

Creutzfeldtova-Jakobova choroba

Creutzfeldt-Jacob disease

Súhrn

Creutzfeldtova-Jakobova choroba (CJch) patrí medzi prionové ochorenia, smrteľné neurodegeneratívne ochorenia, postihujúce tak ľudí, ako aj zvieratá. Sú charakterizované konverziou bunkového prionového proteínu PrP^C na abnormálnu, nerozpustnú a čiastočne proteázorezistentnú izoformu nazývanú scrapie príonový proteín (PrP^{Sc}). Gén pre syntézu celulórneho PrP človeka (PRNP) je lokalizovaný na krátkom ramienku chromozómu 20. Rozlišujeme niekoľko foriem CJch, najčastejšou formou CJch je sporadická Creutzfeldtova-Jakobova choroba (sCJch), ktorá sa vyskytuje asi u 85 % pacientov, zriedkavejšie sa vyskytuje genetická forma (gCJch), ktorá vzniká na základe rôznych typov mutácií (bodové mutácie, inzercie, delécie), pri výskyte u viac ako dvoch členov rodiny sa označuje ako familiárna forma (fCJch). Iatrogénna (iCJch), v súčasnosti označovaná ako náhodne prenesená (accidentally transmitted), vznikla prenosom z človeka na človeka kontaminovanými transplantátmi alebo nástrojmi. Nový variant (vCJch) bol prvýkrát popísaný vo Veľkej Británii v roku 1996 a vznikol s vysokou pravdepodobnosťou prenosom z hovädzieho dobytku pri „chorobe šíalených kráv“ – bovinej spongiformnej encefalopatii (BSE).

Abstract

Creutzfeldt-Jacob disease (CJD) is a prion disease. Prion diseases are fatal neurodegenerative conditions affecting humans and a wide variety of animals. In prion diseases, normal, cellular protein (PrP^C) is converted into insoluble, protease-resistant scrapie prion protein (PrP^{Sc}). PrP is encoded by the prion protein gene (PRNP) localised on the short arm of chromosome 20. There are several forms of CJD, sporadic CJD (sCJD), seen in about 85% of patients, being the most common one. Some cases are genetic (gCJD) that occur as a consequence of various mutations (including point mutations, insertions and deletions); when the mutation is present in more than two members of a family, the disease is called familial (fCJD). Remaining two forms, i.e. iatrogenic CJD (iCJD) and variant CJD (vCJD), are acquired. iCJD (now called accidentally transmitted) is acquired through contaminated transplants and instruments. vCJD is a novel form of human prion disease first reported in the United Kingdom in 1996. It is likely that bovine prions from „mad cows“, affected with bovine spongiform encephalopathy (BSE), were passed to humans through consumption of beef products from affected animals.

Autor deklaruje, že v súvislosti s predmetom štúdie nemá žiadne komerčné zájmy.

The author declares she has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakčná rada potvrdzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc.
Neurologická klinika LF UPJŠ a UN LP Košice
Trieda SNP 1
040 01 Košice
e-mail: zuzana.gdovinova@upjs.sk

Prijato k recenzii: 17. 12. 2012

Prijato do tlače: 11. 3. 2013

Recenzenti

doc. MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.
 MUDr. Eva Mitrová, DrSc.
 MUDr. Robert Rusina, Ph.D.

Kľúčové slová

Creutzfeldtova-Jakobova choroba – prionový proteín – proteín 14-3-3 – elektroencefalografia – magnetická rezonancia – demencia

Key words

Creutzfeldt-Jacob disease – prion protein – 14-3-3 protein – electroencephalography – magnetic resonance imaging – dementia

Ďakujem MUDr. Eve Mitrovej, DrSc., z Národného referenčného centra pre prionové choroby a Ústavu preventívnej a klinickej medicíny SZU, Bratislava, MUDr. Eve Feketeovej, PhD., z Neurologickej kliniky LF UPJŠ a UN LP Košice, RNDr. Viere Habalovej, PhD., z Ústavu biológie LF UPJŠ, MUDr. D. Kozákovéj, MUDr. M. Andrašínovej a MUDr. Z. Lehotskej z Kliniky radiologie a zobrazovacích metód UN LP Košice za spoluprácu a poskytnutie obrazovej dokumentácie.

História

Creutzfeldtova-Jakobova choroba patrí medzi humánne prionové choroby. Prvýkrát bolo ochorenie spomenuté v roku 1920, kedy Hans Gerhard Creutzfeldt popísal prípad 22-ročnej ženy, ktorá zomrela na progresívnu cerebrálnu dysfunkciu. O rok neskôr Alfons Maria Jakob popísal ďalších 5 pacientov. Názov Creutzfeldtova-Jakobova choroba (CJch) vznikol v roku 1922, ale prešiel aj obdobím rôznych synonym [1]. V roku 1968 nositeľ Nobelovej ceny Carleton Daniel Gajdušek úspešne preniesol kuru a Creutzfeldtovu-Jakobovu chorobu človeka na laboratórne zviera, čím sa vytvorila možnosť dôkazu CJch experimentálnym prenosom nákazy [2,3]. Spočiatku sa predpokladalo, že etiologickým agensom ochorenia sú nekonvenčné vírusy, názov prionové ochorenia vznikol po objavení prionu ako pôvodcu ochorenia v r. 1982 Prusinerom, za čo v roku 1997 získal Stanley B. Prusiner Nobelovu cenu za fyziológiu a medicínu [4].

Dnes rozlišujeme niekoľko foriem CJch, najčastejšou formou je sporadická Creutzfeldtova-Jakobova choroba (sCJch), ktorá sa vyskytuje asi u 85 % pacientov, zriedkavejšie sa vyskytuje genetická forma (gCJch), ktorá vzniká na základe rôznych typov mutácií (bodové mutácie, inzercie, delécie), pri výskyte u viac ako 2 členov rodiny sa označuje ako familiárna forma (fCJch). Iatrogénna (iCJch) vznikla prenosom z človeka na človeka kontamino-

vanými transplantátmi alebo nástrojmi. Nový variant (vCJch) bol prvýkrát popísaný vo Veľkej Británii v roku 1996 a vznikol s vysokou pravdepodobnosťou prenosom z hovädzieho dobytku pri „chorobe šíalených kráv“ – bovinnej spongiformnej encefalopatii (BSE).

