

Prionsjukdomar

Zdenek Rohan

NUS, Umeå

Prionsjukdomar

Också s.k. **transmissible spongiform encefalopathies (TSE)**

Orsakade av felveckad prionprotein (PrP^{Sc})

Neurodegenerativa sjukdomar med snabbt förlopp, motorik- och balanspåverkan

Kan vara **sporadiska, hereditära, iatrogena** eller **smittande**

Förekommer hos människor och djur

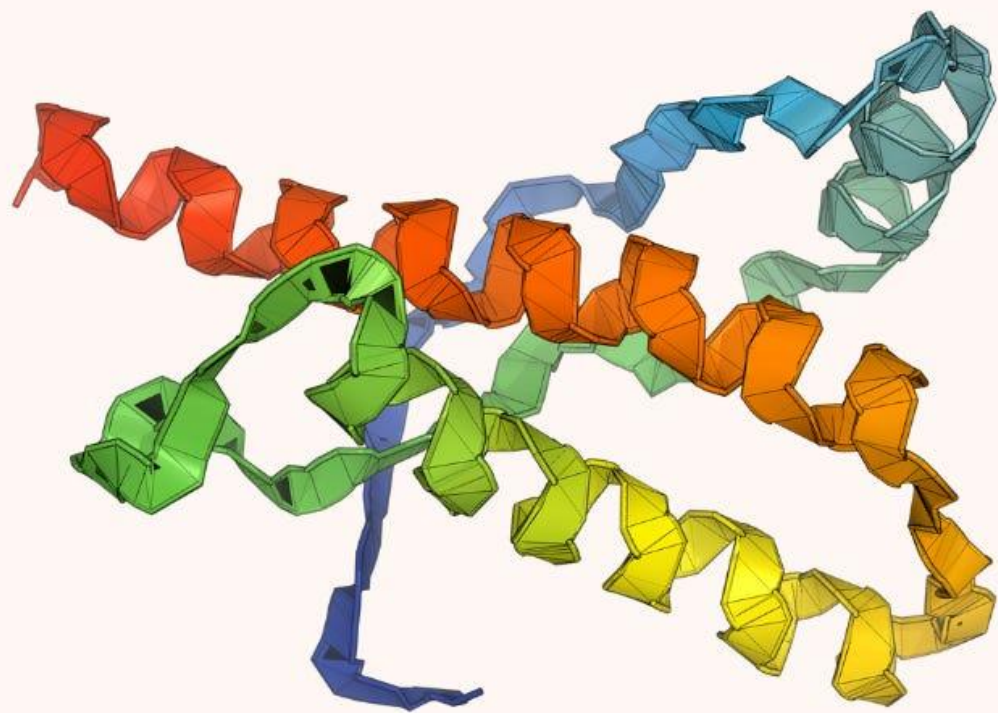
Prion protein - struktur

Alfa-helix

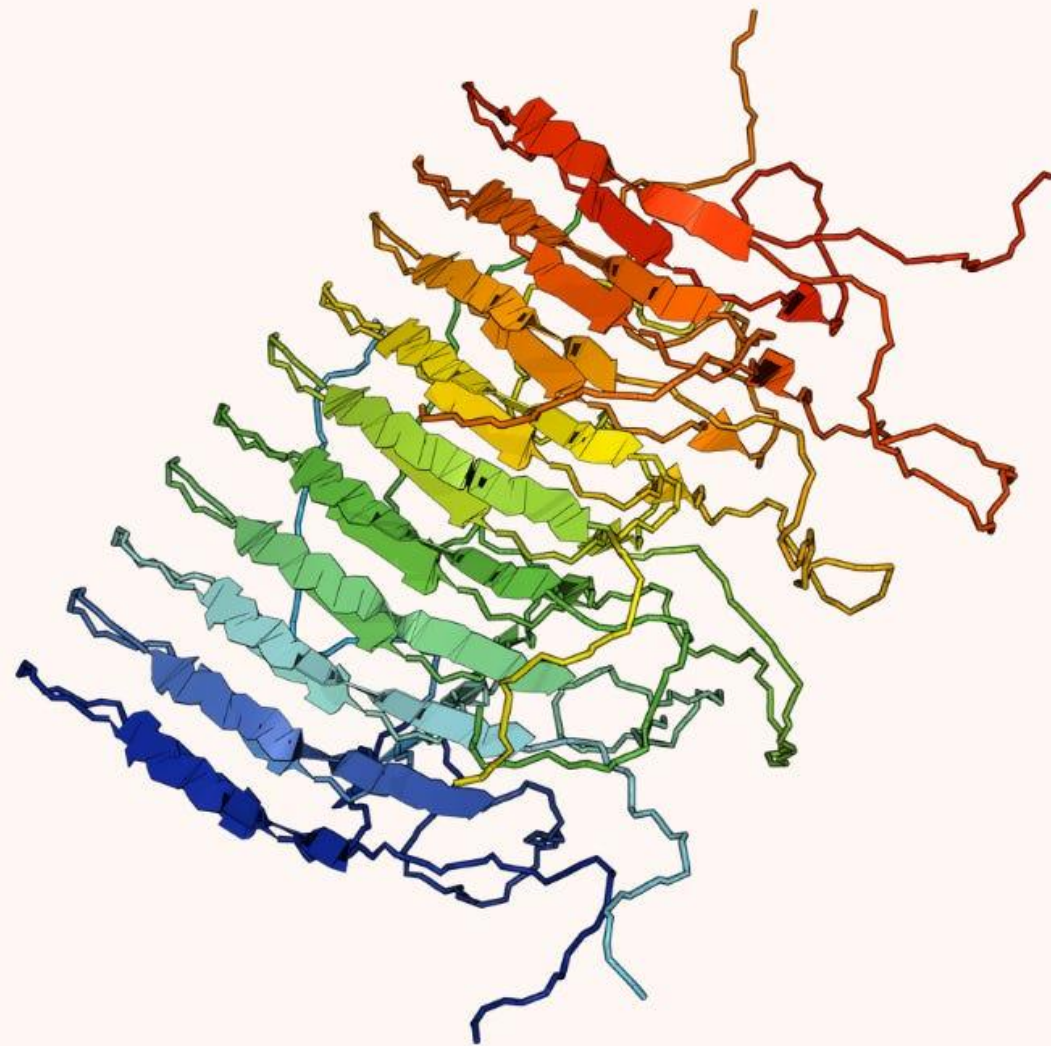


Beta-platta





Cellular prion protein



Pathogenic aggregates

Felveckat prionprotein

Klumpar sig ihop

Går inte att bryta ner, ej lösbart i vatten

Förmodad toxisk effekt av aggregaten / förlust av friskt protein

Felveckat PrP orsakar felveckningen av friskt PrP

s.k. **templated misfolding**

Templated misfolding

andra protein hos andra neurodegenerativa sjukdomar också

Prionsjukdomar

Creutzfeldt-Jakobs sjukdom

sporadisk	sCJD
familjär	fCJD
iatrogen	iCJD
”ny variant”	vCJD

Gerstmann-Sträussler-Scheinkers syndrom (GSS)

Fatal familjär / sporadisk insomni (FFI/FSI)

VPSPr (variably proteinase-sensitive prionopathy)

Kuru

Hos djur: scrapie (får), BSE (nötkreatur), FSE (kattdjur), CWD (hjortdjur)...

Creutzfeldt-Jakobs sjukdom (CJD)

Vanligaste prionsjukdomen

Vanligast form = sporadisk CJD

Familjära (fCJD) kan förekomma

genetisk testning av *PRNP*-genen

familjeanamnes

variant CJD (vCJD / nvCJD)

Överförd från kor till människor (BSE blev vCJD)

Globalt c:a 230 fall fr.o.m. 1996

2003 påvisad smitta via blodtransfusioner

vCJD ej bekräftad i Sverige

GSS, FFI, kuru

GSS, FFI ytterst sällsynta

Kuru endemisk hos kannibaler på Papua Nya Guinea (Fore
stammen)

mest sannolikt utrotad

Prionsjukdomar

Klinisk diagnos

ej definitiv (possible / probable)

Definitiv diagnos

neuropatologisk undersökning

western blot på hjärnvävnad

Prionsjukdomar - diagnostik

Klinik

Radiologi (MR)

EEG

Likvoranalys (RT-QuIC, T-tau, 14-3-3 protein)

