

Pismo uredništvu/Letter to the editor

VARIANTA CREUTZFELDT-JAKOBOVE BOLEZNI IN BOVINA SPONGIFORMNA ENCEFALOPATIJA

Mirko Jung

Säumerstrasse 45, 8800 Thalwil/Zürich, Švica

Varianta Creutzfeldt-Jakobove bolezni

V hrvaških časopisih je izšel članek, v katerem trdijo, da ni dokazov za prenos bovine spongiformne encefalopatije (BSE) na človeka ter zanikajo tudi epidemijo (1). Po mnenju avtorja je bil primer, ki ga je opisal Creutzfeldt (2), prvi primer te variante Creutzfeldt-Jakobove bolezni (vCJB), ki jo danes imenujemo »nova« bolezni. Članek ni znanstveno dokumentiran in ne more biti osnova za razpravljanje, kot predlaga avtor. Avtorju ni znano niti to, da prvi primer, na katerega opira svojo teorijo, sploh ne ustreza današnjim merilom za CJB (3). Na ta članek smo obširno odgovorili v zagrebškem Infektološkem glasniku (Klinika za infektivne bolezni Fran Mihaljevič), ki je v tisku. Ljudje pa berejo dnevno časopisje. Zato je članek, ki v nekaj vrsticah želi povedati vse, škodljiv. Omalovažuje vse, kar so mnogi avtorji v zadnjih letih govorili, pisali in predavali in to vedno resno, dokumentirano, brez želje po izvornosti za vsako ceno. V članku želimo opozoriti na najvažnejše dokaze za prenos bolezni z goveda na človeka (tab. 1) ter najnovejša predvidevanja o razvoju vCJB. To danes mnogim še ni znano in v tisku še vedno najdemo netočne in zavajajoče podatke, ki včasih prihajajo celo od strokovnjakov.

Javnost je ponovno vznemirjena zaradi prvega primera »nove krave*« v Sloveniji. Zato se moramo ozreti tudi na veterinarsko področje.

Tab. 1. Najvažnejši dokazi o povezanosti BSE in vCJB oziroma prenosu bolezni na človeka.**

Leto	Glavni avtorji	Metoda
1988	T. Holt	Epidemiologija in klinično opazanje
2000	S. Dealler	Prenos bolezni po oralni poti
1996	R. G. Will	Klinični znaki pri 10 zbolelih
1997	J. Collinge	Molekularna analiza prionskega materiala
1997	G. J. Raymond	Korelacija konverzije PrP ^C →PrP ^{Sc} in vitro
1997	M. Bruce	Identičen zapis vCJB in BSE na osnovi inkubacije in distribucije poškodbe pri pasajah na poskusnih živalih
1997	A. F. Hill	Identičnost vCJB in BSE na transgenih miškah, ki imajo humani PrP ^C
1998	D. A. Hilton	Dokaz agensa vCJB v slepiču govori za oralni prenos okužbe
1999	M. R. Scott in S. B. Prusiner	Identičnost vCJB in BSE na transgenih miškah, ki imajo bovini PrP ^C
2000	F. Lopez in K. Wüthrich	Študij strukture NMR humanega in bovinega PrP ^C
2001	C. I. Lasmezas	Pasaja na opicah - primatih: debela BSE in vCJB ni moč razlikovati

Predvidevanja o vCJB

V zadnjih letih je bilo objavljenih več člankov, v katerih avtorji predvidevajo število zbolelih za vCJB. Prvi (4), dobro znani, je iz leta 1997 in temelji le na 14 primerih, opaženih do konca