V roku 1993 zahájila Európska únia spoločný program dohľadu nad výskytom „Creutzfeldt-Jakob disease“ (CJch) – surveillance CJch – EUROJCJch, k pôvodným ôsmym štátom, medzi ktorými bolo aj Slovensko, neskôr pribudli nielen ďalšie štáty Európy, ale aj Austrália, Kanada a USA. Spoločný postup umožnil získať štatisticky hodnotiteľné súbory, údaje o priemernom ročnom výskyte CJch a jej foriem. Slovensko, kde sa povinné hlásenie CJch datuje od roku 1983, charakterizuje unikátny, až 69% podiel genetickej formy s mutáciou E200K (gCJchE200K), s koncentráciou hlavne na Orave, Kysuciach a okolo Rožňavy [5]. Na našom pracovisku boli hospitalizovaní 4 pacienti s mutáciou prionového génu E200K v kodóne 200, dvaja z Košíc a dvaja z Trebišova.

Patofyziológia Prionové ochorenia

Prionové ochorenia sú smrteľné neurodegeneratívne ochorenia postihujúce tak ľudí, ako aj zvieratá. Sú charakterizované konverziou bunkového prionového proteínu PrP^C na abnormálnu, nerozpustnú a čiastočne proteázo-rezistentnú izoformu nazývanú scrapie prionový pro-

teín (PrP^{Sc}). Fyziologický PrP sa nachádza na bunkovej membráne neurónov, ale aj v ďalších tkanivách, jeho presná fyziologická funkcia nie je stále presne objasnená [6]. Gén pre syntézu celulórného PrP človeka (PRNP) je lokalizovaný na krátkom ramienku ľudského chromozómu 20. Skladá sa z dvoch exónov, pričom druhý exón obsahuje kompletný otvorený čítací rámec (ORF). Kóduje polypeptidový reťazec s 253–254 aminokyselinami, zrelý proteín po translačných úpravách pozostáva z 208 aminokyselín o molekulovej hmotnosti 35–36 kDa. Mutácie tohoto génu môžu napomáhať transformácii PrP^C proteínu na jeho patologickú izoformu PrP^{Sc}. Je známych viac ako 25 takýchto mutácií. Pri konverzii normálneho PrP^C na patologickú izoformu PrP^{Sc} sa počet a sekvencia aminokyselín nemení, ale dochádza ku konformačným zmenám. PrP^{Sc} sa naviaže na PrP^C a nie celkom známym spôsobom ho premení na PrP^{Sc}. Dochádza k reťazovej reakcii, pri ktorej sa PrP^{Sc} hromadia v nervových bunkách, tie sa poškodzujú, dochádza k ich vakuolizácii a následnému odumretiu. Priony sa ukladajú aj v mimobunkovom priestore, kde sa zhlukujú do masy a vytvárajú tzv. amyloidové plaky. Všetky funkcie prionu u zdravého človeka nepoznáme, ale podieľa sa na synaptickom prenose vzruchu, antioxidantných procesoch, funkcii biologických hodín a pravdepodobne aj pri ukladaní informácií do pamäti. Rozdiely medzi oboma proteínmi sú v ich sekundárnej štruktúre, a to v pomere α -helixu a β -štruktúry. Molekula PrP^C obsahuje 42 % α -helixu a len 3 % β -štruktúry, kým priestorové usporiadanie PrP^{Sc} predstavuje len 30 % α -helixu, ale až 43 % β -štruktúry, ktorá je odolnejšia voči proteolytickým enzýmom (tab. 1) [7,8]. V dôsledku rovnakej primárnej štruktúry oboch proteínov nerozoznáva imunitný systém PrP^{Sc} ako cudzí, a preto sa proti nemu netvorí imunita.

Pre lepšie pochopenie podrobnejšej klasifikácie prionových ochorení vrátane rozdelenia CJch na 6 subtypov je potrebné vysvetlenie pojmu PrP^{Res}, ktorý zaviedol Gambetti et al [10]. Na základe štiepenia PrP proteinkinázou K vznikajú dva proteíny odlišnej hmotnosti, 21 kDa a 19kDa, označované ako typ 1 a typ 2 PrP^{Res} (PrP^{Res}–PrP rezistentný na proteázu) [11].

Okrem toho sa prionové proteíny rozlišujú aj na základe glykozylácie. Glykozylácia proteínov, tj. pripojenie cukornej

Tab. 1. Rozdiely medzi celulórnym prionovým proteínom (PrP^C) a scrapie prionovým proteínom (PrP^{Sc}), upravené podľa [7].

Vlastnosť	PrP ^C	PrP ^{Sc}
citlivosť k proteázam	vysoká	nízka
disulfidické väzby	áno	áno
molekulová hmotnosť po deglykozylácii	16 kDa [rPrP(90–231)]	16 kDa [PrP 27–30]
glykozylácia	2 A-naviazané cukry	2 N-naviazané cukry
glykoforma	rôzna	rôzna
sekundárna štruktúra	dominuje α -helix	bohatý na β -štruktúru
dostupné epitopy	109–112 138–165 225–231	225–231
fyzikálny stav	monomér	veľké agregáty
lokálna lokalizácia v bunke	povrch bunky	intracelulárne a v medzibunkovom priestore
lokálna lokalizácia v organizme	CNS, srdce, semenníky, obličky, pľúca a iné	CNS, lymfatické orgány, oko

