

# Creutzfeldt-Jakobs sjukdom: en anmälningspliktig diagnos utanför smittskyddslagen

KARL EKDAHL, MALIN ARNEBORN, KARIN NYGÅRD

*Epidemiologiska enheten, Smittskyddsinstitutet*

*Creutzfeldt-Jakobs sjukdom (CJD) har genom sambandet mellan den nya varianten av CJD (vCJD) och "galna ko-sjukan" (BSE) fått en förnyad aktualitet. EU:s ministerråd har uppmanat samtliga medlemsländer att övervaka CJD i syfte att finna alla fall av vCJD. I Sverige är CJD en anmälningspliktig sjukdom enligt särskild lagstiftning sedan 1998.*

Creutzfeldt-Jakobs sjukdom (CJD) är en ovanlig, men till 100 % dödlig, neurologisk sjukdom orsakad av ansamlingar av förändrat synapsprotein, s.k. prion [1]. Sjukdomen finns i en sporadisk och en familjär (ärfli) variant. Den årliga incidensen av den sporadiska formen av CJD i ett större antal länder är ett drygt fall per miljon invånare. Den familjära varianten är mycket ovanlig i Nordeuropa. CJD och andra besläktade prionsjukdomar inom gruppen "transmissible spongiform encephalopathies" (TSE) har haft en hög aktualitet allt sedan 1996, då de första misstankarna om ett samband mellan "galna-ko-sjukan", bovin spongiform encefalopati (BSE) och en "ny variant av CJD" (vCJD) publicerades [2].

Allt eftersom detta samband stärkts och fler fall av vCJD tillkommit [3] har det framstått som allt viktigare att övervaka CJD och övriga humana spongiforma encefalopatier; Gerstmann-Sträussler-Scheinkers sjukdom (GSS), fatal familjär insomni och kuru. Syftet med en sådan övervakning är att kunna upptäcka alla nya fall av vCJD och eventuella ytterligare varianter och EU:s ministerråd har rekommenderat alla medlemsländer att initiera en sådan övervakning.

Den 1 april 1998 blev CJD och de övriga humana spongiforma encefalopa-

tierna anmälningspliktiga enligt Lagen om anmälan av vissa allvarliga sjukdomar (SFS 1997:982) och Förordningen om anmälan av vissa allvarliga sjukdomar (SFS 1998:58). Socialstyrelsen har i följd tillsammans med SMI utfärdat ett Meddelandeblad om hur sådan anmälan skall ske [4]. Anmälningarna skall göras till Smittskyddsinstitutet (SMI). Sedan 1998 deltar Sverige genom SMI också i ett EU-samarbete för en europeisk övervakning av CJD, till vilket uppgifter om antalet fall och grunderna för diagnos skall rapporteras. För att kvaliteten på denna övervakning skall vara tillfredsställande krävs att man i varje misstänkt fall av CJD försöker fastställa diagnosen så långt det går. I syfte att validera denna kartläggning behöver SMI uppgifter om vilka undersökningar som legat till grund för diagnosen.

Den svenska CJD-statistiken går tillbaka till 1985; retrospektiv kartläggning under åren 1985–1996, därefter en prospektiv uppföljning. Den årliga incidensen är drygt 1 fall per miljon invånare (Figur 1), således i samma nivå som rapporterats från andra länder [5,6]. Endast ett fall GSS är beskrivet i Sverige. Fatal familjär insomni och kuru har oss veterligen inte förekommit i landet.

## Sporadisk CJD

Sporadisk CJD bör i första hand misstänkas hos patienter över 50 år, med snabbt progredierande demens som är förenad med en kombination av flera multifokala neurologiska symtom som ataxi, afasi/apraxi, myoklonier, motorikstörningar, spastiska pareser, synstörningar eller akinetisk mutism. Hos yngre personer bör denna typ av sjukdom också misstänkas vid kombinationen av progredierande psykotiska symtom som ångest, aggression, depression, känselstörningar och några av de ovan nämnda neurologiska symtomen.

Diagnostiken av CJD är svår och för säker diagnos krävs neuropatologisk undersökning. Diagnostiken baseras på en kombination av kliniska kriterier, EEG, likvordagnostik och neuropatologisk undersökning. Då antalet fall av CJD i Sverige är litet är denna diagnostik inte lämpad för decentraliserad verksamhet.

