

Epidemiologia dell'encefalopatia spongiforme bovina (BSE) e del morbo di Creutzfeldt Jakob (CJD)

Dott. Fulvio Zorzut

U. F. Profilassi Malattie Infettive e Vaccinazioni
Dipartimento di Prevenzione di Trieste

BSE

BSE significa letteralmente: Bovine Spongiform Encephalopathy, ma la malattia è universalmente nota come “morbo della mucca pazza”.

Si tratta di una malattia del gruppo delle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili, o malattie da prioni, che colpisce prevalentemente bovini, ed è causata da un agente infettivo non convenzionale: è ormai generalmente accettato che questo agente infettivo non sia un virus, bensì una proteina modificata rispetto alla forma “non patologica”, definita “prione”.

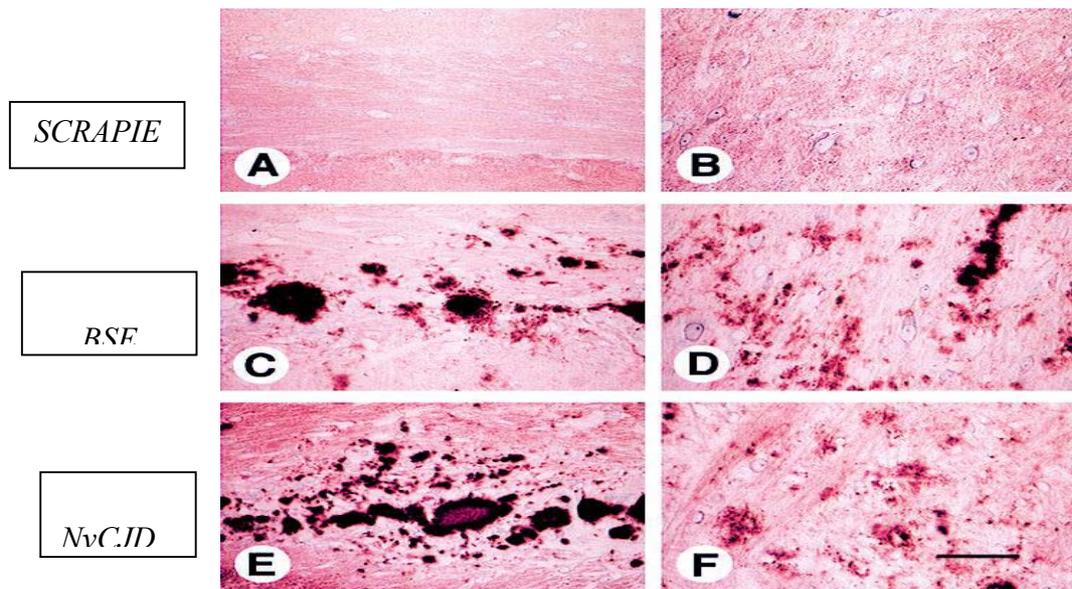
Le malattie causate dai prioni negli animali

<u>Disease</u>	<u>Host</u>	<u>Pathogenesis</u>
<i>Scrapie</i>	<i>Sheep & Goats</i>	<i>Infection in genetically susceptible animals</i>
<i>Bovine spongiform encephalopathy</i>	<i>Cattle</i>	<i>Infection with prion-contaminated MBM</i>
<i>Transmissible mink Encephalopathy</i>	<i>Mink</i>	<i>Infection with prions from sheep or cattle?</i>
<i>Chronic wasting disease</i>	<i>Deer & Elk</i>	<i>Unknown</i>
<i>Feline spongiform encephalopathy</i>	<i>Cats</i>	<i>Infections with prion-contaminated MBM or bovine tissues</i>
<i>Exotic ungulate encephalopathy</i>	<i>Kudu, Nyala Oryx</i>	<i>Infection with prion-contaminated MBM</i>

La malattia prende il nome dalle lesioni encefaliche, che appaiono all'esame microscopico come aree otticamente vuote che ricordano appunto l'aspetto “di spugna”.

Gli esami dei tessuti cerebrali delle mucche con la forma conclamata di malattia, mostrano chiaramente la presenza delle tipiche lesioni spongiformi, causate dall'accumulo nei neuroni della forma patologica (PrPsc, acronimo da Prion Protein Scrapie) di una proteina, detta PrPc, fisiologicamente presente nelle cellule nervose bovine come anche in quelle degli altri animali e dell'uomo.