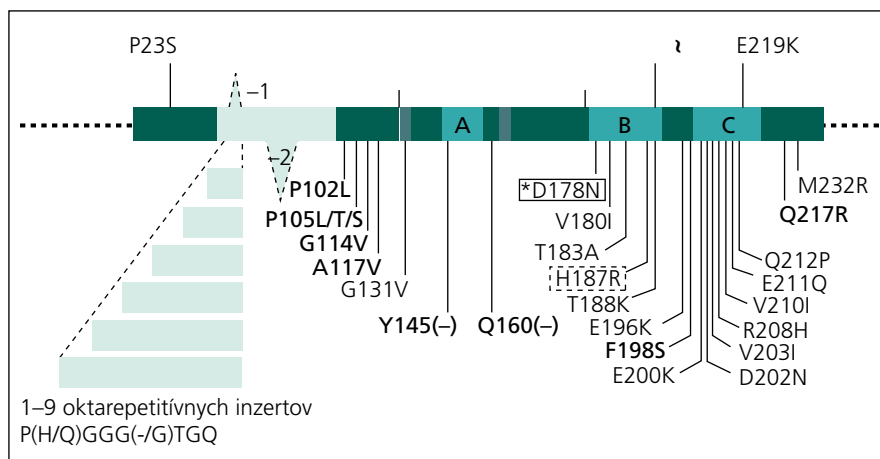
zložky, patrí medzi dôležité postranlačne úpravy proteínov. V prípade PrP sú variabilne glykozylované aminokyseliny Asn180 alebo Asn196, to znamená, že môžu, ale nemusia byť k nim naviazané 1–2 oligosacharidové reťazce. Jedná sa o N väzbové oligosacharidy, ktoré zohrávajú významnú úlohu pri skladaní proteínov. Pomer neglykozylovaných, monoglykozylovaných a diglykozylovaných glykoforiem tak ovplyvňuje výslednú konformáciu a stabilitu PrP [12].

Jednotlivé humánne prionové ochorenia sú charakterizované rozdielnou konformáciou a glykozyláciou PrP^{es}, teda rozdielnou dostupnosťou jednotlivých oblastí prionového proteínového polypeptidového reťazca pre štiepenie proteínázou K. Collinge et al [13] a Telling et al [14] na základe týchto poznatkov dospeli k názoru, že rozdielne konforméry a glykotypy ovplyvňujú fenotypové vlastnosti ľudských prionov.

U väčšiny ľudí s prionovým ochorením je príčina neznáma, u časti pacientov ochorenie vzniká prenosom zo známeho zdroja infekcie a 10–15 % pacientov má genetickú formu ochorenia buď v dôsledku bodovej mutácie, alebo v dôsledku inzercie oktapeptidových opakovaní (OPR) v géne pre prionový proteín (PRNP). Títo majú často pozitívnu rodinnú anamnézu s autozomálne dominantným typom dedičnosti s variabilnou penetráciou. Prionové ochorenia sa vyznačujú rozsiahlou fenotypovou heterogenitou. Tri najčastejšie formy sú: Creutzfeldtova-Jakobova choroba (CJch), fatálna familiárna insomniá (FFI) a Gerstmannov-Sträusslerov-Scheinkerov (GSS) syndróm [9].

Creutzfeldtova-Jakobova choroba (CJch)

Incidenca CJch je 1–2 pacienti na 1 000 000 obyvateľov ročne, najčastejšou formou CJch je sporadická Creutzfeldtova-Jakobova choroba (sCJch), ktorá sa vyskytuje asi u 85 % pacientov [15], zriedkavejšie sa vyskytuje genetická forma (gCJch). Genetická forma vzniká v dôsledku celého radu mutácií (bodové mutácie, inzercie, delécie) v géne pre prionový proteín (PRNP) (obr. 1) [16]. Zvyšok tvoria získané formy – iatrogénna CJch (iCJch) a nový variant (vCJch) [17]. Iatrogénna vznikla z kontaminovaných rastrových hormónov od kadáverov, z dura mater, časť bola prenesená neurochirurgickými nástrojmi, EEG elektródami pri stereotaktických vyšetreniach a transplantáciou rohovky [17]. Nový variant vznikol veľmi pravdepodobne prenosom z hovädzieho dobytku pri „chorobe šialených kráľ“ – bovinnej spongiformnej encefalopatii (BSE). Vzťah vCJch k BSE určila typizácia kmeňa prionov a experimentálny prenos na transgennu aj konvenčnú myš [18].



Obr. 1. Schéma génu pre prionový proteín (PRNP) a mutácie. Schematická reprezentácia génu PRNP s najvýznamnejšími polymorfizmami a mutáciami. Všetky mutácie sú asociované s CJch okrem tých, ktoré sú znázornené **boldom** (GSS – Gerstmannov-Sträusslerov-Scheinkerov syndróm), **plným rámčekom** (FFI – fatálna familiárna insomniá alebo CJch, v závislosti od genotypu v kodóne 129) a **bodkovým rámčekom** (fenotyp CJch s variabilnou patológiou).

Upravené podľa [16].

gickými nástrojmi, EEG elektródami pri stereotaktických vyšetreniach a transplantáciou rohovky [17]. Nový variant vznikol veľmi pravdepodobne prenosom z hovädzieho dobytku pri „chorobe šialených kráľ“ – bovinnej spongiformnej encefalopatii (BSE). Vzťah vCJch k BSE určila typizácia kmeňa prionov a experimentálny prenos na transgennu aj konvenčnú myš [18].

Sporadická Creutzfeldtova-Jakobova choroba

Epidemiológia

Incidenca sCJch je 1–2 pacienti/1 mil. obyvateľov. Nie je rozdiel vo výskyte medzi pohlaviami, priemerný vek začiatku ochorenia je okolo 65 rokov. V minulosti sa za rizikový faktor sCJch považovala konzumácia mozgu a očí oviec postihnutých klusavkou (scrapie), avšak výskyt ochorenia celosvetovo, aj v oblastiach, kde sa scrapie nevyskytuje alebo má len veľmi nízku incidenciu, svedčí proti tejto teórii. Nedávne objavenie sa atypických foriem scrapie a bovinnej spongiformnej encefalopatie (BSE) obnovili úvahy o medzidruhovom prenose (cross-species transmission) na ľudí. Tieto úvahy posilnili aj výsledky experimentálneho transgénneho prenosu L-typu BSE (BASE) humánnym PRNP na primáty [19] a na myši [20,21]. Ďalším zvažovaným rizikovým faktorom bola predchádzajúca operácia pacienta

kontaminovanými nástrojmi, avšak podľa veľkej štúdie realizovanej vo Veľkej Británii je málo pravdepodobné, aby veľká časť sCJch bola zapríčinená operáciou [22].