Neuropatologi

Western blot

Prionsjukdomar i Sverige

C:a 1-2 fall / 1 000 000 / år

Anmälningsspliktiga (FoHM)

Obduktioner utförs i Lund, Stockholm och Umeå

Prionsjukdomar i Sverige

2020	14 fall
2021	15 fall
2022	18 fall
2023	16 fall
2024	13 fall
2025	19 fall

(tack till L. Davidsson, FoHM)

Prionsjukdomar – hantering av prov

Vävnader med hög risk:

hjärna, ryggmärg

hypofys

näthinna

Vävnader med låg risk:

övriga organ

kroppsvätskor

Vid variant CJD – lymfoid vävnad - tonsiller, appendix – riskvävnad

Prionsjukdomar – hantering av prov

Allt utom högrisk vävnad hanteras enl. rutin

Vävnader med hög risk

speciella rutiner riktade för inaktivering och minskning av spridning av PrP^{res}

om rutiner följs är risken för smitta försumbar

dekontaminering av utsatta ytor (NaOCl, NaOH) och användning av engångs-/brännbar utrustning och personskydd

Vid osäkerhet eller frågor, kontakta vårdhygien alt. prioncentrum för vägledning

Obduktion

Lund, Stockholm, Umeå

Speciella åtgärder för att minimera kontamination vid, och efter öppning av skallen

Transport, bårhushantering

innan obduktion – enl. rutin

efter obduktion – säcken bör inte öppnas

Visning

inte tillåten efter genomförd obduktion

möjlig om patienten inte obducerats

Neuropatologisk obduktion

Standardiserad protokoll för neurodegenerativa sjukdomar

Många andra tillstånd kan likna prionsjukdomar kliniskt

Alzheimers sjukdom

Lewykroppssjukdom

Frontotemporal demens

Vaskulära sjukdomar

Inflammation i hjärnan/hjärnhinnor, vaskulit

Spridning av cancer, lymfom

Hantering av material på prionlabbet

Hjärnan fixeras i formalin i tre veckor (= smittsam)

Efter utskärning

klossar i **myrsyra (1 h)**, manuell urvattning och inbäddning

Snittning på dedikerad mikrotom

snitt på glas behandlas med **myrsyra (10 min)**

Efter detta kan glasen flyttas till rutinlabb för färgning/IMH

Hur ser det ut i mikroskopet?

Standard färgning (HE)