Lesioni istopatologiche



La malattia colpisce maggiormente le mucche da latte, che si ammalano con maggior frequenza all'età di circa 5 anni. Dal punto di vista clinico i sintomi rilevabili sono prevalentemente di tipo neurologico, tra cui prevalgono modificazioni del comportamento, della sensibilità, del movimento

La BSE è stata diagnosticata per la prima volta nel Regno Unito nel 1986.

Si riteneva fosse una malattia specifica della specie bovina, finché non furono descritte, a partire dal 1990, nuove forme morbose analoghe nel gatto e in alcune specie di felidi e di ruminanti selvatici di giardini zoologici inglesi, alimentati con mangimi contenenti farine di carne ed ossa di ruminanti.

Fin dal 1988 erano stati sollevati sospetti di un legame tra la BSE e la somministrazione di farine animali negli allevamenti bovini inglesi. Sospetti che nello stesso anno sfociarono nella messa al bando ufficiale di questi prodotti dall'alimentazione dei ruminanti del Regno Unito, seguita da analoga decisione comunitaria dal 1994.

Distribuzione dei casi di BSE Bovina, in Europa

	1997	1998	1999	2000	2001
<i>Belgium</i>	1	6	3	9	10
<i>Denmar</i>	0	0	0	1	2
<i>France</i>	16	18	31	161	66
<i>German</i>	0	0	0	7	52
<i>Ireland</i>	80	83	91	145	45
<i>Italy</i>	0	0	0	0	10
<i>Luxemb</i>	1	0	0	0	0
<i>Netherla</i>	2	2	2	1	8
<i>Portugal</i>	30	106	170	142	34
<i>Spain</i>	0	0	0	2	41
<i>UK</i>	4309	3178	2254	962	162

L'attitudine dimostrata dall'agente della BSE al cosiddetto "salto di specie" ha portato nuova apprensione quando, nel 1996, fu descritto il primo caso della cosiddetta nuova variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob (nvCJD). Dal 1996 ad oggi sono stati segnalati circa 100 casi di nvCJD (picco nel 2000 con 28 casi), di cui 3 soltanto al di fuori del Regno Unito.

Oggi è, di fatto, generalmente accettato che la malattia sia dovuta all'esposizione a materiali specifici a rischio (SRMs), in altre parole a tessuto nervoso e ad altri tessuti bovini in cui è stata dimostrata la presenza dell'agente.

Oggi, a livello di sanità pubblica, la malattia è considerata prioritaria per la percezione che l'opinione pubblica europea e mondiale ha avuto ed ha attualmente del problema.

Il timore di contrarre una malattia in ogni modo letale (al pari della rabbia, per esempio) può costituire una chiave di lettura per interpretare la profonda crisi e la perdita di fiducia di parte dei consumatori nei confronti della carne bovina.

In Italia, nel primo semestre 2001, in seguito all'entrata in vigore delle disposizioni che prevedono i test per BSE su tutti i capi macellati oltre i 24 mesi di vita e alla positività in alcuni di essi, si è assistito ad una riduzione notevole del consumo di carni bovine.

Per quanto riguarda le disposizioni comunitarie per l'adozione di un Sistema di Sorveglianza Permanente, l'Italia è all'avanguardia o in ogni modo al passo con gli altri Stati Membri: è previsto, infatti, l'esame obbligatorio per tutti i bovini con sintomi, l'effettuazione dei test BSE in laboratori autorizzati delle categorie a rischio, (si testano tutti i morti in stalla e tutti i bovini macellati d'età uguale o superiore a 24 mesi).

Sembra tuttavia opportuno potenziare gli sforzi per altri due punti espressamente indicati dalla Comunità Europea: l'ottenimento di risultati di Risk Analysis per tutti i potenziali fattori d'insorgenza della malattia e la loro evoluzione nel tempo e l'implementazione di un programma di formazione destinato a veterinari, allevatori, ed altre categorie di operatori allo scopo di incoraggiare la segnalazione di casi clinici sospetti.