Genetika

Kodón 129 PRNP génu obsahuje polymorfizmus (ATG/GTG), ktorý kóduje metionín (M) alebo valín (V). Samotný polymorfizmus nie je patogenetický, ale homozygotná varianta MM zvyšuje riziko sCJch (približne 72 % pre MM, 17 % pre VV) [21], kým heterozygotný genotyp má akoby protektívny charakter. Jeho frekvencia u sCJch je nižšia (17 %) ako v bežnej populácii (51 %). Genotyp v kodóne 129 spolu s typom 1 alebo 2 PrP^{es} majú výrazný vplyv aj na klinickopatologický fenotyp [23].

Diagnostika

Diagnostika sCJch je založená na klinickom obraze, priebehu ochorenia a výsledkoch pomocných vyšetrení – EEG, stanovenie proteínu 14-3-3 v likvore a vyšetrenie mozgu magnetickou rezonanciou (FLAIR MR a DWI MR). Pre definitívnu diagnózu je potrebné potvrdenie neuropatologicky/imunocytochemicky. WHO boli v roku 1998 v Ženeve stanovené odporúčenia pre diagnostiku sCJch, v roku 2003 bol vypracovaný Manuál WHO pre diagnostiku sCJch (dostupný na <http://whqlibdoc.who.int/publica->

Tab. 2. Diagnostické kritériá pre sporadickú CJch – definitívna, pravdepodobná, možná podľa WHO [24,25] a MR-CJch konsorcia [26].

Diagnostické kritériá pre sporadickú CJch

1. Definitívna

- potvrdená neuropatologicky
- a/alebo imunocytochemicky
- a/alebo Western blot dôkaz proteázo-rezistentného PrP
- prítomnosť scrapie typických fibríl

2. Pravdepodobná

Rýchlo progredujúca demencia a aspoň dva z nasledujúcich štyroch klinických príznakov:

- i) myoklonus
- ii) zrakové alebo mozočkové príznaky
- iii) pyramídové alebo extrapyramídové príznaky
- iv) akinetický mutizmus

a pozitívny nález aspoň jedného z nasledujúcich vyšetrení:

- a) typické EEG (PSWCs) počas ochorenia, akéhokoľvek trvania a/alebo
 - b) pozitívny proteín 14-3-3 v likvore u pacienta s trvaním ochorenia < 2 roky
 - c) hyperintenzívny signál v nucleus caudatus a/alebo putamen pri vyšetrení magneticou rezonanciou pri DWI alebo FLAIR zobrazení
- a rutinné vyšetrenia nepodporujú alternatívnu diagnózu

3. Možná

Progresívna demencia a aspoň dva z nasledujúcich štyroch klinických príznakov:

- i) myoklonus
- ii) zrakové alebo mozočkové príznaky
- iii) pyramídové alebo extrapyramídové príznaky
- iv) akinetický mutizmus

a chýbanie pozitívneho nálezu pri troch vyšetreniach ktoré by klasifikovali pacienta ako „pravdepodobná CJch“ (testy a–c vyššie)

a trvanie ochorenia menej ako dva roky

a rutinné vyšetrenia nepodporujú alternatívnu diagnózu

tions/2003/9241545887.pdf) a tieto dokumenty boli neskôr MR-CJch konzorciom doplnené o nálezy pri magnetickej rezonancii mozgu a v auguste 2010 boli centrom pre kontrolu a prevenciu ochorení (<http://www.cdc.gov>) publikované aktuálne platné kritériá (tab. 2) [24–26].

Klinický obraz

K hlavným klinickým príznakom sCJch patria kognitívny deficit, ataxia, zrakové poruchy, ktoré sú prítomné buď samostatne, alebo v kombinácii. U niektorých pacientov je prítomný myoklonus, je častejší v neskorých štádiách ochorenia, ale je zriedkavý. Postupne sa pridružuje mnohohočetné postihnutie CNS s globálnou kognitívnou dysfunkciou, ataxiou, rigiditou, inkontinenciou, postupnou stratou nezávislosti a pripútaním na lôžko. V terminálnom štádiu sa často pridružuje dysfágia, ktorá býva príčinou aspiračnej pne-

umónie ako príčiny smrti. Priemerné trvanie ochorenia je 4,5–7,4 mesiaca. Aj v dĺžke prežívania je rozdiel medzi pacientami. Asi 10 % prežíva viac ako rok, 5 % viac ako 2 roky [24,27]. Najkratšie popísané prežívanie bolo 2 týždne.

Subtypy sporadickej Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby

Rozlišujeme 6 subtypov sporadickej CJch. Na molekulárnej úrovni korelujú s genotypom v kodóne 129 (MM, MV, VV) a s fyzikálnochemickými vlastnosťami PrP^{res} (typ 1 alebo typ 2). Niekedy sa môžu vyskytovať 2 subtypy súčasne.

Najčastejší typ sCJch, ktorý sa v čistej forme (MM1) vyskytuje asi v 40 % a v zmiešanej forme (MM1 + MV1) asi v 70 %, je u homozygotov alebo heterozygotov pre metionín v kodóne 129, ktorí majú PrP^{res} typ 1, teda MM1 a MV1 [27–29], ďalej sú to subtypy VV2, MV2, MM2

a VV1. Typické klinické príznaky a nálezy pomocných vyšetrení sa v jednotlivých prácach mierne odlišujú, čo môže byť dané aj malým počtom pacientov v jednotlivých súboroch. Najtypickejšie nálezy na základe spracovania viacerých štúdií sú uvedené v tab. 3 [10,13,26,27,30,31]. Cieľom uvedenia klinického obrazu jednotlivých subtypov sCJch je poukázať na možný rozdielny priebeh ochorenia u jednotlivých pacientov. Z každodennej klinickej praxe máme skúsenosť, že pri menej typickom priebehu sa na ochorenie nemyslí ani v pokročilejších štádiách.

