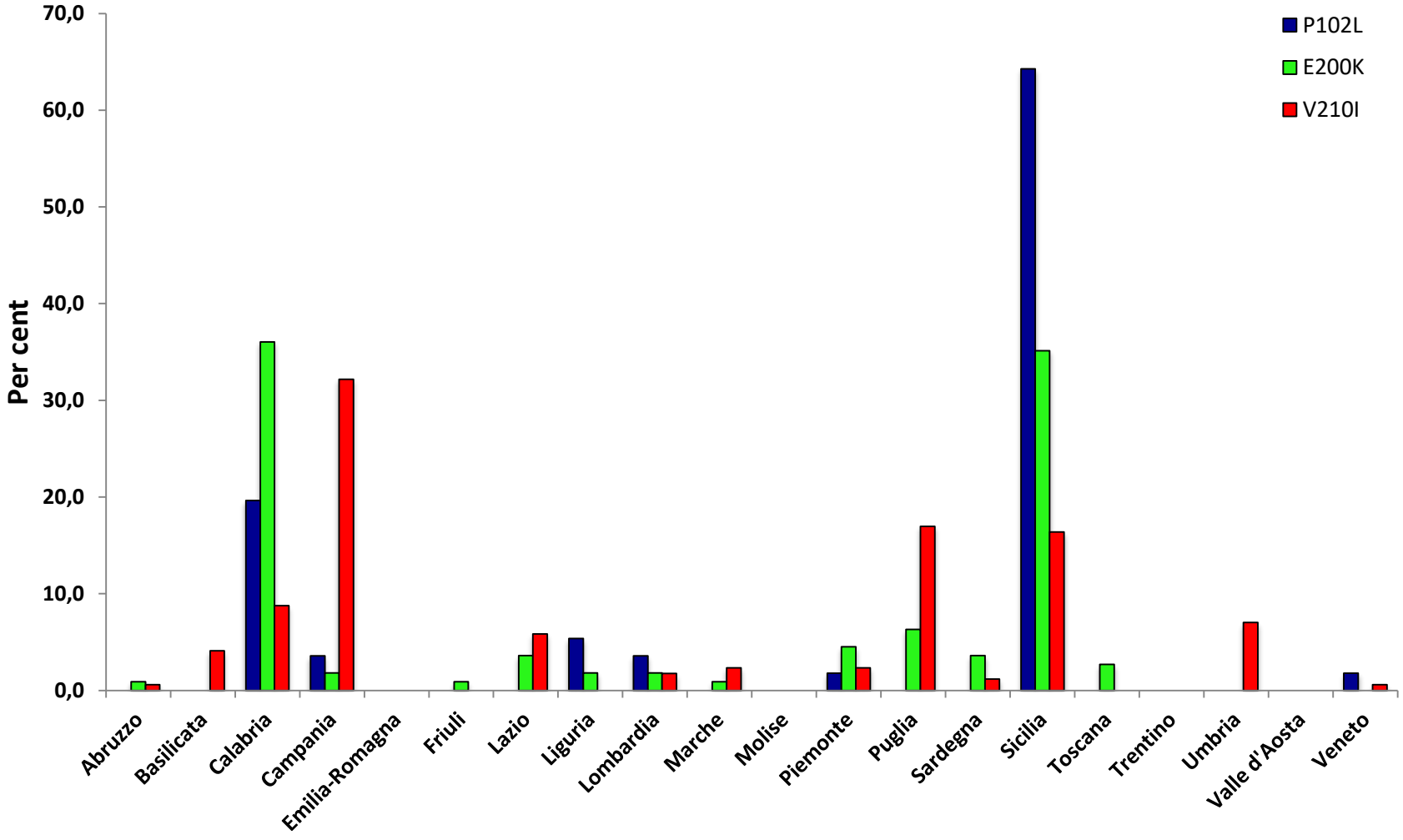
Malattie da Prioni genetiche

(Tassi di Incidenza per Regione)