spongiform encefalopati

atrofi

Immunhistokemi mot PrP^{res}

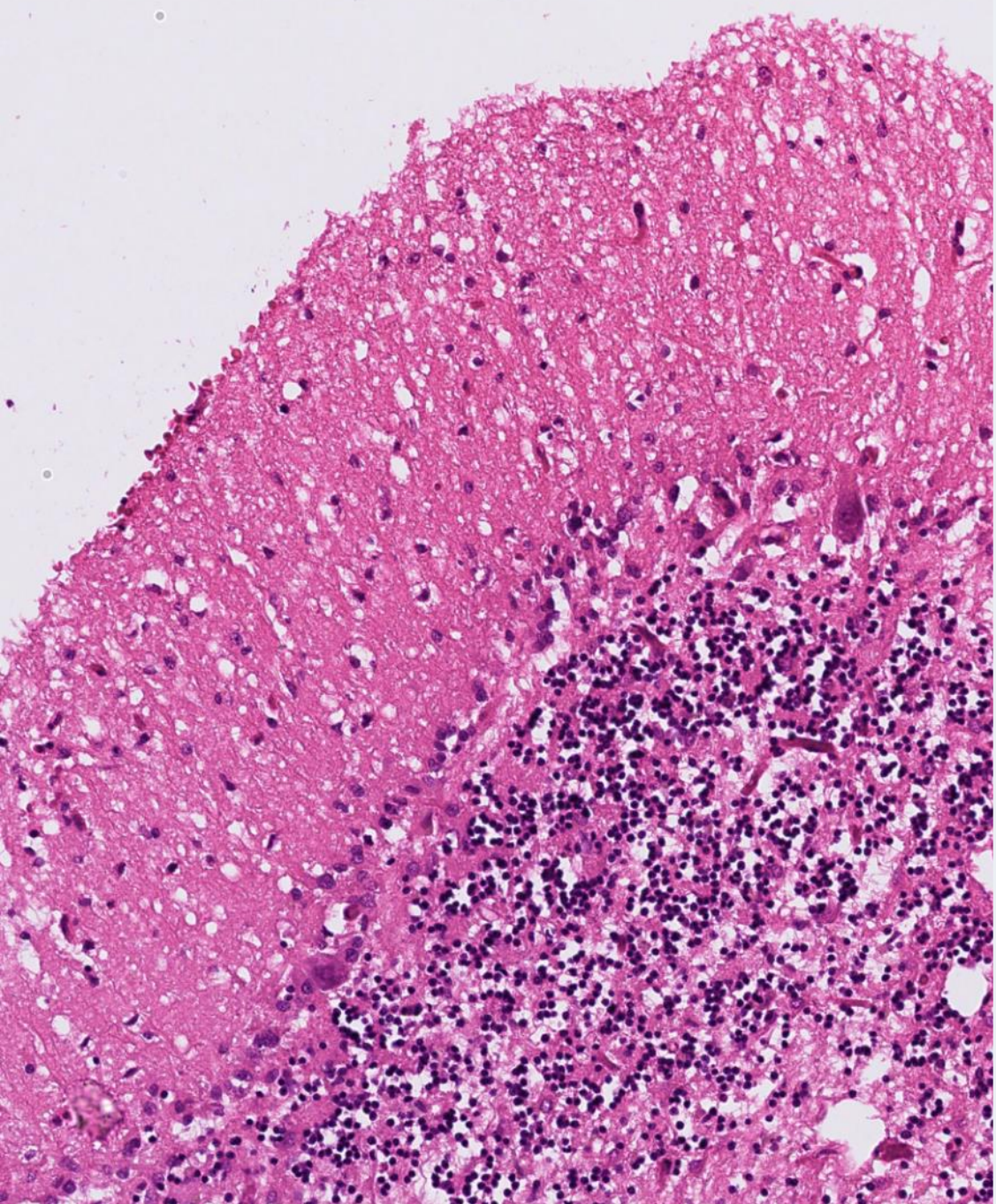
depositer av PrP^{res} i hjärnan