Viacere štúdie ukázali, že u jedného pacienta sa môžu vyskytovať PrP^{res} typ 1 a PrP^{res} typ 2 samostatne aj súčasne. Súčasny výskyt modifikuje vyššie popísané klinické obrazy [32].

Z praktického hľadiska a pre rýchlejšiu orientáciu Puoti G et al [31] uvádzajú rozdelenie prionových ochorení na 3 hlavné skupiny, z ktorých sa sporadickej CJch týkajú: kognitívne subtypy: sCJch MM1 a sCJch MV1, sCJch MM2 a sCJch VV1 a subtypy s dominujúcou ataxiou: sCJch VV2 a sCJch MV2. Tretím subtypom sú sporadické prionové ochorenia s non-CJch fenotypmi, kam zaraďujú sporadickú fatálnu insomniu a prionopatiu s variabilnou senzitivitou na štiepenie proteázou – Variably Protease-Sensitive Prionopathy (VPSPr).

Kognitívne subtypy

V tejto skupine sú najčastejšie subtypy sCJch MM1 a sCJch MV1, ktoré spolu predstavujú 55–70 % sporadických prionových ochorení [27,33]. Ochorenie začína najčastejšie vo veku 50–70 rokov rýchle progredujúcim kognitívnym deficitom, zmätenosťou, príležitostne môžu byť sprevádzané kortikálnou zrakovou poruchou, ataxiou a spontánnym alebo provokovaným myoklonom. Neurologickým príznakom často predchádzajú mierne psychické príznaky ako únava, úzkosť, zmeny nálady a poruchy koncentrácie. Zriedkavo sa môžu v úvode ochorenia vyskytovať extrapyramídové alebo mozočkové príznaky, ale neurologické vyšetrenie môže byť v úvode ochorenia aj negatívne, neurologické príznaky môžu byť aj unilaterálne. Progresia ochorenia je rýchla, niekedy v priebehu niekoľkých dní, čo spolu s klinickým obrazom pomerne rýchlo vzbudzuje podozrenie na prionové ochorenie a vedie k realizácii MR mozgu, vyše-

Tab. 3. Najtypickejšie klinické, EEG, likvorové a MR nálezy u jednotlivých subtypov sporadickej Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby (sCJch) na základe spracovania viacerých štúdií [10,13,26,27,30,31].

Subtyp sCJch	Výskyt v %	Typ	Klinické príznaky	Začiatok ochorenia (vek v rokoch)	Trvanie ochorenia (mesiace)	EEG	Proteín 14-3-3	MR mozgu
MM1 MV1	spolu 50–70	K	rýchlo progredujúca demencia ataxia kortikálna porucha zraku myoklonus	50–70	4	už v prvých 3 mesiacoch PSWCs	menej častý	minimálne postihnutie, zmeny v thalame
VV2	15	A	ataxia demencia vzniká neskôr myoklonus – neskôr, u 1/3 chýba	približne 60	7	väčšina nemá typické zmeny	+	hyperintenzívny signál v BG a thalame
MV2	8	A	ataxia dominuje demencia býva už v úvode	približne 59	18	nebývajú typické zmeny	najmenej častý	hyperintenzívny signál v BG a thalame
MM2	2-8	K	• kortikálny typ – dominuje kognitívny deficit (často amnestická afázia, apraxia) chýbajú – cerebellárne príznaky alebo sú mierne, myoklonus a poruchy zraku • thalamický typ – insomnie, agitovanosť, zrakové halucinácie	približne 65	14–17	• nebývajú typické zmeny • niektorí autori – sú asi u 1/2 pacientov	asi u 1/2	pozitívne MR od začiatku
VV1	1	K	demencia vzniká skoro, dominuje	približne 39	15	chýbajú typické zmeny	+	• hyperintenzívny signál v BG a thalame • niektorí autori – v BG nie

MM1, MV1, VV2, MV2, MM2, VV1 – fenotypy podľa zastúpenia metionínu (M), valínu (V) a typu 1 a 2 PrPres, K – kognitívny typ, A – typ s prevahou ataxie, FFI – familiálna fatálna insomnie, PSWCs – Periodic Sharp-Waves Complexes (periodické komplexy ostrých vln), MR – magnetická rezonancia, BG – bazálne gangliá

trenia likvoru a EEG a spolu s týmito vyšetreniami k stanoveniu diagnózy sCJch. V priebehu niekoľkých týždňov dochádza k rozvoju závažných pyramídových a extrapyramídových príznakov, poruche vedomia a k úmrtiu v priebehu približne 4 mesiacov od začiatku ochorenia.

Subtypy sCJch MM2 a sCJch VV1 sú zriedkavejšie (2–10 %), je ich ťažšie rozlíšiť na základe klinického obrazu, u oboch dominuje kognitívny deficit a pacienti môžu byť niekoľko mesiacov monosymptomatickí [27,33]. U sCJch MM2 môže dominovať amnestická afázia a apraxia [31]. Aj keď celkový priebeh býva dlhší (okolo 14 mesiacov), kognitívny deficit progreduje rýchlo a v priebehu 5 mesiacov sa vyvíja ťažká demencia [31]. U väčšiny pacientov je už v tomto počia-

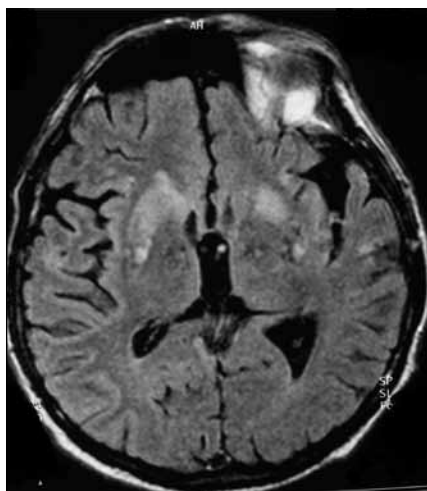
točnom štádiu pozitívne MR mozgu, kým proteín 14-3-3 v likvore (proteín, k uvoľňovaniu ktorého dochádza v dôsledku deštrukcie nervového tkaniva) a tau proteín sú prítomné v likvore len u približne polovice pacientov a periodické komplexy ostrých vln v EEG sú prítomné len u menej ako polovice pacientov so stredným postihnutím alebo v pokročilom štádiu. Ostatné neurologické príznaky sa pridružujú až po viac ako 5 mesiacoch.