leta 1996 v Združenem Kraljestvu (UK). Menijo, da je število zbolelih v zgodnji fazi epidemije lahko signifikantnega pomena za število zbolelih v prihodnosti. Računski modeli naj bi upoštevali okuženost ljudi z agensom BSE glede na učinkovitost prepovedi rabe t. i. rizičnih organov goveda v humani prehrani in čas inkubacije (od okužbe do pojava kliničnih znakov bolezni). Pri inkubaciji 10 let in 100-odstotni učinkovitosti prepovedi rabe rizičnih organov naj bi znašalo število vCJB od 75 do 103, pri 90-odstotni učinkovitosti prepovedi od 101 do 213. Število primerov vCJB pri daljših inkubacijah bi hitro raslo in bi pri inkubaciji 25 let doseglo 80.000 primerov. V članku, ki je bil objavljen l. 2000 (5), pričakujejo pri inkubaciji < 20 let nekaj sto primerov, vendar pa 136.000 primerov pri inkubaciji = 60 let, in to pri populaciji, ki je genetsko predisponirana (tab. 2). Če inkubacija ne bo tako dolga, bo število vCJB znatno manjše. V članku, objavljenem 23. novembra 2001 (6), računajo z največ nekaj tisoč primerov vCJB, vendar pa opozarjajo na možnost sekundarnih okužb po iatrogeni poti (medicinski posegi) od okuženih, vendar klinično zdravih. Sekundarni primeri naj bi imeli krajšo inkubacijsko dobo. Dokler ne bomo imeli na voljo testa za diagnosticiranje klinično neugotovljivih okužb, takih okužb ne bomo mogli preprečiti. Zelo si prizadevajo, da bi razvili teste za krvodajalce, da bi preprečili prenos okužbe pri transfuziji krvi. V hkrati objavljenem članku (7) menijo, da bo vrhunec epidemije vCJB v letih 2000-2001 in da se bo potem število zbolelih zmanjševalo. V svojih izračunih pričakujejo okrog 205 primerov vCJB (zgornja meja 405). V prihodnjih letih naj bi se število zbolelih starejših povečalo, ker je pri njih inkubacija daljša. Predvidevanja se nanašajo le na skupino genetsko predisponiranih (glej točko 4 v tab. 2). Medtem pa so odkrili še druge genetske dejavnike zunaj kodirajoče regije prionskega gena (PRNP), ki tudi lahko vplivajo na čas inkubacije in pojav kliničnih znakov (8, 9). Morda je tu treba iskati razlago, zakaj lahko v eni čredi zbolijo le dve osebi (5), nekaj njih, nikoli veliko ali vse. V isti številki te svetovno znane znanstvene revije je tudi članek (10) z naslovom »Predvidevanja predvidenega«. Avtor članka je mnenja, da je delo, ki so ga vložili v raziskave o prihodnosti in obsegu epidemije vCJB, dobro opravljeno ter vredno vloženega truda, na predvidevanja o številkah pa se ne zanese preveč. Nekoliko bolj optimistično gleda na zaključke novejših raziskav, ki računajo z vedno manjšim številom zbolelih.

Vsi avtorji so mnenja, da poteka epidemija vCJB vzporedno z razširjenostjo BSE. Podatki pa so si zelo nasprotujoči. Vemo, da so Britanci pojedli več kot 750.000 okuženih govedi. Nekateri mislijo, da se od ene krave lahko okužita le dve osebi (5), strokovnjaki Evropske Unije pa računajo, da je lahko od ene same krave okuženih 500.000 oseb (11). Zelo verjetno je, da je

* V času natisa prispevka je bila bolezen v Sloveniji ugotovljena že pri drugi kravi.