olika typer av depositer i olika områden/ vid olika PrP^{res}
subtyper

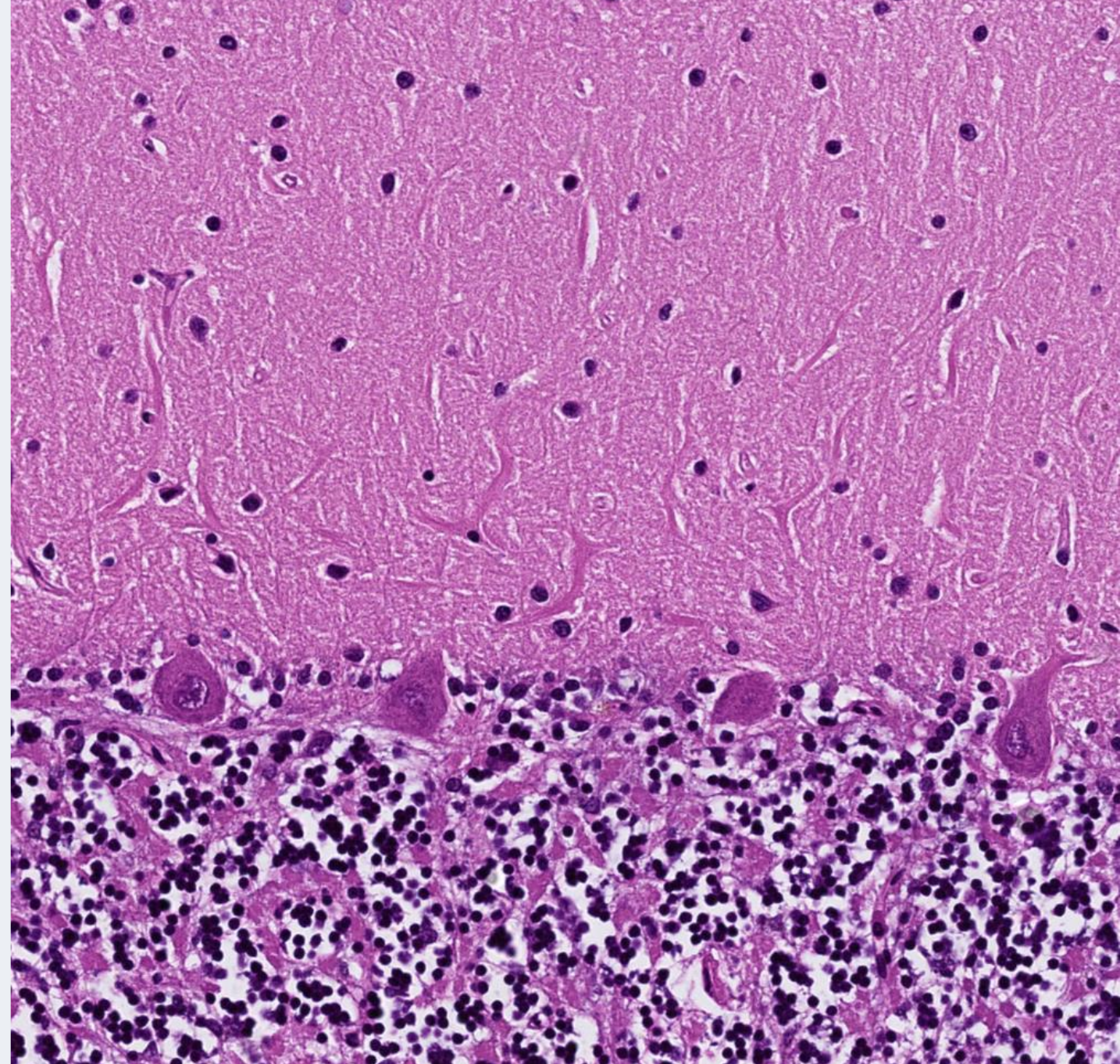
cerebellum - vermis



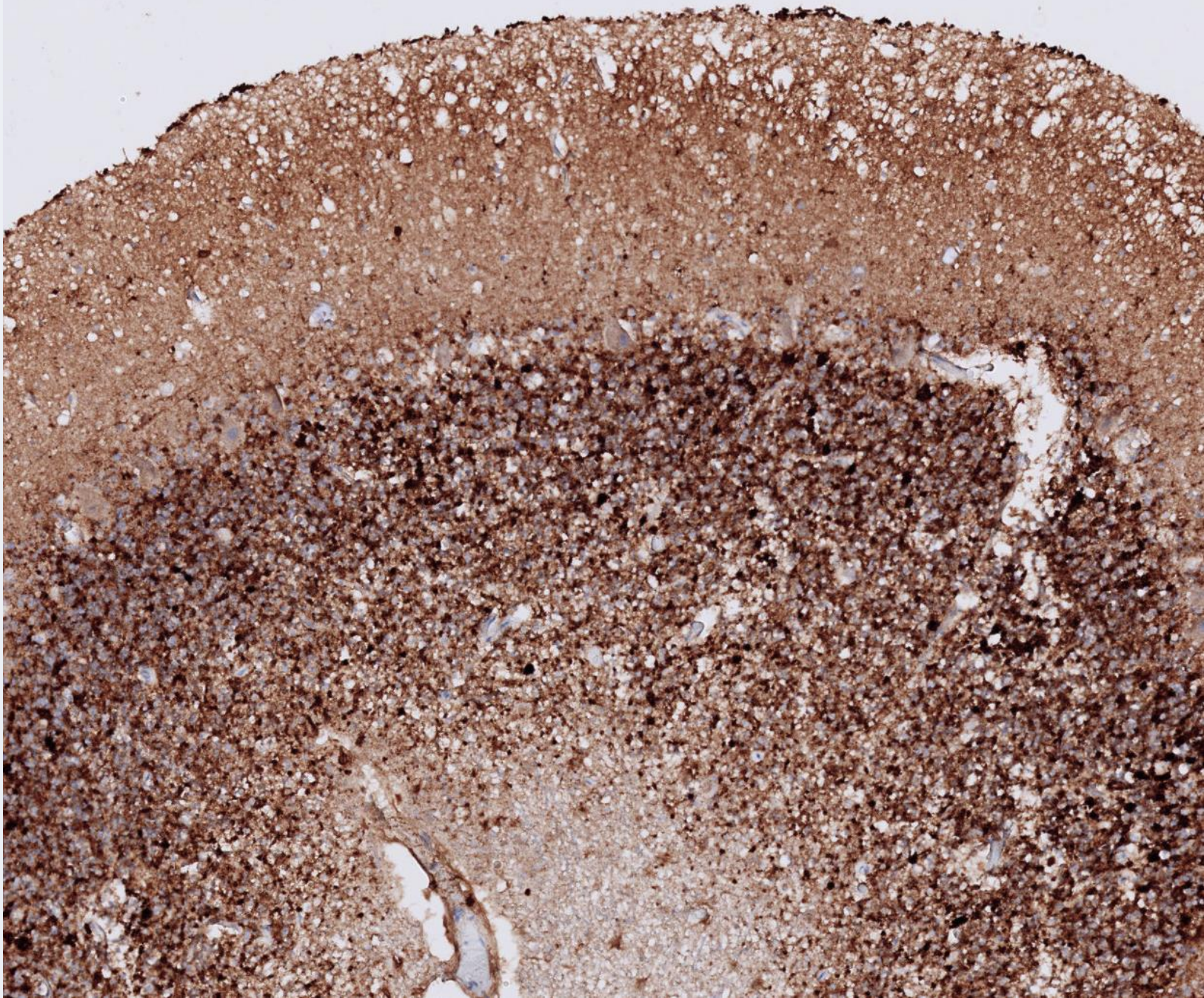