U sCJch VV1 progreduje kognitívny deficit pomalšie, dominujú hlavne zmeny osobnosti. Hypertonia, ataxia a myoklonus sa vyvíjajú až po viac ako 7 mesiacoch. Typickým príznakom sCJch VV1 je relatívne nízky vek začiatku ochorenia, okolo 41 rokov veku, čo spolu s poruchami správania a pomalšou progresiou môže viesť

k zámene s novým variantom CJch. V diferenciálnej diagnóze má význam MR mozgu s nálezom hyperintenzity mozgovej kôry alebo bazálnych ganglií alebo v oboch oblastiach, kým u vCJch je už vo včasných štádiách obojstranne prítomný príznak pulvinar thalami [27,34,35]. Pri sCJch je skoro u všetkých pacientov prítomný proteín 14-3-3 v likvore, kým u vCJch len asi u 50% pacientov a rozdiel je aj v genotypu, všetci doteraz diagnostikovaní pacienti s vCJch boli v kodóne 129 homozygoti pre metionín. Zásadným rozdielom je dôkaz PrPSC v tkanive z biopsie tonzil u pacientov s vCJch [36].

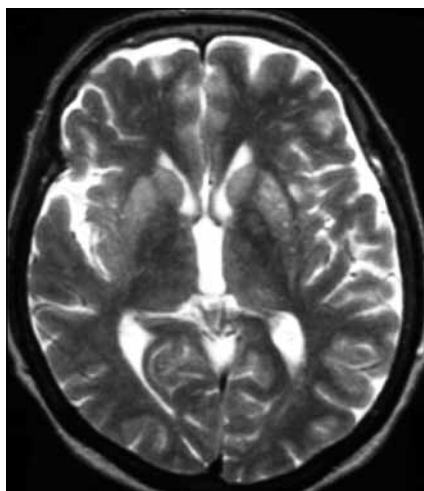
Subtypy s príznakmi ataxie

Prevalencia týchto subtypov je nižšia, dominujú sCJch VV2 a sCJch MV2, pred-



Obr. 2. MR mozgu. Patologicky zmenený (zvýšený) signál v oblasti bazálnych ganglií, predovšetkým v putamen (T2-FLAIR váženie). Pacient s genetickou formou CJCh s mutáciou prionového génu E200K v kodóne 200, polymorfizmus prionového génu v kodóne 129 je Met/Met.

Publikované so súhlasom Kliniky radiológie a zobrazovacích metód UN LP Košice.



Obr. 3. MR mozgu. Zvýšenie intenzity signálu v oblasti bazálnych ganglií, predovšetkým putamen (T2-váženie obraz). Pacientka s genetickou formou CJCh s mutáciou prionového génu E200K v kodóne 200, polymorfizmus prionového génu v kodóne 129 je Met/Met.

Publikované so súhlasom Kliniky radiológie a zobrazovacích metód UN LP Košice.

stavujú asi 1/3 pacientov so sCJCh. Je pre nich, ako už názov hovorí, typický výskyt ataxie, ale bežne je prítomný aj kognitívny deficit, hlavne u sCJCh MV2 [27,37]. Ataxia a kognitívny deficit môžu byť niekoľko mesiacov jedinými príznakmi ochorenia, až neskôr sa objavujú extrapyramídové príznaky a myoklonus. Ako prvé príznaky sú často prítomné zmeny nálady, závrativosť, poruchy rovnováhy. Práve pre tieto rôznorodé príznaky, neskoré objavenie sa myoklonu a zriedkavo pozitívny EEG náález sú príčinou problematickej diagnostiky sCJCh u týchto pacientov [24,37]. U oboch subtypov je vysoko senzitivne vyšetrenie proteínu 14-3-3 a tau proteínu v likvore [37] a MR mozgu s nálezom hyperintenzity v oblasti bazálnych ganglií a thalamu (čím sa líšia od sCJCh MM1, kde je thalamus postihnutý minimálne alebo vôbec) [38].

Zobrazovacie vyšetrenia

CT vyšetrenie u sCJCh nie je priekazné, asi u 60–80 % pacientov je v norme, najčastejšou abnormitou je atrofia mozgovej kôry, aj to len u pacientov s dlhším trvaním ochorenia.

Z hľadiska diagnostiky má najväčší význam MR, najvyššiu senzitivitu a špeci-

ficitu má DWI MR, ktoré skoro nahradilo FLAIR sekvenciu, v praxi sa väčšinou stále realizujú obidve vyšetrenia [26,33]. MRI-CJCh konzorcium vypracovalo návrh na MR kritériá pre diagnostiku sCJCh a po ich zapracovaní návrh na nové kritériá pre sCJCh [26,33].

MR kritériá pre diagnostiku sCJCh:

Zvýšená intenzita signálu v/vo:

- viac ako troch kôrových oblastiach mozgu,
- hipokampe,
- v ktoromkoľvek z bazálnych ganglií,
- v ktoromkoľvek jadre thalamu,
- v cerebele.

Zapracované nové kritériá do odporúčaní WHO sú uvedené v tab. 2 (v časti Diagnostika). I keď MR kritériá uvádzajú hyperintenzitu v ktoromkoľvek z bazálnych ganglií, typickým nálezom sú hyperintenzity v oblasti putamen a nucleus caudatus (obr. 2, 3 a tab. 2). Hyperintenzity v kôre sú hlavne frontálne (obr. 4) a inzulárne. U malého percenta pacientov môže byť MR náález mozgu aj falošne pozitívny. 50 % falošne pozitívnych nálezov je u pacientov so zápalovými ochoreniami (encefalitidy, SREAT – Steroid-Responsive Encephalopathy Associated with autoimmune

Thyroiditis) [39,40], potom u pacientov s Alzheimerovou chorobou a demenciou s Lewyho telieskami [41].