** Literatura, ki v članku ni citirana, je na voljo pri avtorju.

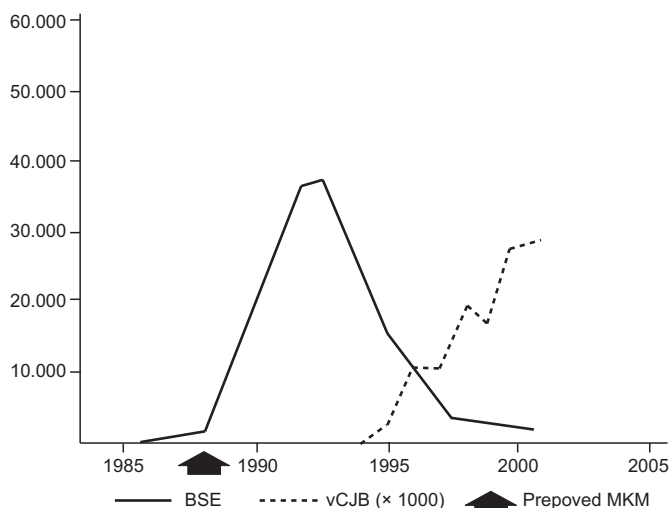
bila v Veliki Britaniji možnost okužbe skoraj vsesplošna. Odločilnega pomena je bila prepoved rabe različnih organov za humano prehrano; skoraj neverjetno pa je, da se v Veliki Britaniji še vedno najdejo sledovi govejih možganov, npr. v jetrnih klobasah (12). Ne pozabimo, da smo tudi v Sloveniji imeli goveje možgane v hrani, npr. v hrenovkah. Pomembni zaščitni zakon je imel torej luknjo.

Tab. 2. Dejavniki za prognozo epidemije vCJB.

1. Število oseb, okuženih z agensom BSE	Kontakti z agensom v Veliki Britaniji skoraj ubikvitarni. Milijon okuženih, klinično zdravih.
2. Učinkovitost prepovedi rabe rizičnih organov, predvsem možganov	Izredno pomemben faktor. V Sloveniji ni veljala prepoved za živali, mlajše od treh let (do novembra 2000). V Veliki Britaniji še danes najdejo sledove možganov v mesnih izdelkih (12).
3. Inkubacija	Ni znana. Predpostavlja se, da je od 10–15 do ≥ 60 let. Čim daljša je, tem več bo zbolelih.
4. Genetska predispozicija metionin-homozigoti na 129. kodonu prionskega gena (PRNP na kromosomu 20)	40 % prebivalstva
5. Genetski material, pomemben za nastanek bolezni, vendar na drugih kromosomih	Ni še podatkov o pogostosti med prebivalstvom.
6. Starost	Pri mlajših je inkubacija krajša, pri starejših pa daljša.

Problem bovine spongiformne encefalopatije

V prilogi časopisa Delo - Znanost, dne 5. decembra 2001 je bil objavljen članek treh veterinarjev (13), ki ima za osnovo delno tudi poročilo Hornove komisije, katere zaključki so bili objavljeni julija 2001 (14). Navedenih dognanj in teorij je toliko, da bi jih bilo za nekaj debelih knjig, menim pa, da članka nestrokovnjak sploh ni mogel razumeti. Kdaj se je pojavila BSE? Ali okrog leta 1970 ali že okrog leta 1883 (15)? Kakšen smisel ima teoretizirati v časopisu za širok krog bralcev, ko pa imamo rezultate resnih preiskav, ki so natančno objavljeni v strokovnih časopisih. Prve primere BSE so odkrili pri več živalih v zgodnjih 80. letih, opisal jih je in dal boleznimi ime britanski veterinar G. A. H. Wells (16). Razvoj epidemije je bil bliskovit. Že nekaj let po izbruhu epidemije je britanski veterinar J. W. Wilesmith (17) objavil rezultate svojih raziskav in dokazal, da je epidemijo povzročila raba mesno-kostne moke (MKM), kar velja še danes. Desetletne raziskave o metodah priprave MKM in uničevanju povzročitelja so to potrdile (18, 19); preiskave so opravili na Inštitutu za zdravje živali, Oddelku za nevropatologenezo v Edinburgu. Zakaj v Delu poudarjajo (13), da MKM sama po sebi ni kužna. Seveda ni, če je bila žival, iz katere je bila pripravljena, zdrava. Prav tako rečemo lahko tudi za jajca, ki so dobra in zdrava hrana. Kaj pa, če so okužena s salmonelami? Za dokaz kužnosti je vedel že Robert Koch pred 100 leti (Kochovi postulati). Treba je poznati patologijo in klinični potek bolezni, osamiti povzročitelja, cepiti poskusne živali (pri BSE miške, ker poskusi trajajo le nekaj mesecev), kontrolirati patologijo in kliniko, iz živali ponovno osamiti povzročitelja. Rezultat je tudi kvantitativen in tako lahko nadzorujemo uspeh sterilizacije. Slovenski veterinarji so javno, na TV Slovenija, trdili, da kužnost MKM za govedo še ni eksperimentalno dokazana. Kako pa? Ali bomo dali govedu jesti MKM in potem čakali leta, da se bolezen pojavi? Saj tudi vemo, da v eni čredi lahko zbolijo le ena ali nekaj živali, nikoli vse, čeprav so vse jedle MKM. Katero bomo izbrali za poskus? V grafu je prikazan učinek prepove-



