

## ENCEFALOPATIE SPONGIFORMI TRASMISSIBILI

# LE MALATTIE DA PRIONI DELL'UOMO: PATOGENESI E DIAGNOSTICA

Monica Colucci

Dirigente Medico U.O. Neurologia, Ospedale P.A. Micone, Genova



Le malattie da prioni nell'uomo rientrano nel capitolo delle demenze ad esordio subacuto e rappresentano un tema di estremo interesse nell'ambito delle malattie neurologiche, soprattutto alla luce del verificarsi di casi umani potenzialmente legati all'encefalopatia spongiforme bovina, che hanno rappresentato un'emergenza in Inghilterra per le caratteristiche epidemiologiche.

Le malattie da prioni sono malattie neurodegenerative a decorso fatale, note anche con il nome di Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (TSE), e si manifestano con un'incidenza di 1:1.000.000.

Le TSE sono determinate dall'accumulo cerebrale di una proteina anomala, la proteina Prionica Scrapie (PrPSc), che rappresenta un agente infettivo atipico. Il termine *Prion*, coniato nel 1982 da Stanley B. Prusiner, ne riassume le caratteristiche: "*Proteinaceous infectious particle*".

I prioni sono privi di acido nucleico e sono composti in parte da molecole di PrPSc, isoforma patologica della fisiologica proteina prionica cellulare (PrPC).

Le malattie da prioni dell'uomo sono state distinte in forme sporadiche, familiari ed acquisite.

Le forme sporadiche sono rappresentate dalla malattia di Creutzfeldt-Jakob (sCJD), descritta da Jakob nel 1921, e

dall'Insonnia Fatale Sporadica (sFI), o variante talamica della sCJD, che è correlata alla presenza di una PrP Sc tipo 2 con la Metionina al codone 129.

La forma sporadica di CJD rappresenta circa l'85% delle CJD (contro il 14% delle forme familiari e l'1% delle forme iatrogene) ed è la malattia da prioni di più frequente riscontro nell'uomo.

Si ipotizza che tali forme siano legate a una mutazione somatica o alla conversione spontanea nell'isoforma proteica anomala della proteina prionica cellulare (PrPC).

Le forme familiari rappresentano circa il 5-15% dei casi e sono legate a mutazioni puntiformi a carico del PRNP, il gene per la proteina prionica, sito sul braccio corto del cromosoma 20. Tra le mutazioni più frequenti ricordiamo la D178N e la E200K. Queste sono forme geneticamente determinate e includono la malattia di Creutzfeldt-Jakob (fCJD), la malattia di Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) e l'Insonnia Fatale Familiare (FFI), legata alla mutazione D178N, con la Metionina al codone 129.

Le forme acquisite, infine, comprendono il kuru, descritto nel 1900 nella tribù Fore della Nuova Guinea in Papuasias ed ormai eradicato dagli anni '50, la malattia di Creutzfeldt-Jakob iatrogeno (iCJD), e la New Variant of CJD (nvCJD), il cui primo caso fu riportato da Will nel 1996. Al

## Malattie da Prioni dell'uomo

### Forme Familiari (più di 55 mutazioni)

- **Creutzfeldt-Jakob Disease (fCJD):** 10% dei casi; mutazioni puntiformi a carico del PRNP (le più frequenti: D178N - VV; E200K; 210)
- **Fatal Familial Insomnia (FFI, D178N, MM):** Gambetti, 1995: insonnia, turbe del SNA, disturbi motori e cognitivi
- **Gerstmann-Straussler-Scheinker Disease (GSS):** atassia progressiva e tardivamente demenza. Durata malattia: tra i 2 ed i 10 anni (codone 102)

## v CJD: Epidemiologia(1)

### CJD Surveillance Unit in Edinburgh (agosto 2005)

Anno	Sospetti	Decessi (% di casi 1-81)	sCJD	iCJD	fCJD	GSS	vCJD
1995	87	47	35	4	2	3	3
1996	133	60	40	4	2	4	10
1997	162	81	60	6	4	1	10
1998	154	89	63	3	3	2	18
1999	170	85	62	6	2	0	15
2000	178	82	50	1	2	1	28
2001	179	87	58	4	3	2	20
2002	163	94	72	0	4	1	17
2003	162	106	77	5	4	2	18
2004	114	67	52	2	3	1	9
2005	74	29	24	1	1	1	2
TOT	1996	1056	788	49	45	24	150
	(198-792)						(11974-85)