Rozdiely v MR nálezoch u jednotlivých subtypov sCJCh boli popísané v časti o ich klinickom obraze.

Laboratórne testy

Likvor

Bežné laboratórne testy a vyšetrenie likvoru sú väčšinou normálne. Pre sCJCh je typické zvýšenie proteínu 14-3-3 v likvore (v SR sa stanovuje v Národnom referenčnom centre pre prionové choroby, SZU Bratislava a v ČR v Národnej referenčnej laboratoři lidských prionových ochorení při Oddělení patologie a molekulární medicíny TN v Prahe). K jeho uvoľňovaniu dochádza v dôsledku deštrukcie nervového tkaniva, teda nielen u CJCh, ale aj pri krvácaní do mozgu, mozgovom infarkte, tumoroch mozgu, zápalových ochoreniach CNS a inom poškodení nervového tkaniva. Dôkaz proteínu 14-3-3 v likvore teda nie je špecifický pre CJCh, o jeho význame pre diagnostiku CJCh sa vedú rozsiahle diskusie [42,43]. Senzitivita a špecificita tohto vyšetrenia sa udáva v oboch prípadoch 93 %, tento test je súčasťou protokolu pre stanovenie pravdepodobnej diagnózy sCJCh. U rýchle progredujúcich neurodegeneratívnych demencií je prítomnosť β -podjednotky proteínu 14-3-3 v likvore považovaná za jeden z hlavných paraklinických diagnostických markerov sCJCh [44]. Porovnateľnú presnosť má aj zvýšená hladina tau proteínu (celkového aj fosforylovaného), tento test je niekedy citlivejší ako prítomnosť proteínu 14-3-3 [45], ale v súčasnosti nie je súčasťou platných diagnostických kritérií [44,46]. Gmitterová et al [47] a Chohan et al [48] udávajú senzitivitu a špecificitu 85–97 % a 84–97 %. Mitrová [45] porovnávala senzitivitu stanovenia proteínu 14-3-3 a tau-proteínu u genetikých foriem prionových ochorení a zistila podstatne vyššiu senzitivitu u gCJCh (78 %, resp. 82 %) voči FFI (9 %, resp. 0 %) a GSS (0 %, resp. 50 %). Senzitivitu stanovenia proteínu 14-3-3 a tau proteínu v likvore zvyšuje stanovenie proteínu S100b a neurón špecifickej enolázy (NSE) [49]. Niektorí autori uvádzajú, že pri negatívnom výsledku vyšetrenia likvoru by sa mal test opakovať s odstupom 2–3 týždňov [31]. Proteín 14-3-3 je najčastejšie prítomný v likvore u subtypov VV1 a VV2

sCJch, asi u 1/2 MM2 sCJch [31], u subtypu MV2 a hlavne MM2 býva prítomný menej často (tab. 3) [26,33].

Atarashi et al publikovali zavedenie nového testu v diagnostike CJch – „real-time quaking-induced conversion“ – ktorý je založený na rýchlom dôkaze minútového množstva PrP^{Sc} in vitro konverziou rekombinantného PrP^C pôsobiaceho ako substrát. Senzitivita testu bola vyššia ako 83–87 % a špecifita bola 100 %, avšak bolo vyšetrených len málo pacientov, preto tieto výsledky potrebujú ešte ďalšie overenie [50].

Elektroencefalografia – EEG

Typickým EEG nálezom u pacientov s CJch je prítomnosť periodických komplexov ostrých vln (PSWCs), ktoré musia spĺňať nasledovné kritériá [51]:

- prísne periodické cerebrálne potenciály, väčšina s trvaním medzi 100 a 600 ms a s intervalom medzi komplexami medzi 500 a 2 000 ms,
- sú akceptované aj generalizované a lateralizované komplexy,
- najmenej 5 repetitívnych intervalov s rozdielom v trvaní menej ako 500 ms vylučuje semiperiodickú aktivitu.

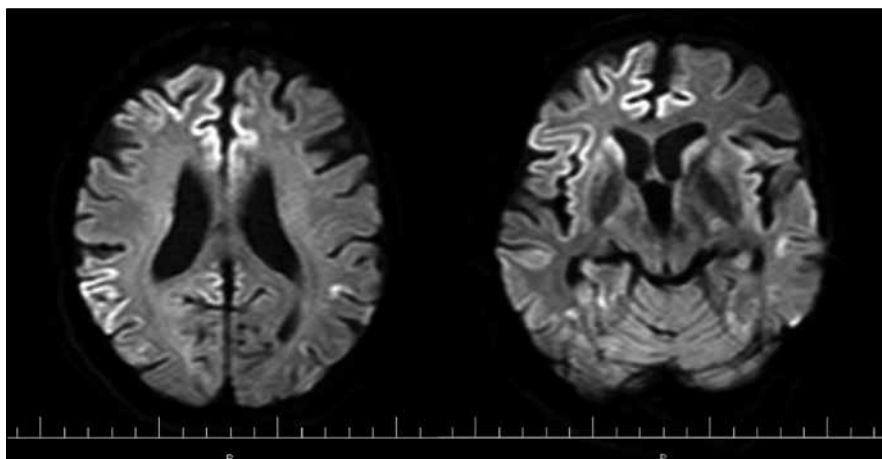
Tvar komplexov je bi- alebo trifázický (obr. 5) [33] (EEG záznam s prítomnosťou periodických trifázických vln z archívu Neurologickej kliniky). Niektorí autori uvádzajú, že PSWCs sú typické pre neskoršie štádia ochorenia, v skorších štádiách je typická prítomnosť pomalých vln difúzne a frontálne prítomnosť rytmickej delta aktivity [31]. Veľká prospektívna analýza však potvrdila typický EEG nálež len u 144 z 219 patologicky potvrdených diagnóz sCJch [46].