cerebellum - CJD



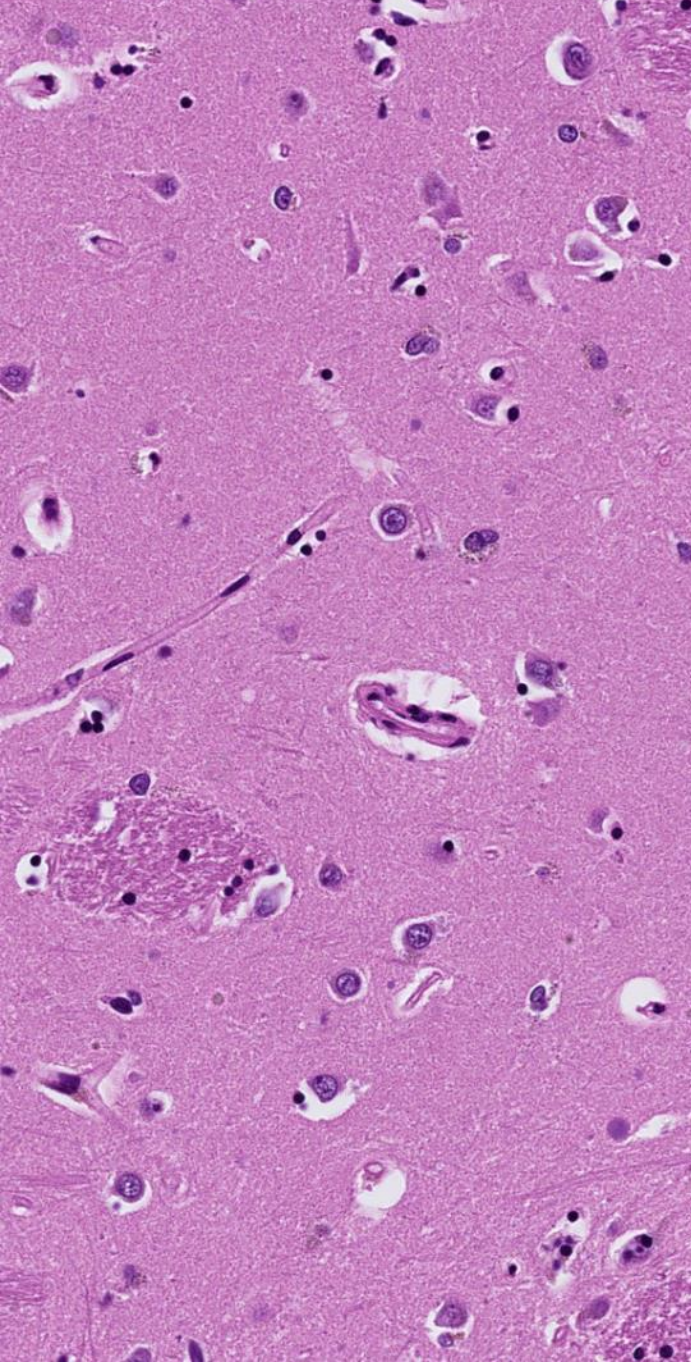
normal



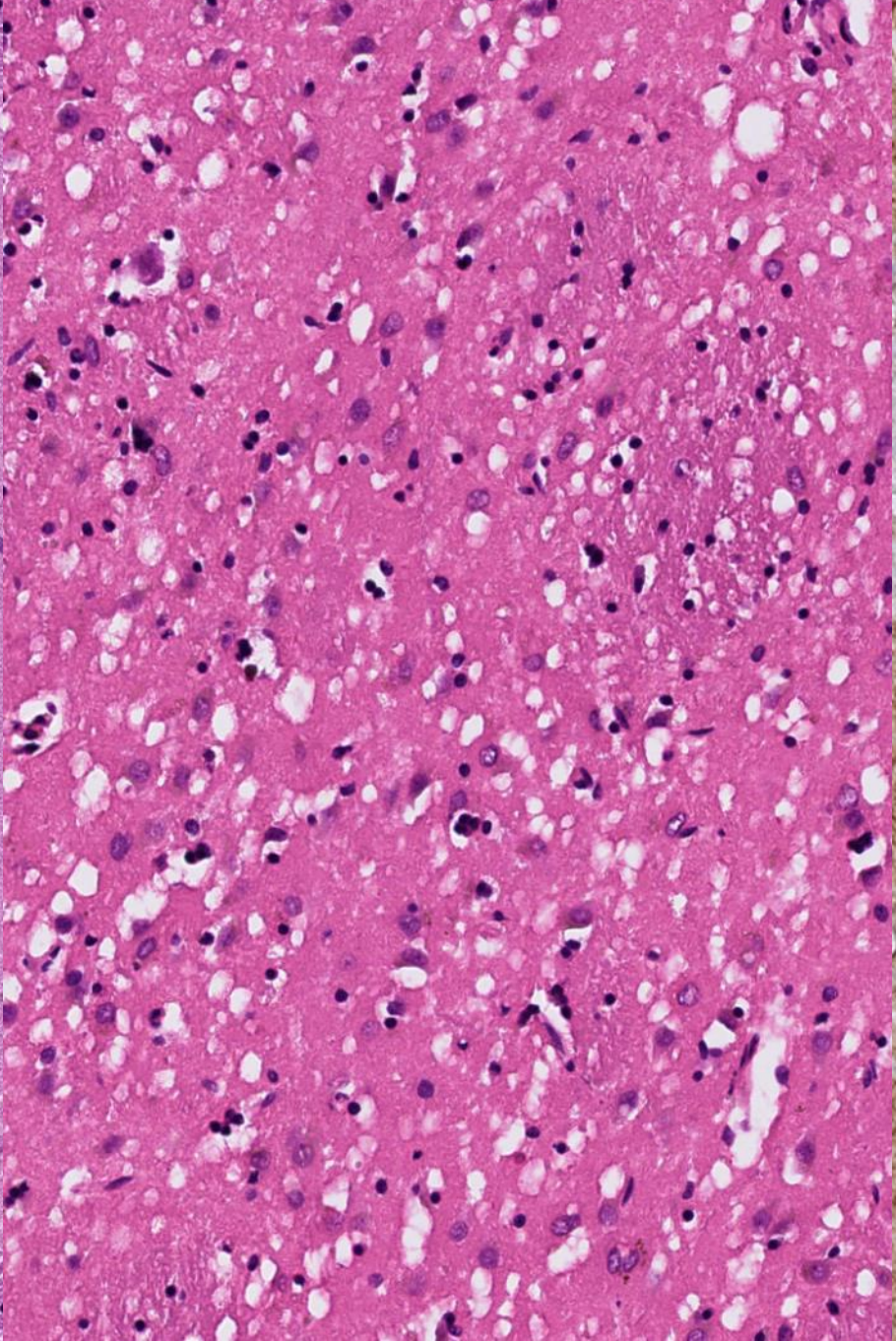
Immunohistokemi – PrP (3F4)