Graf 1. Primeri diagnosticirani v Združenem kraljestvu.

di MKM. Primeri BSE v Združenem Kraljestvu še niso prenehali (leta 2000 jih je bilo 1311, v prvi polovici leta 2001 598 itd.). Do teh primerov prihaja ali zaradi vertikalnega prenosa (20) ali zaradi hranjenja s MKM na črno po prepovedi 1988. Čudi me, zakaj se slovenski veterinarji bolj ne ukvarjajo s to problematiko, saj trdijo, da industrija v Sloveniji dela tako, kot to določa stroka. Zakaj ne omenjajo najnovejših in zelo strogih ukrepov britanske vlade (21), ki jih ne bi bilo slabo objaviti tudi pri nas? Pri MKM gre vendar tudi še za nekaj drugega ne glede na BSE. Živali jedo lastne beljakovine, in to je (tehno)loški kanibalizem. V to skupino spadajo vse živali, ki jih vzgajamo za zakol, tudi konji in ribe. Da ne omenjam, da so v MKM končale tudi bolne živali, poginuli psi in mačke, ponekod tudi placenti iz bolnišnic. Ali naša vlada nima strokovnega svetovalca, ki bi ji natočil čistega vina?

O poreklu BSE je bilo veliko napisanega. O zvezi med praskavcem pri ovcah so pisali že leta 1999 (22), pa tudi Prusiner je bil avtor. Nato so z molekularno-biokemičnimi analizami našli t. i. »signaturo BSE« v ovcah (23). V ZDA so uničili ovce pasme Vermont iz bojazni, da imajo BSE (24). Celotno britansko parlament je razpravljalo o sledovih pri ovcah (25); to bi bila za Veliko Britanijo že tretja katastrofa po vrsti (BSE pri govedu – slinavka in BSE pri ovcah). Nekateri omenjajo celo ataksijo pri ovcah, ker simptomi ne ustrezajo klasičnemu praskavcu, ampak so bolj podobni BSE (26). V najnovejši publikaciji (27) predstavljajo 20 kliničnih primerov pri ovcah v letu 2001, upoštevajoč 10 % vertikalno prenesenih primerov, vrhunec okužbe pa naj bi bil med 25 in 20.000. Vendar menijo, da bi bilo treba študijo izvesti bolje (10). Pomembno je, da v delu poročila (28), ki ga citirajo slovenski veterinarji, ne izključujejo praskavca kot možnega vira okužbe za BSE pri govedu. O somatski mutaciji pri govedu, ki jo omenjajo in citirajo Prusinerja, ni nobenih dokazov za sporadičnost, s katero bi želeli opravičiti pojav BSE v Sloveniji.

Literatura

- Venters GA. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: the epidemic that never was. *Brit Med J* 2001; 323: 858–61.
- Creutzfeldt G. Ueber eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. *Z Ges Neurol Psychiat* 1920; 57: 1–8.
- Richardson EP, Masters CL. The nosology of Creutzfeldt-Jakob disease and conditions related to the accumulation of PrP^{Sc} in the nervous system. *Brain Pathol* 1995; 5: 33–41.
- Cousens SN, Vynnycky E, Zeidler M, Will RG, Smith PG. Predicting the CJD epidemic in humans. *Nature* 1997; 385: 197–8.
- Ghani AC, Ferguson NM, Donnelly CA, Anderson RM. Predicted vCJD mortality in Great Britain. *Nature* 2000; 406: 583–4.