Il morbo di Creutzfeldt-Jakob(CJD)

Informazioni generali

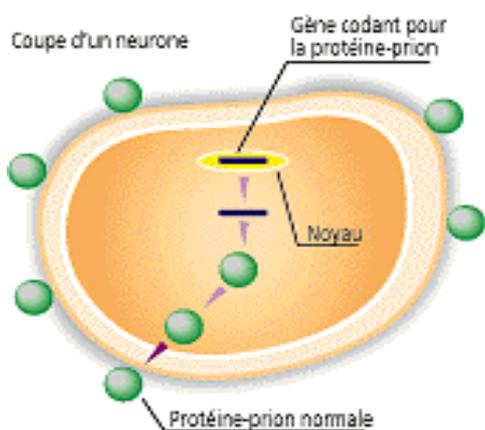
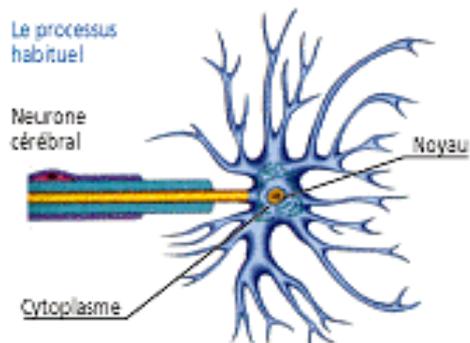
Il morbo di Creutzfeldt-Jakob (CJD) è una malattia neurodegenerativa rara e conduce alla morte chi ne è colpito.

La malattia prende il nome dai due medici che fra il 1920 e il 1921 riconobbero i primi casi (sebbene oggi questi sembrano piuttosto atipici). La malattia rientra fra le encefalopatie spongiformi per l'aspetto che acquistano i tessuti cerebrali dei pazienti colpiti. A tutt'oggi si riconoscono diverse forme del morbo.

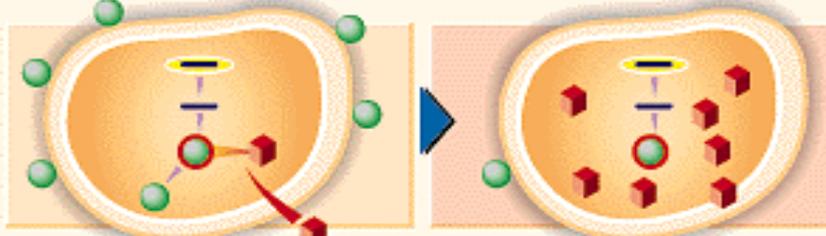
Quella più frequente (circa l'85 per cento dei casi) è la forma sporadica: non è ancora nota la causa e colpisce generalmente persone di età superiore ai 50 anni. I sintomi tipici comprendono una progressione rapida verso uno stato di demenza, a cui è associato un andamento molto particolare dell'elettroencefalogramma.

Nel tessuto cerebrale, la malattia porta a lesioni ("buchi", da cui il nome encefalopatia spongiforme, riferito alla CJD) accompagnate da placche amiloidi, ossia accumuli di particolari proteine.

Les deux théories du mécanisme pathogène des prions



Théorie 1: L'agent infectieux est une protéine-prion anormale



1 La protéine-prion anormale entre dans la cellule et altère la protéine normale.

2 Les protéines anormales se multiplient dans la cellule, pouvant entraîner une mort cellulaire.

Théorie 2: L'agent infectieux associe une protéine-prion anormale et un élément génétique (ADN), peut être d'origine virale



1 La protéine-prion anormale et l'ADN entrent dans la cellule. L'ADN se réplique.

2 L'ADN et la protéine-prion anormale altèrent la protéine-prion normale désorganisant le fonctionnement cellulaire.

La nuova variante.

E' forse la forma di CJD che ha riscosso maggiore eco, la nuova variante del morbo di Creutzfeld-Jakob (nvCJD), quella legata al consumo di carne bovina infetta, identificata per la prima volta nel 1996.