Diagnostiken av sporadisk CJD bygger på WHO-kriterier (Genève 1998) och baseras på en indelning i möjliga fall (possible cases), sannolika fall (probable cases) och säkra fall (definite cases) [4].

## Undersökningar

EEG-undersökning är en av grundpelarna i CJD-diagnostiken. Det är viktigt att denna undersökning standardiseras och utförs enligt fasta kriterier.

Neuropatologisk undersökning är hittills den enda metoden för att konfirmera diagnosen spongiform encefalopati. Postmortem undersökning av hjärnan hos neuropatolog (Norrlands universitetssjukhus, Akademiska sjukhuset, Huddinge sjukhus, Sahlgrenska sjukhuset och Universitetssjukhuset i Lund) bör därför om möjligt ske i samtliga fall av misstänkt spongiform encefalopati. Likvoranalys av 14-3-3-protein är väsentlig för diagnosen då sådant fynd flyttar en patient från möjligt fall till sannolikt fall. I frisk hjärnvävnad finns två proteiner (p130 och p131) som tillsammans utgör hjärnproteinet 14-3-3. Vid neuronskador läcker detta protein ut i likvor. Vid akuta allvarliga hjärnsjukdomar, som herpesencefalit, stroke, subaraknoidalblödning, hypoxisk hjärnskada, metabolisk encefalopati efter barbituratintoxikation, glioblastom, carcinosomatös meningit av småcellig lungcancer, paraneoplastisk encefalopati och kortikobasal encefalopati, finner man höga likvornivåer av proteinet.

Vid den relativt hastigt förlöpande sporadiska CJD kan också 14-3-3-protein påvisas i förhöjda mängder i likvor [3]. På så sätt kan bestämningen av detta protein ha differentialdiagnostisk betydelse mellan t.ex. sporadisk CJD och Alzheimers demens. Med tanke på de höga nivåer av 14-3-3-protein som kan återfinnas vid ovanstående akuta åkommor har undersökningen sin plats vid utredning av misstänkta CJD-fall. Vid vCJD är 14-3-3 oftast ej förhöjt. Denna diagnostik finns nu uppsatt på SMI (Anna-Lena Hammarin tel 08-457 2656). Andra likvorproteiner (tau-protein och S100b-protein) utvärderas f.n. i England, men har i dagsläget ingen plats i den rutinmässiga provtagningsarsenalen.

Den engelska forskargrupp som upptäckte vCJD har beskrivit MRT-förändringar i form av hög signal (FLAIR-sekvenser) i bakre och mediala delarna av thalamus som typiska för vCJD. Vissa författare hävdar att man kan se MRT-förändringar i basala ganglierna vid sporadisk CJD. Hur stor vikt man kan tillmäta MRT-förändringar som positiva kriterier vid CJD-diagnostik är ännu oklart. MRT bör emellertid om möjligt utföras vid CJD-misstanke för att utesluta andra sjukdomar.

Rutinmässiga blodprover, inkl. inflammationsparametrar, ligger oftast normala vid CJD. Hos cirka 1/3 av patienterna kan noteras lätt påverkade leverprover, oftast som en övergående transaminasstegring.

### Iatrogen CJD

Iatrogen (överförd inom sjukvården) CJD har inte konstaterats i Sverige i de ovan redovisade undersökningarna fr.o.m. 1985. WHO-kriterierna för iatrogen CJD omfattar progressiva cerebellära symtom hos en person som behandlats med icke-rekombinant hypofyshormonpreparat och/eller sporadisk CJD hos patient med känd riskfaktor, t.ex. cornea- eller duraimplantat.

### Familjär CJD

Familjära fall av CJD förekommer, men är ovanliga i norra Europa. I den genomgång som gjorts av svenska CJD-fall från 1985 och framåt har inget misstänkt sådant fall kunnat identifieras. Genetisk typning är dock nödvändig för att säkert fastställa om ett fall är sporadiskt eller ärftligt. Sådant undersökning har inte

utförts på svenska patienter, men rekommenderas som ett led i den europeiska övervakningen.

### "New variant CJD" (vCJD)

Syftet med de nu pågående europeiska och svenska övervakningarna är att kunna identifiera fall av vCJD. Kännetecknande för vCJD jämfört med CJD är bland annat yngre ålder (oftast under 40 år), längre sjukdomsduration (ofta ett till två år) och mer framträdande psykiatriska symtom. Nästan alla dessa patienter har bedömts av psykiatriker tidigt i sjukdomsförloppet. Även i övrigt kliniskt och neuropatologiskt skiljer sig vCJD från CJD.