6. Huillard-d'Aignaux JN, Cousens SN, Smith PG. Predictability of the UK variant Creutzfeldt-Jakob disease epidemic. *Science* 2001; 294: 1729-30.
7. Valleron AJ, Boelle PY, Will RG, Cebbron JY. Estimation of epidemic size and incubation time based on age characteristics of vCJD in the United Kingdom. *Science* 2001; 294: 1726-8.
8. Lloyd SE, Onwuazor ON, Beck JA, Mallinson G et al. Identification of multiple quantitative trait loci linked to prion disease incubation period in mice. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2001; 98: 6279-83.
9. Manolakou K, Beaton J, McConnell I, Farquar C et al. Genetic and environmental factors modify bovine spongiform encephalopathy incubation period in mice. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2001; 98: 7402-7.
10. Medley GF. Predicting the unpredictable. *Science* 2001; 294: 1663-4.
11. European Union Scientific Steering Committee. Opinion of the scientific steering committee on the human exposure risk (HER) via food with respect to BSE. European Union Scientific Steering Committee, 1999.
12. Lucker E, Horlacher S, Eigenbrodt E. Brain in human nutrition and variant Creutzfeldt-Jakob disease risk: Detection of brain in retail liver sausages using cholesterol and neuron specific enolase (NSE) as markers. *Br J Nutr* 2001; 86: Suppl 1: S115-9.
13. Pogačnik M, Juntos O, Kovač Z. Se je epidemija začela že okrog leta 1970? Priloga Dela Znanost. 5. december 2001.
14. Anon. Summary and conclusions of the review of the origin of BSE. *Vet Rec* 2001; 149: 98-9.
15. Sarradet M. Un cas de tremblant sur un boeuf. *Rev Vet* 1883; 7: 310-2.
16. Wells GAH, Scott AC, Johnson CT, Gunning RF et al. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet Rec* 1987; 121: 419-20.
17. Wilesmith JW, Wells GAH, Hoinville LJ, Simmons MM. Suspected vertical transmission of BSE. *Vet Rec* 1994; 134: 198-9.
18. Taylor DM, Woodgate SL, Fleetwood AJ, Cawthorne RJG. Effect of rendering procedures on the scrapie agent. *Vet Rec* 1997; 141: 643-9.
19. Taylor DM. Inactivation of transmissible degenerative encephalopathy agents: A review. *Vet J* 2000; 159: 10-7.
20. Wilesmith JW, Wells GAH, Ryan JBM, Gavner-Widen D, Simmons MM. A cohort study to examine maternally-associated risk factors for bovine spongiform encephalopathy. *Vet Rec* 1997; 141: 239-43.
21. Anon. New regulations governing animal protein in feed. *Vet Rec* 2001; 149: 99-9.
22. Westaway D, Prusiner SB. Link between scrapie and BSE? *Nature* 1990; 346: 113-3.
23. Baron TGM, Madec JY, Calavas D. Similar signature of the prion protein in natural sheep scrapie and bovine-spongiform encephalopathy-linked diseases. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3701-4.
24. Fox JL. Fearing BSE, USDA seizes, tests, and destroys Vermont sheep. *ASM News* 2001; 67: 295-6.
25. Butler D. Brain mix-up leaves BSE research in turmoil. *Nature* 2001; 413: 760-0.
26. Narang HK. A critical review of atypical cerebellum-type Creutzfeldt-Jakob disease: Its relationship to »New variant CJD« and bovine spongiform encephalopathy. *Exp Biol Med* 2001; 226: 629-39.
27. Kao RR. *Science* 23rd November 2001 (10.1126/science.1067475).
28. Anon. Review of the origin of BSE: scrapie agent cannot be excluded. *Vet Rec* 2001; 149: 98-9.