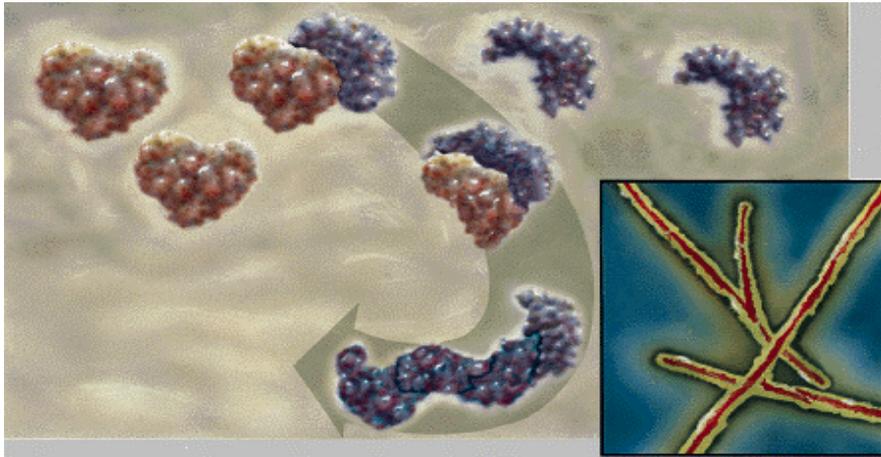
I primi casi risalgono alla metà degli anni '90, in Inghilterra. Rispetto alla forma sporadica, colpisce principalmente persone in giovane età (dai 15 ai 50 anni) con una sopravvivenza media di circa 15 mesi. Il periodo di incubazione è tuttora ignoto, ma svariate indagini lo posizionano in un arco di tempo che va da 4 a 40 anni.

Le persone che ne sono colpite mostrano disturbi di tipo sensoriale, accusano forti dolori, perdita di memoria, movimenti involontari, fino a un vero e proprio stato demenziale, al mutismo e all'immobilità, fino alla morte.

Dal punto di vista clinico, rispetto alla CJD sporadica, le lesioni cerebrali sono più estese, le placche amiloidi sono più allungate e maggiormente circondate dai buchi che caratterizzano la struttura spongiforme.

Inoltre in questa forma si osservano gli accumuli della proteina patologica non solo a livello cerebrale, ma anche nel tessuto linfatico, fra cui le tonsille.

Esempi di agglomerati di proteine anomale



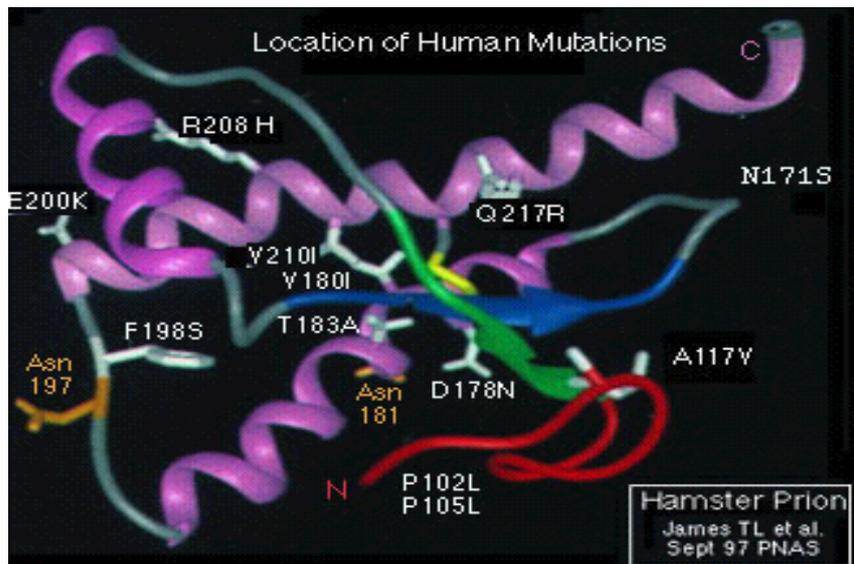
Tutti elementi che fin dall'inizio hanno fatto pensare ai ricercatori di essere di fronte a una nuova forma di encefalopatia. Si aggiungono poi particolari aspetti dell'elettroencefalogramma, oltre alla presenza di una proteina particolare (frammento 14-3-3) nel liquor, il liquido cerebrospinale.

Per quanto riguarda la modalità di trasmissione, la questione è ancora molto controversa in ambiente scientifico. Molti identificano l'agente infettivo in una proteina mutata: il prione (dall'inglese, PRoteinaceous Infectious ONE).