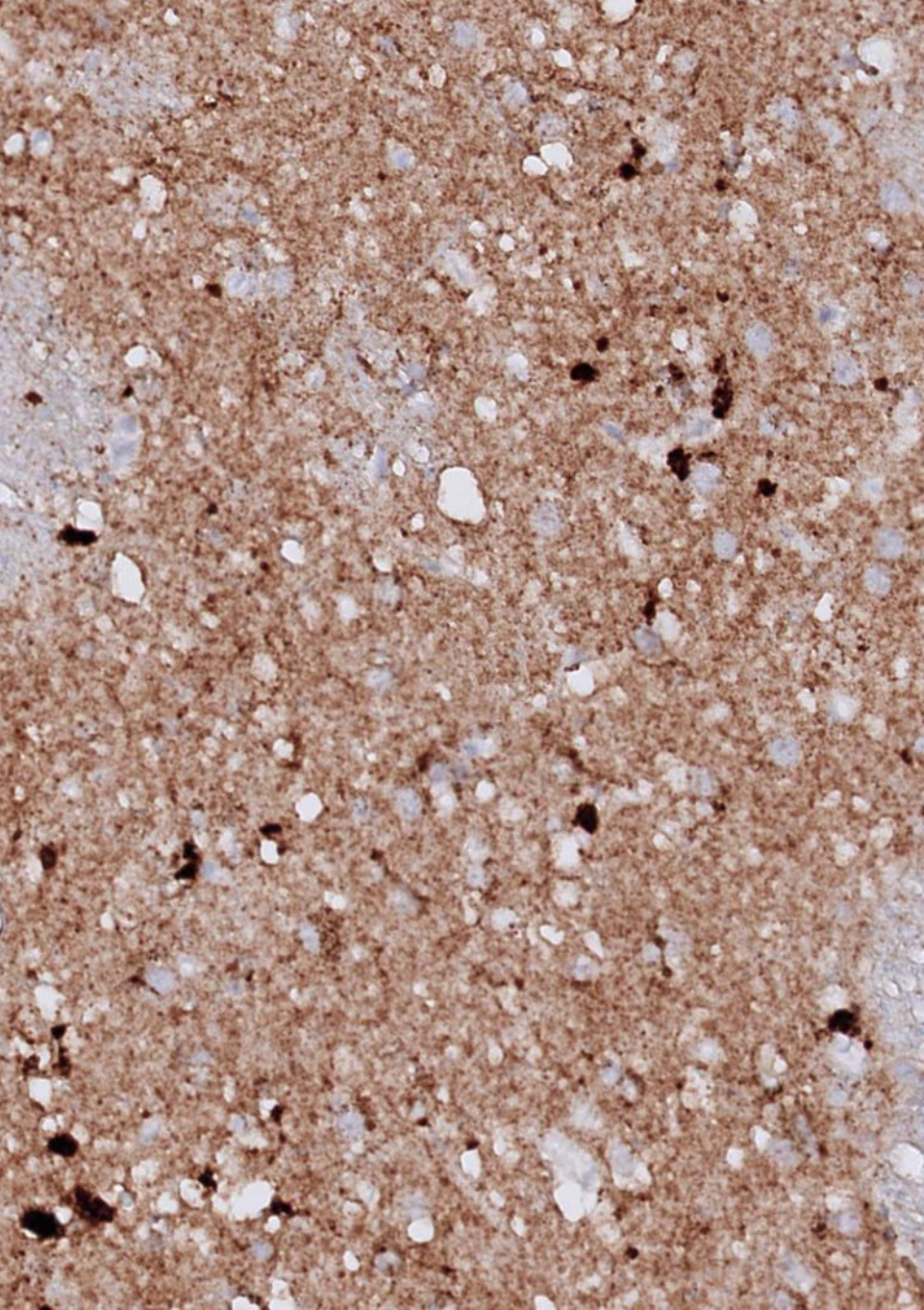
striatum - normal



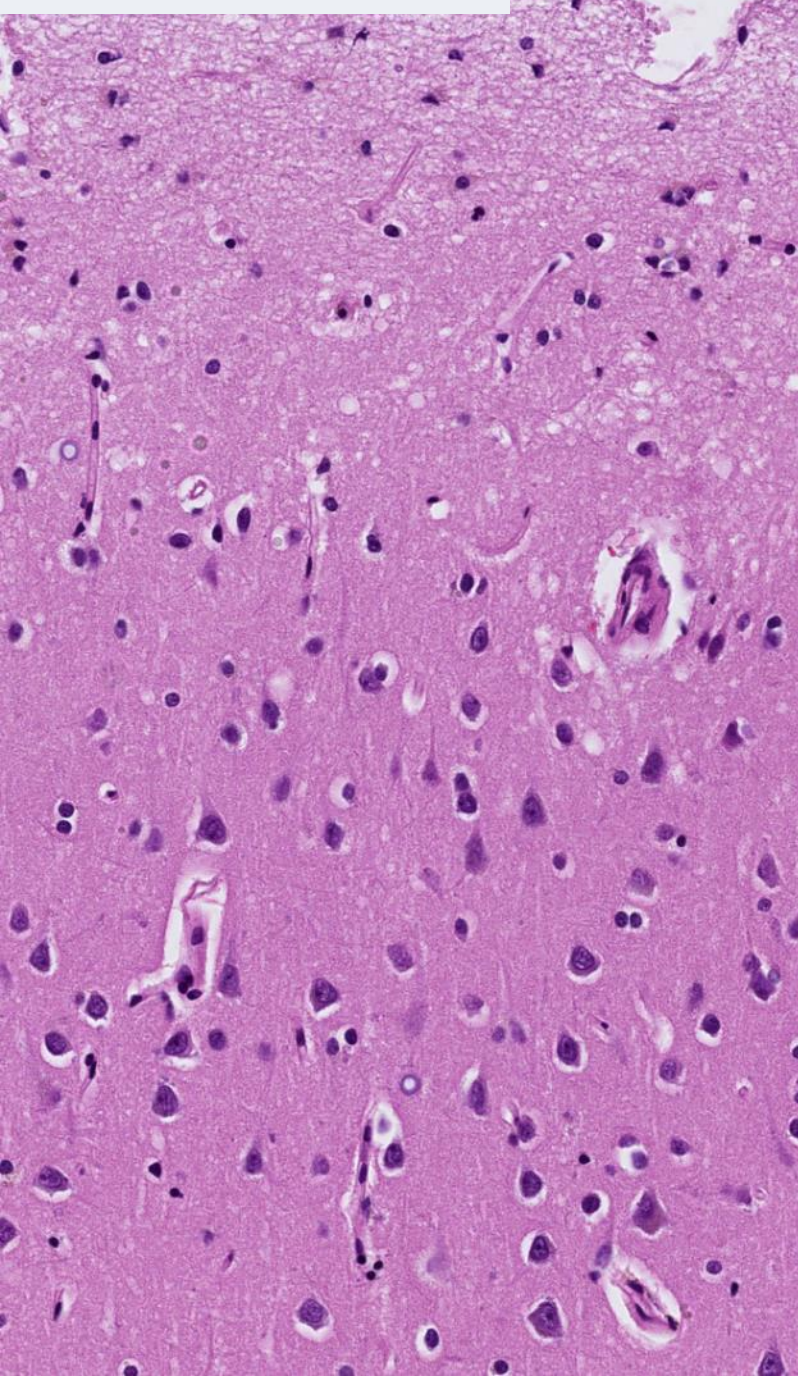
striatum - CJD