Till och med 30 mars 2001 har sammanlagt 97 sannolika och säkra fall av vCJD rapporterats från Storbritannien. Tio av dessa finns beskrivna i den ursprungliga Lancetartikeln [2]. Ytterligare ett fall har rapporterats från Frankrike och ett från Irland. En aktuell översikt över antalet fall av vCJD kan hämtas från brittiska hälsoministeriets hemsida på internet ([http://www.doh.gov.uk/cjd/cjd\\_stat.htm](http://www.doh.gov.uk/cjd/cjd_stat.htm)).

vCJD bör differentialdiagnostiskt övervägas vid alla tillstånd av "atypisk" demens eller psykiatrisk åkomma i mer än sex månader utan annan säker diagnos.

### Expertgrupp

Då diagnostiken av CJD är komplicerad har SMI till sin hjälp en expertgrupp bestående av specialister i epidemiologi, virologi, neurologi, neurofysiologi och neuropatologi. Expertgruppen bistår med råd vid bedömningen av anmälda patienter, så att klassificeringen och rapporteringen till EU-nätverket blir konsekvent. Gruppen kan också fungera som ett stöd för behandlande läkare i den diagnostiska processen och uppföljningen av patienterna.

### Anmälan och uppföljning

I "Förordningen om anmälan av vissa allvarliga sjukdomar" står att "En läkare som i sin verksamhet misstänker eller konstaterar att någon har insjuknat i eller avlidit av Creutzfeldt-Jakobs sjukdom och annan besläktad human spongiform encefalopati, skall anmäla detta till Smittskyddsinstitutet". Således skall anmälan ske redan vid misstanke. Något undantag från anmälningskyldigheten finns inte, således skall även laboratorie-

läkare göra anmälan, då ett undersökningsresultat inger sådan misstanke. I praktiken har en stor del av hittillsvarande anmälningar skett via neurofysiologer, i samband med EEG-undersökningar på misstänkta CJD-patienter. Anmälan göres skyndsamt (skriftligt eller muntligt) till Epidemiologiska enheten vid SMI (Malin Arneborn 08-457 2371 eller Karin Nygård 08-457 2378), och skall innehålla:

- Patientens eller den avlidnes namn och personnummer.
- Namn, klinik och telefonnummer till anmälande läkare.
- Namn, klinik och telefonnummer till patientansvarig/remitterande läkare (om denne inte samtidigt är anmälande läkare).

Anmälan skall också enligt Förordningen inkludera "andra uppgifter av betydelse som behövs för att kunna klargöra sjukdomens utbredning och epidemiologi". I detta sammanhang är det främst uppgifter om de kliniska symtom och laboratoriefynd som kan komma att ligga till grund för klassificering av patienten som är av intresse. Efter den initiala anmälan sänder SMI därför ut ett kompletterande formulär. I de fall den anmälande läkaren inte samtidigt är behandlande läkare skickas formuläret alltid till den behandlande läkaren.

Om lagen efterföljs och anmälan sker redan vid misstanke om CJD, kan uppföljningen bli långvarig innan slutgiltig diagnos fastställts. Det är därför viktigt med en longitudinell uppföljning av varje anmäld patient. Om patienten byter behandlande läkare eller avlider önskar SMI bli meddelade om detta. Både för den nationella epidemiologiska kartläggningen och för Sveriges åtagande inom EU är det viktigt att den diagnostiska processen vid varje misstänkt CJD-fall drivs så långt att patienten antingen kan klassificeras som säkert, sannolikt möjligt eller fall enligt ovanstående eller att diagnosen kan avfärdas.

För att åstadkomma detta krävs vidare att samtliga misstänkta fall verkligen anmäls. I det europeiska övervakningsprogrammet skall varje land även redovisa den ingående nämnaren (=primärt misstänkta fall). Om antalet sådana är för litet blir den nationella statistiken inte trovärdig. För att lättare avgöra vilka fall som primärt skall anmälas bör, i de fall den behandlande läkaren inte själva har särskild erfarenhet av att diag-

nostisera CJD, en erfaren neurolog konsulteras.