Si tratterebbe di una forma modificata e quindi patologica della normale proteina prionica: effetto e causa del contagio.

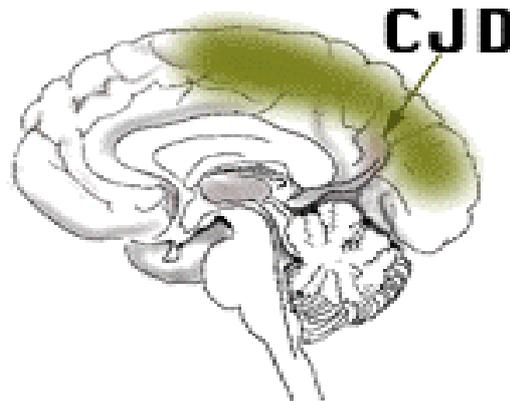
L'estrema resistenza di queste molecole modificate le renderebbe in grado di sopportare senza degradarsi molti processi di lavorazione della carne e di entrare nell'organismo umano per via alimentare.

Immagine tridimensionale di un prione di Hamster



Da qui poi riuscirebbero a raggiungere il sistema nervoso centrale e lì ad attaccare le proteine prioniche “sane”, inducendo la modificazione patologica alla base del decorso della malattia. Si tratta, comunque, ancora di ipotesi, tuttora al vaglio delle indagini.

Aree encefaliche prevalentemente aggredite



CJD Familiare.

Accanto alla forma sporadica e alla variante, sono state riconosciute anche tre forme familiari, associate cioè a particolari mutazioni nel gene che codifica per la proteina prionica (PrP).

Questo significa che individui appartenenti alla stessa famiglia hanno un rischio maggiore di ammalarsi. In particolare la malattia di Creutzfeld-Jakob familiare si manifesta più precocemente della forma sporadica. La sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) è una malattia ereditaria associata anch'essa a mutazioni nel gene della PrP e caratterizzata da movimenti involontari e da demenza. Il decorso clinico della GSS oscilla tra i 2 ed i 10 anni.

Infine fra le encefalopatie spongiformi ereditarie, c'è l'insonnia familiare fatale (IFF), una malattia ereditaria rara sempre associata ad una mutazione nel gene della PrP e caratterizzata da insonnia e da disturbi del sistema nervoso centrale.

CJD Iatrogena.

Esistono anche forme di CJD associate a contatto con materiale infetto. In particolare la Creutzfeld-Jakob iatrogena compare in seguito ad infezione accidentale dovuta a procedure mediche con materiale biologico contaminato o ferri chirurgici non correttamente decontaminati.

Negli anni '70 sono state individuate diverse cause, fra cui il trapianto di cornea, l'uso di strumenti neurochirurgici contaminati, l'utilizzo di elettrodi cerebrali profondi.

Nel 1985 è stato invece riconosciuto il primo caso di CJD iatrogena dovuta alla assunzione di ormone della crescita, quando ancora era estratto da cadavere. In Italia, la maggior parte dei casi è seguita a interventi neurochirurgici, in particolare per impianto di dura mater, la membrana che avvolge l'encefalo.

Kuru.

Fino a qualche decina di anni fa il Kuru, ha mietuto innumerevoli vittime fra gli abitanti della Nuova Guinea. Questa malattia colpisce il sistema nervoso centrale e porta sempre alla morte.

Gli studi effettuati da Charleton Gajdusek negli anni '50 su questa malattia hanno permesso di capire che la causa dell'epidemia apparentemente circoscritta alle sole regioni della Nuova Guinea stava nei riti funerari delle popolazioni indigene che prevedevano di cibarsi delle cervella dei morti. Il contagio avveniva dunque presumibilmente per via alimentare, per assunzione di carne infetta.



Incidenza

La maggioranza dei casi, circa l'85 per cento, riguardano la forma sporadica, mentre le forme familiari si attestano sul 10-15 per cento.

Per quanto riguarda la nuova variante legata alla "mucca pazza", in Italia non è stato segnalato alcun caso.

In Europa è nato nel 1993 un sistema europeo di sorveglianza su tutte le encefalopatie umane, in risposta al dilagare dell'epidemia di encefalopatia spongiforme bovina (Bse, meglio noto come il morbo della "mucca pazza") che colpiva le mandrie dei bovini inglesi.