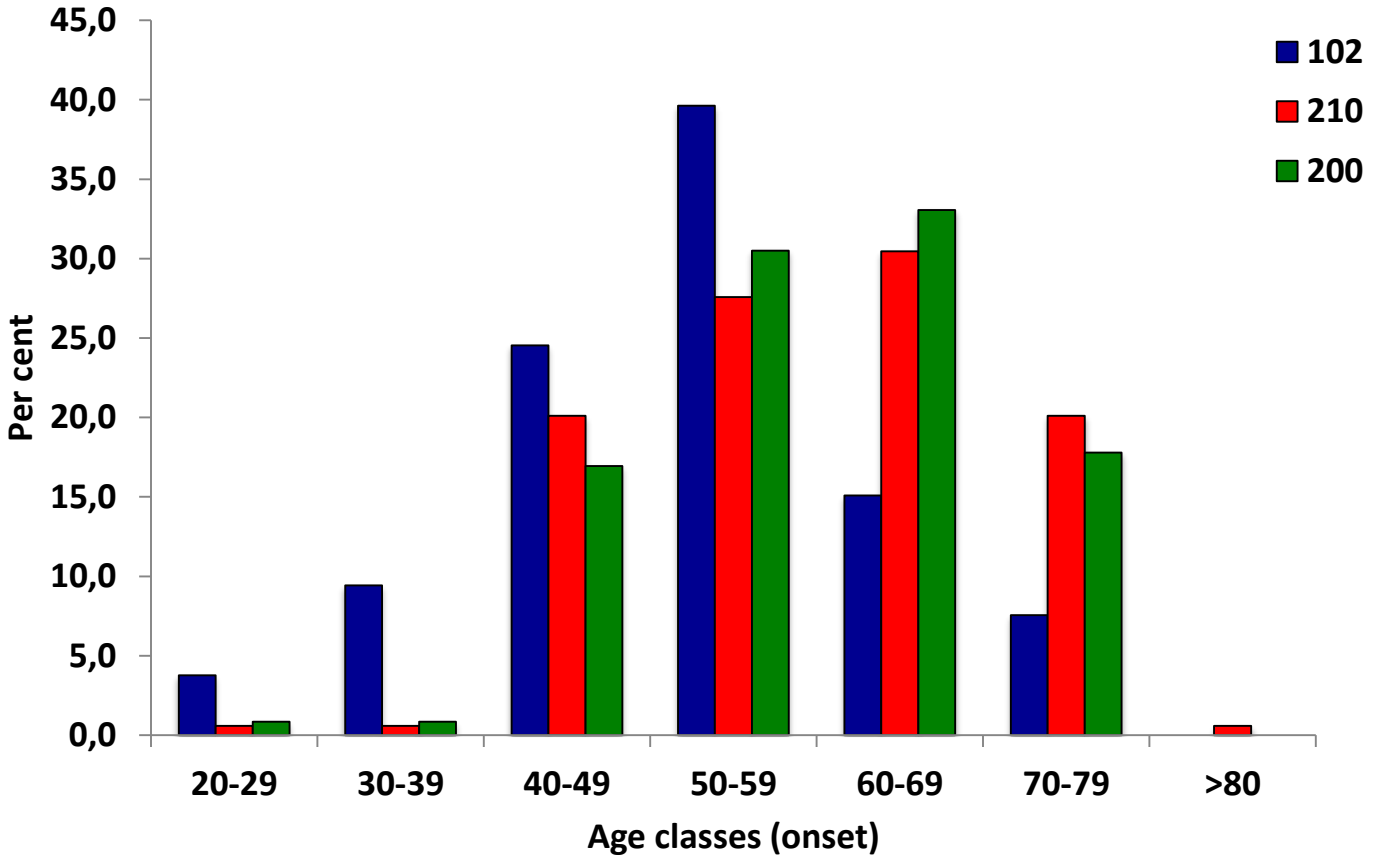


Malattie da Prioni genetiche

(Distribuzione Regionale delle mutazioni)



Età all'esordio nelle malattie da prioni genetiche



Genetic TSE and counselling: report of 12 years experience

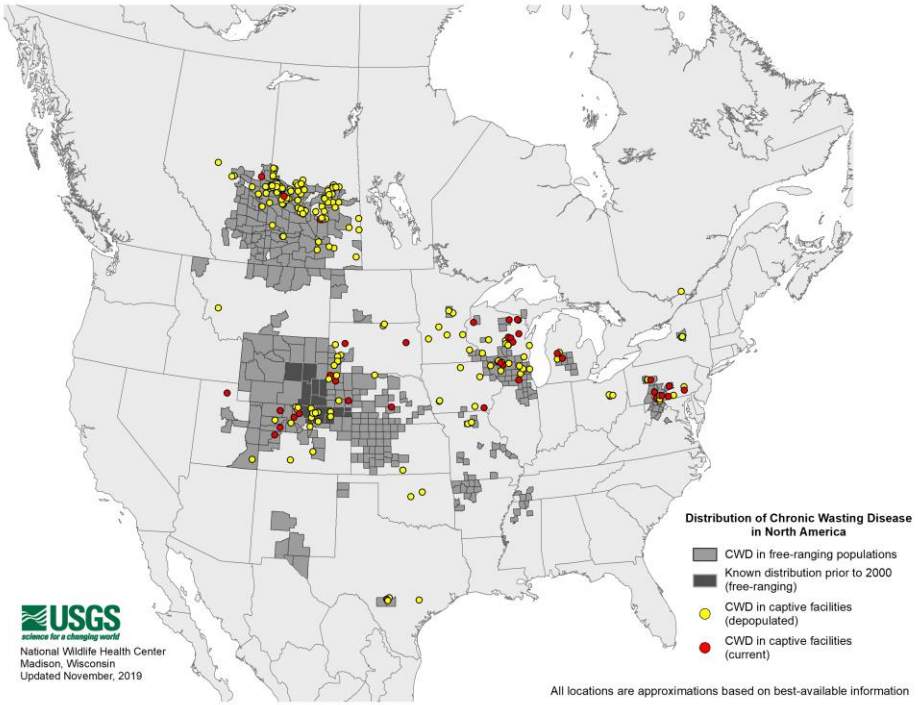
Mutation	gTSE cases	First-degree relatives		
		Identified	Counselling	Predictive tests performed
V210I	10	19	14	11
E200K	2	13	8	7
P102L	3	8	8	4
V180I	1	2	3	3
Insert 96 bp	1	2	1	1