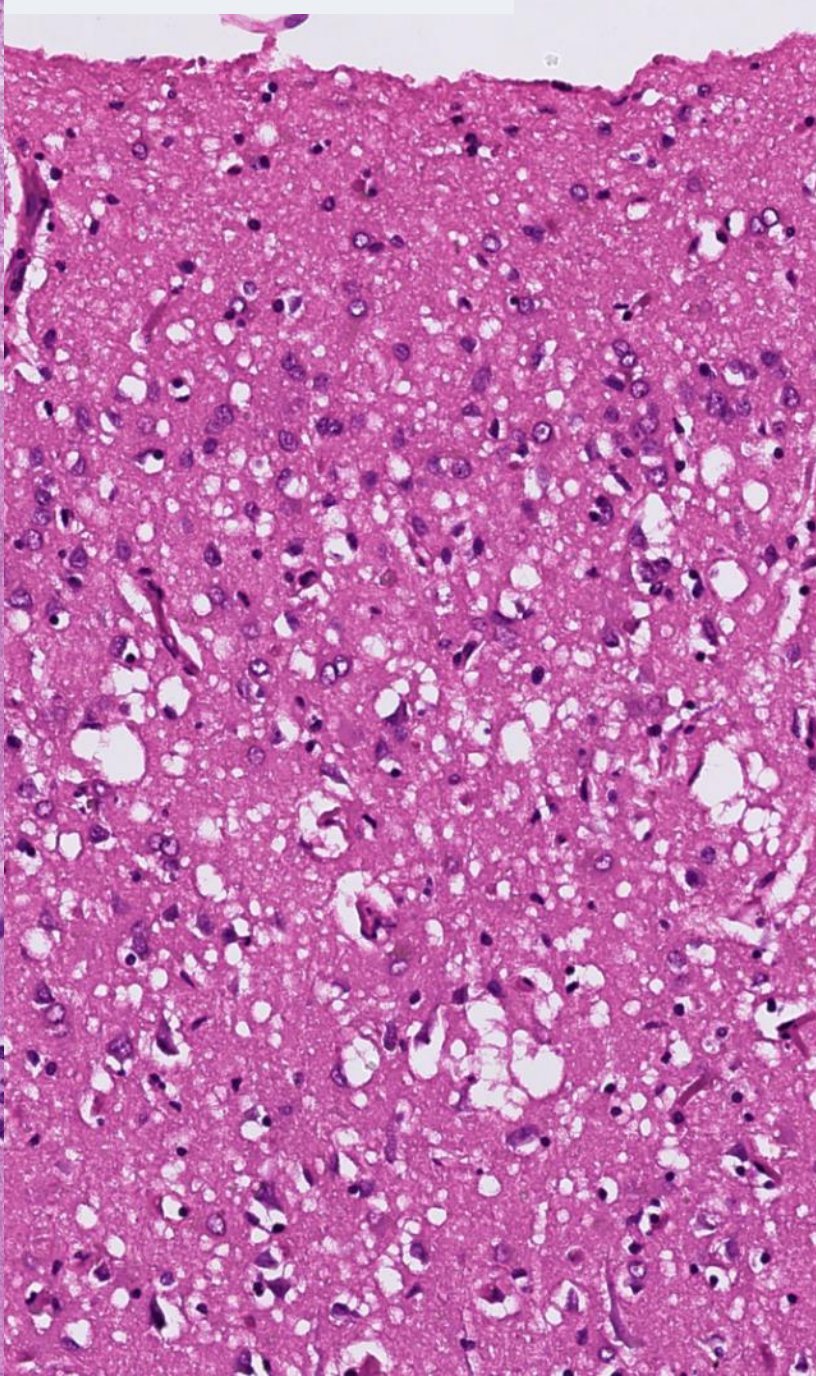
immunohistokemi - PrP (3F4)



frontal - normal



frontal - CJD



immunohistokemi - PrP (3F4)