## Malattie da Prioni dell'uomo

### Forme Acquisite

- **Kuru:** 1900, tribu' Fore della Nuova Guinea (Papuasia); eradicato negli anni '50; da sCJD
- **Creutzfeldt-Jakob Disease (iCJD):** <1% dei casi → **human-to-human transmission**; hGH (VV), Gonadotropine, trapianti di cornea e **dura madre**, strumenti NCH (200 casi)
- **Variant CJD (vCJD):** Will, 1996: 10 casi; **animal-to-human transmission**

## Malattie da prioni in Italia

(dal registro nazionale della CJD dell'ISS)

Year	Spontaneous	Var	FFI	FFI	FFI	FFI	FFI	FFI	Total
1995	11	0	0	0	0	0	0	0	11
1996	11	0	0	0	0	0	0	0	11
1997	11	0	0	0	0	0	0	0	11
1998	11	0	0	0	0	0	0	0	11
1999	11	0	0	0	0	0	0	0	11
2000	11	0	0	0	0	0	0	0	11
2001	11	0	0	0	0	0	0	0	11
2002	11	0	0	0	0	0	0	0	11
2003	11	0	0	0	0	0	0	0	11
2004	11	0	0	0	0	0	0	0	11
2005	11	0	0	0	0	0	0	0	11
Total	110	0	0	0	0	0	0	0	110

## CJD Sporadici

### Caratteristiche fenotipiche e molecolari

Perchi et al. Ann Neurol 1999

Varianti sCJD	Classificazioni precedenti	% casi	T (sex)	Clinica ed età all'esordio
MR1 RV1	Heidenhain (Classica)	70	4	Demenza rapida, progressiva; mioclonie preesistenti; EEG tipico: 40% casi sintomi visivi e segni unilat. all'esordio; 40-81; 51-72
VV2	Var elastica	16	6	Atassia; demenza tardiva; EEG spesso non tipico; 41-89
RV2	Var placche di Kuru	9	17	Atassia e demenza; EEG non tipico; 40-81
MR2 Cer1	-	2	14	Demenza progressiva; EEG non tipico; 46-77
VV1	-	1	15	Demenza progressiva; EEG non tipico; 24-49

momento vi sono sufficienti evidenze sperimentali che suggeriscono una possibile correlazione fra l'encefalopatia spongiforme bovina (BSE), la cui epidemia ha avuto un picco d'incidenza in Inghilterra nel 1986, e la New Variant della malattia di Creutzfeldt-Jakob.

I casi iatrogeni ammontano a circa 200 in tutto il mondo e sono stati causati dall'uso di GH e Gonadotropine, ottenute da ipofisi di soggetti affetti, o dall'utilizzo di strumenti neurochirurgici non adeguatamente sterilizzati o, infine, dall'esecuzione di trapianti di cornea e di dura madre infetti.

La diagnosi di certezza delle malattie da prioni può essere formulata solo con la dimostrazione neuropatologica o immunochimica tramite immunowesternblot dell'isoforma patologica della proteina prionica, la PrP scrapie (PrPSc) su tessuto cerebrale, ottenuto in sede autoptica o tramite prelievo bioptico.

Per un'ulteriore precisazione diagnostica occorre determinare il polimorfismo al codone 129, che permette la distinzione in sottotipi e conferma l'appartenenza a un preciso fenotipo clinico, neuropatologico e molecolare.

I criteri diagnostici intravitali per la malattia di Creutzfeldt-Jakob (CJD) includono la storia clinica, il reperto EEG e l'eventuale positività della proteina 14-3-3 su liquor (sensibilità del 97% ed una specificità pari all'87%).

Recentemente, è stato proposto l'utilizzo del dosaggio della proteina Tau su liquor nella diagnosi differenziale delle malattie da prioni, come criterio diagnostico di supporto, in caso di falsa negatività della proteina 14-3-3.