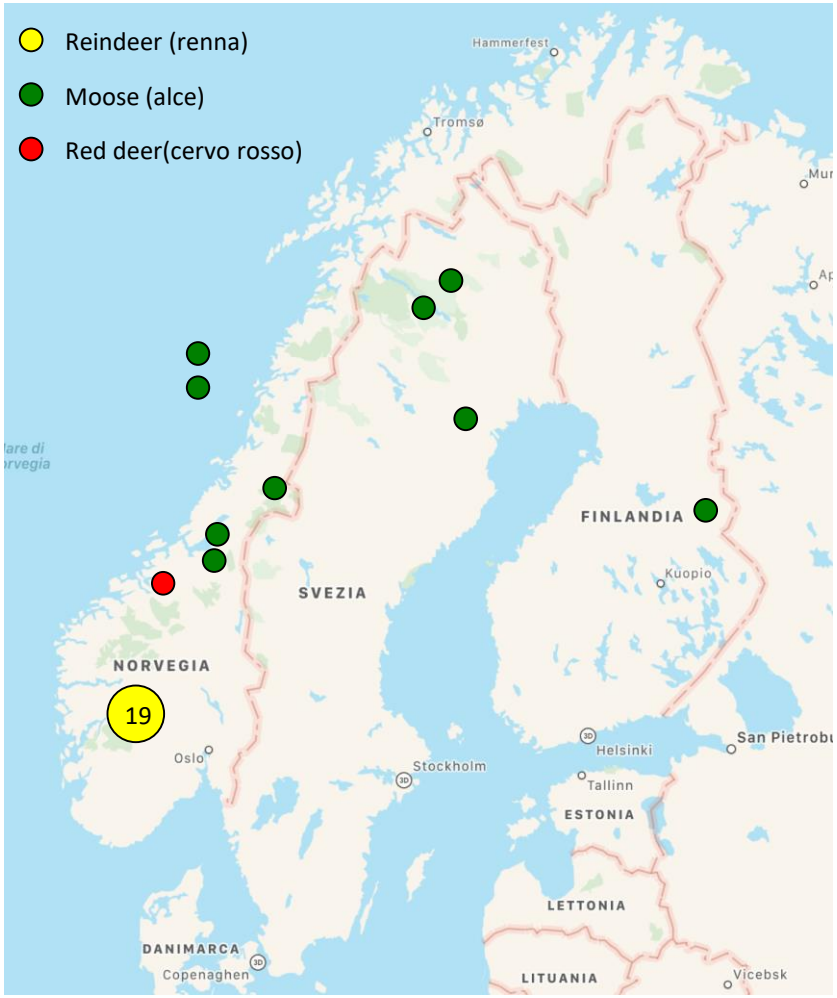
Marina Frontali, geneticist; Gioia Jacopini, psychologist; Anna Ladogana, Vittorio Mellina, and Elisa Colaizzo, CJD Surveillance physicians

PROSSIME SFIDE

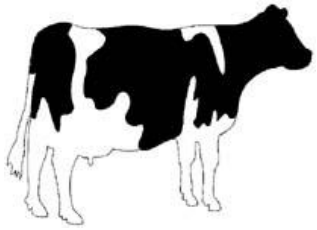
- Nuove malattie da prioni animali in Europa
- Influenza di altri geni
- Prevenzione