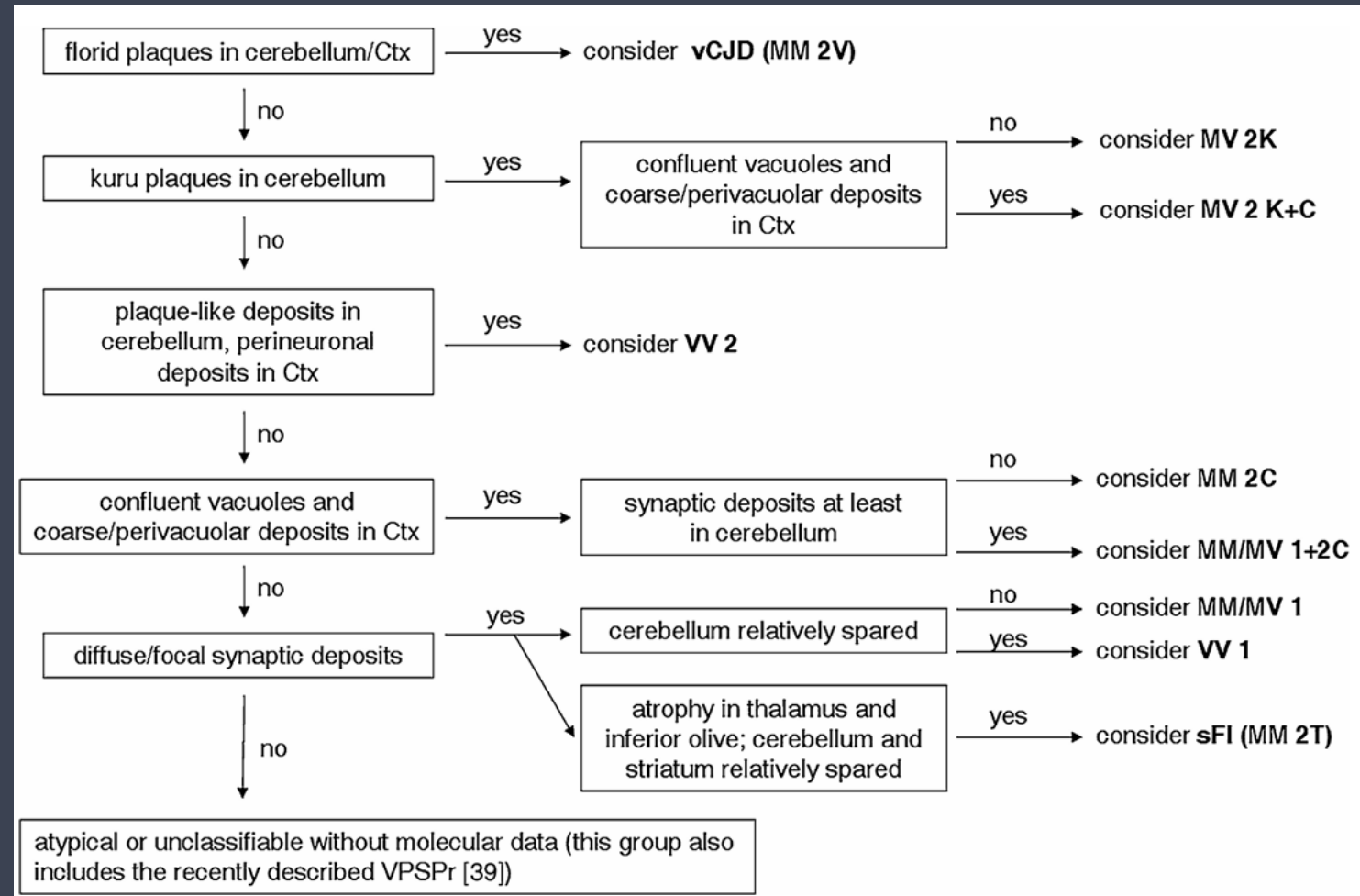
Morfologisk variabilitet av CJD

Olika områden

Olik morfologi

Olikt IMH-utfall

Olika subtyper av CJD



Genetisk och western blot utredning

PRNP-gen

mutationer kan orsaka ärftliga former av CJD, FFI och GSS

Western blot

typ av prionprotein

viktigt för subtypning och diagnostik

Vad är det viktigaste?

Prionsjukdomar hos både djur och människor följs, dokumenteras och speciella rutiner för uppföljning finns på både nationell (FoHM, Jordbruksverket), europeisk (Euro-CJD/ECDC) och global (WHO) nivå

Sporadisk CJD ökar inte (1-2 fall / 1 000 000 / år)

Incidens av variant CJD har minskat kraftigt

Personal som arbetar med ”prionvävnader” har inte uppvisat högre risk för att utveckla prionsjukdomar (minst sedan 1996)

Följer man rutiner, är man trygg

Prionsjukdomar fanns även innan man blev rädd för dem

Vad är det viktigaste?

De flesta journalister/medier förstår inte prionsjukdomar



...och politiker förstår ännu mindre...

Vad är det viktigaste?

**Prionsjukdomar
hanteras med respekt,
inte med rädsla**

”prion” på labbet...



...eller...?



The Family That Couldn't Sleep



A Medical Mystery

D. T. MAX

WAHLSTRÖM & WIDSTRAND

GABRIEL
GARCÍA
MÁRQUEZ
HUNDRA ÅR
AV ENSAMHET

I nyöversättning av Lina Wolff

Stort tack till Frode, Mikaela, Micke, Jana och Di!