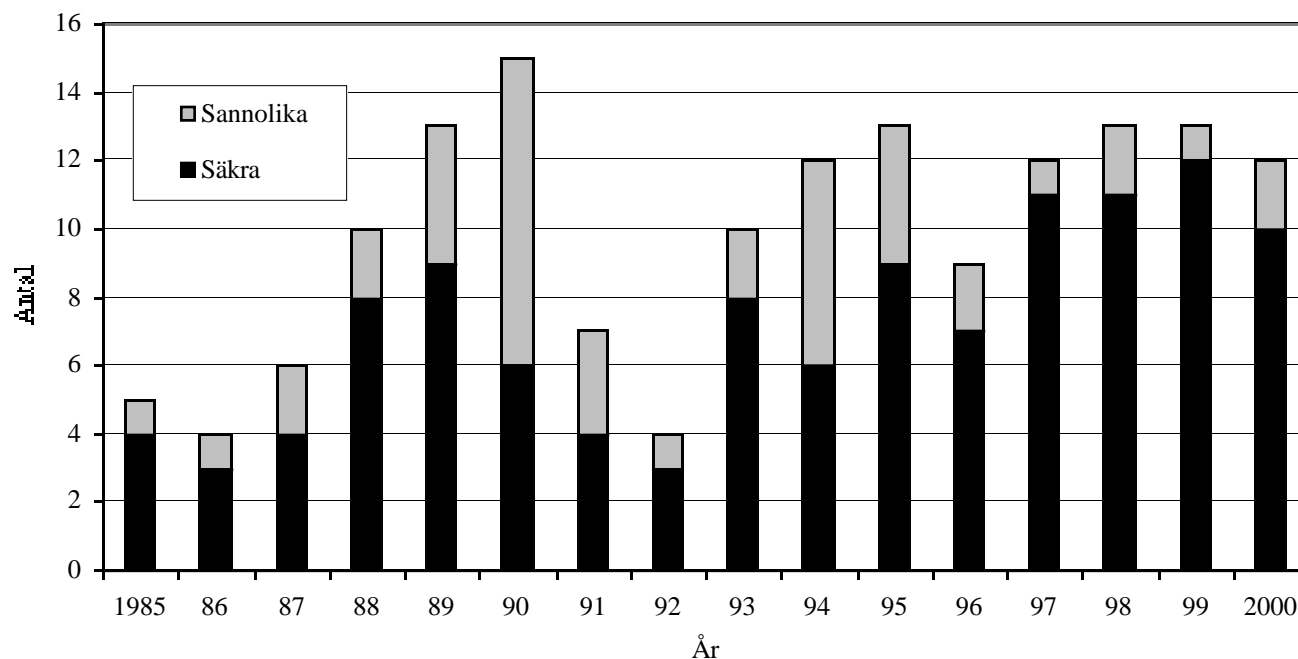
### Anhörigintervju

Som en del i den epidemiologiska utredningen intervjuas anhöriga till misstänkta CJD-fall. Ett tämligen detaljerat frågeformulär används, som täcker frågor om tidigare sjukdomar och sjukdomskontakter (för att spåra eventuella nosokomiala smittvägar), familjehistoria (genetiska faktorer), yrkesanamnes och matvanor. Intervjuformuläret skickas avkodat för en gemensam europeisk sammanställning. Samtliga intervjuer utförs av SMI.

### Referenser

1. Prusiner SB. The prion diseases. *Sci Am* 1995;January:30-7.
2. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996;347:921-5.
3. Grandien M, Wahren B. Genomgång av den aktuella forskningen kring prioner: Fakta talar för att galna ko-sjukan kan överföras till människor. *Läkartidningen* 1998;95:5499-5505.
4. Socialstyrelsens meddelandeblad nr 10/2000. Information och rutiner angående diagnostik och anmälan av misstänkta fall av Creutzfeldt-Jakobs sjukdom. <http://www.sos.se/sos/publ/medblad/mb0010.htm>

5. Studie av Creutzfeldt-Jakobs sjukdom under 1985-96: Inga indikationer på fall av "galna ko-sjukan" i Sverige. *Läkartidningen* 1999;96:626-7.
6. PO Lundberg. Ännu bara början av galna ko-sjukan? Creutzfeldt-jakobs sjukdom och andra prionsjukdomar: nuläget? *Läkartidningen* 2001;98:19-24.



Figur 1. Antalet fall av Creutzfeldt-Jakobs sjukdom i Sverige 1985 – 2000.