CHRONIC WASTING DISEASE





Zoonosi da Prioni Certe e Teoriche



Certa

BSE **MCJ Variante**

Teorica

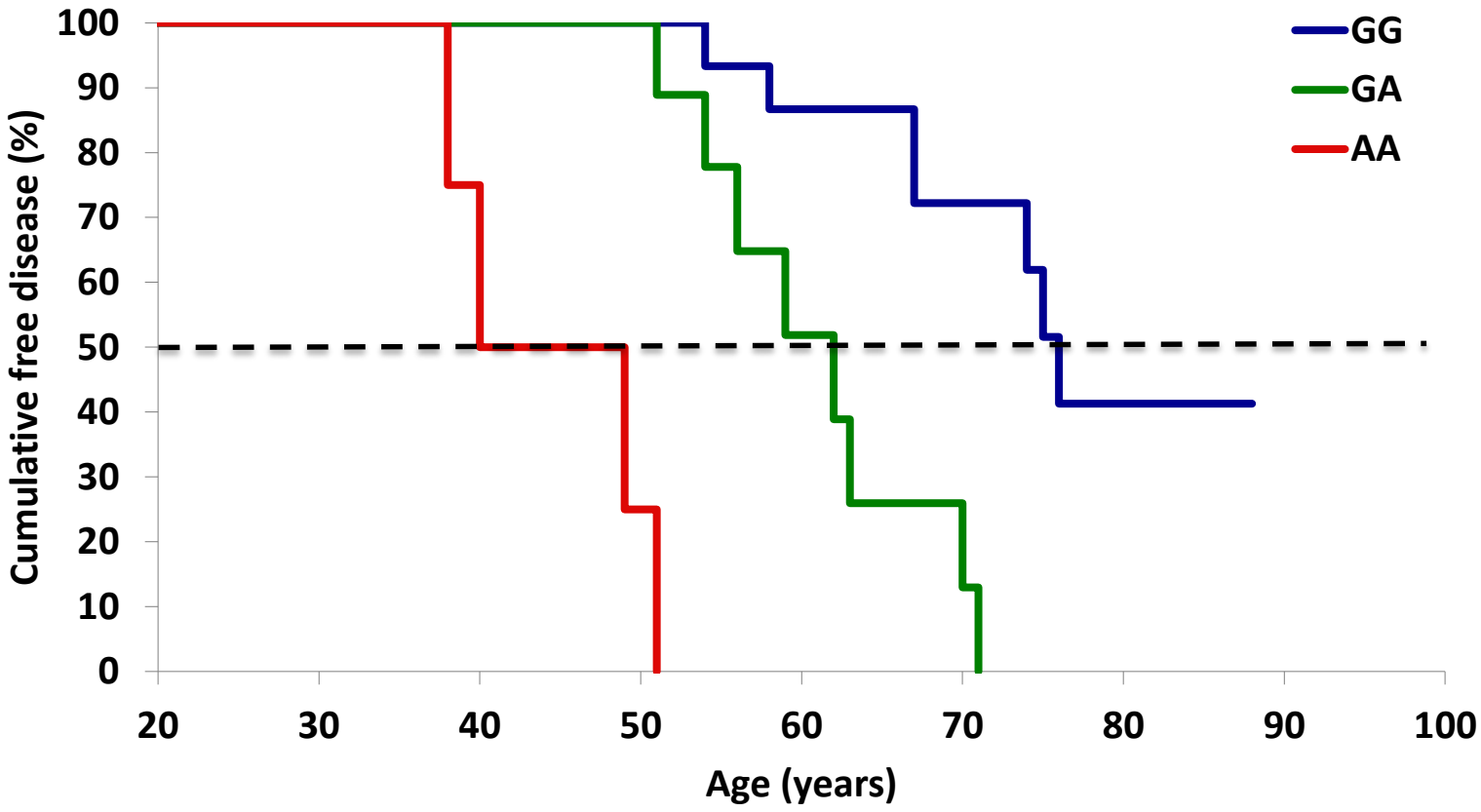
CWD **Quale fenotipo?**

GENOME-WIDE ASSOCIATION STUDY

Altri geni possono modulare la patogenesi delle malattie da prioni nell'uomo e influenzare l'esordio della malattia

Poleggi et al., 2018

INFLUENCE OF RS9793471 (*CYP4X1* GENE) GENOTYPES ON AGE AT ONSET IN CARRIERS OF THE *PRNP* E200K MUTATION



Poleggi et al., 2018

Prevenzione nelle malattie da prioni Genetiche

Test genetici predittivi nei familiari per:

- Planning per la propria vita
  - non ci sono trattamenti preventivi certi (in corso per FFI)
- Planning riproduttivo
  - possibilità di test genetico predittivo
  - diagnosi pre-impianto

Ringraziamenti

Familiari

Medici di medicina preventiva delle strutture sanitarie locali, neurologi e patologi italiani

Membri del programma di sorveglianza europeo (EuroCJD)