Il sistema garantisce un'analisi epidemiologica unica per una malattia considerata rara, che consente di tenere sotto controllo l'andamento dell'incidenza della forma sporadica e familiare, e contemporaneamente monitorizzare ogni possibile incremento come effetto della Bse.

Oggi a distanza di sette anni dal suo avvio, paesi come Italia, Germania, Francia e Inghilterra possono vantare un sistema di sorveglianza capillare, ben strutturato e funzionante.

Decessi totali per CJD sporadica in Europa

	Australia	Austria	Canada	France	Germany	Italy	Netherlands	Slovakia	Spain	Switzerland	UK
1993	17	6	-	35	21+	27	12	2	21	10	37
1994	11	9	2r	46	70	33	18	2	16	10	53
1995	19	9	3r	59	80	28	8	2	19	9	35
1996	25	9	13r	68	76	51	14	2	27	10	40
1997	20	6	16r	80	107	47	19	3	31	10	60
1998	25	8	22s	81	115	63	18	3	61	9	63
1999	25	6	26	92	103	77	18	1	50	8	62
2000	28	9	32	86	109	60	11	2	44	10	50
2001	20	9	27	110	122	82	14	2	62	18	58
2002	16	7	31	108	95	78	15	5	52	19	72
2003	21	15	27	109	99	75	13	2	56	17	77
2004	16	8	39	96	105	77	16	6	48	16	52
2005*	15	14	12	58	71	87	20	7	27**	10	62
Total	258	115	250	1028	1173	785	196	39	514	156	721

Tasso di mortalità per milione

	Australia	Austria	Canada	France	Germany	Italy	Netherlands	Slovakia	Spain	Switzerland	UK
1993	0.96	0.77	-	0.60	0.44	0.48	0.79	0.40	0.54	1.44	0.63
1994	0.62	1.15	0.07r	0.80	0.85	0.58	1.18	0.40	0.41	1.42	0.91
1995	1.05	1.15	0.10r	1.02	1.00	0.49	0.52	0.40	0.48	1.27	0.60
1996	1.37	1.15	0.44r	1.18	0.93	0.89	0.90	0.40	0.69	1.41	0.68
1997	1.08	0.77	0.53r	1.38	1.30	0.83	1.21	0.60	0.79	1.41	1.03
1998	1.34	1.03	0.73s	1.38	1.40	1.11	1.15	0.40	1.55	1.27	1.08
1999	1.32	0.77	0.86	1.53	1.25	1.35	1.14	0.20	1.27	1.13	1.06
2000	1.46	1.03	1.04	1.46	1.36	1.04	0.69	0.40	1.11	1.40	0.86
2001	1.03	1.24	0.87	1.79	1.53	1.42	0.88	0.40	1.57	2.50	0.99
2002	0.81	0.87	0.99	1.76	1.19	1.35	0.93	1.00	1.31	2.63	1.23
2003	1.06	1.90	0.85	1.76	1.24	1.30	0.80	0.40	1.41	2.34	1.30
2004	0.80	0.99	1.22	1.56	1.31	1.33	0.98	1.17	1.21	2.19	0.89
2005*	0.74	1.74	0.38	0.94	0.90	1.50	1.23	1.34	0.91**	1.37	1.06
Mean Rate	1.05	1.12	0.92	1.32	1.13	1.04	0.95	0.57	1.02	1.62	0.95

Diagnosi del Morbo di Creutzfeldt-Jakob

- **In vitam**
-Al quadro clinico si aggiungono particolari aspetti dell'elettroencefalogramma, oltre alla presenza di una proteina particolare (frammento 14-3-3) nel liquido cerebrospinale.
- **Post mortem**
 - *Istopatologia (vacuolizzazione, astrocytosis)*
 - *EM – Scrapie associated fibrils*
 - *Ricerca di proteine prioniche anomale (PrP^{res})*
 - *Western Blot*
 - *Immunohistochemistry (IHC)*
 - *Inoculazione di tessuto in animali*
- **Test su tessuti linfatici di animali vivi**
 - *(biopsia tonsillare)*

Trieste, 14/4/2006