Ak sa trvanie ochorenia rozdelí na tretiny, prítomnosť typických PSWCs komplexov bola signifikantne nižšia v prvej tretine ochorenia ako v poslednej [33]. To však neplatí, ak sa zohľadní rozdelenie sCJch na jednotlivé subtypy. Typické EEG zmeny sú prítomné u subtypov s prevažne kortikálnym postihnutím, teda MM1 a MV1 [46].

Definitívnym potvrdením diagnózy je neuropatologické vyšetrenie.

Neuropatologické vyšetrenie

Definitívna diagnóza ľudských prionových ochorení je založená na neurohistologickom vyšetrení mozgového tkaniva doplnenom imunohistochemickými me-



Obr. 4. MR mozgu.

Obr. 4a) Reštrikcia difúzie pozdĺž kôry frontoparietálne.

Obr. 4b) Reštrikcia difúzie pozdĺž kôry frontotemporálne a v oblasti bazálnych ganglií s akcentáciou vpravo (DWI-TRA). Pacient s genetickou formou CJch s mutáciou prionového génu E200K v kodóne 200, polymorfizmus prionového génu v kodóne 129 je Met/Val.

Publikované so súhlasom Kliniky radiológie a zobrazovacích metód UN LP Košice.

tódami, ktoré sa robia niekoľkými typmi protilátok a metódou westernblot, ktoré overujú prítomnosť patologicky zmeneného prionového proteínu v tkanive. V prípade familiárnych foriem sa sekvenuje gén PRNP a hľadá sa kauzálna patogénna variácia [18].

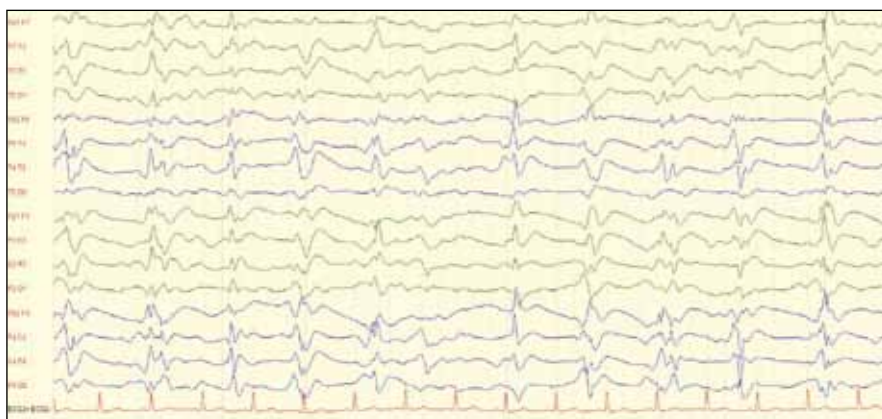
Podľa WHO sú podporným kritériom pre stanovenie diagnózy CJch (sporadickej, iatrogénnej alebo familiárnej formy) [24,25]:

- spongiformné zmeny v mozgovej a/alebo mozočkovej kôre a/alebo subkortikálnej sivej hmote a/alebo,

- encefalopatia s imunopozitívou patologického PrP (difúzne synaptické zmeny a/alebo zmeny roztrúsené perivakuolárne a/alebo zmeny typu plakov.

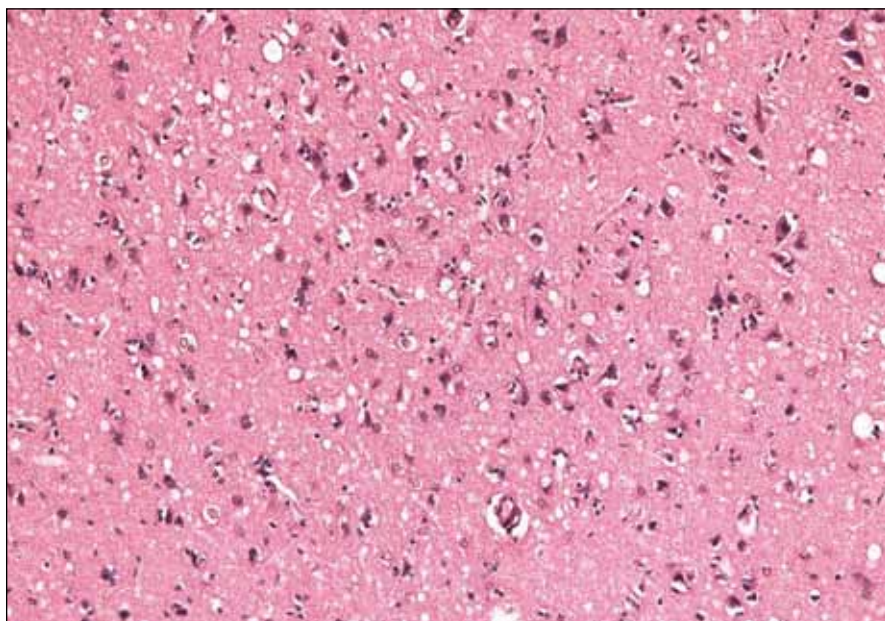
Makroskopické zmeny

Makroskopické zmeny nie sú výrazné, najčastejšie býva atrofia, ktorá môže byť difúzna alebo viac lokalizovaná, hlavne v okcipitálnej, striatálnej a thalamickej oblasti a v cerebele [52]. Na rozdiel od Alzheimerovej choroby je oblasť hipokampu vcelku dobre zachovaná aj u pacientov so závažnou atrofiou.



Obr. 5. EEG záznam (10 s, amplitúda 75 nV/cm) s prítomnosťou periodických trifázických vln u 49-ročnej pacientky s potvrdenou genetickou formou CJch (mutácia E200K s polymorfizmom prionového génu v kodóne 129 Metionín/Metionín, pozitivita proteínu 14-3-3 v likvore).

Zdroj: Archív Neurologickej kliniky LF UPJŠ a UN LP Košice.



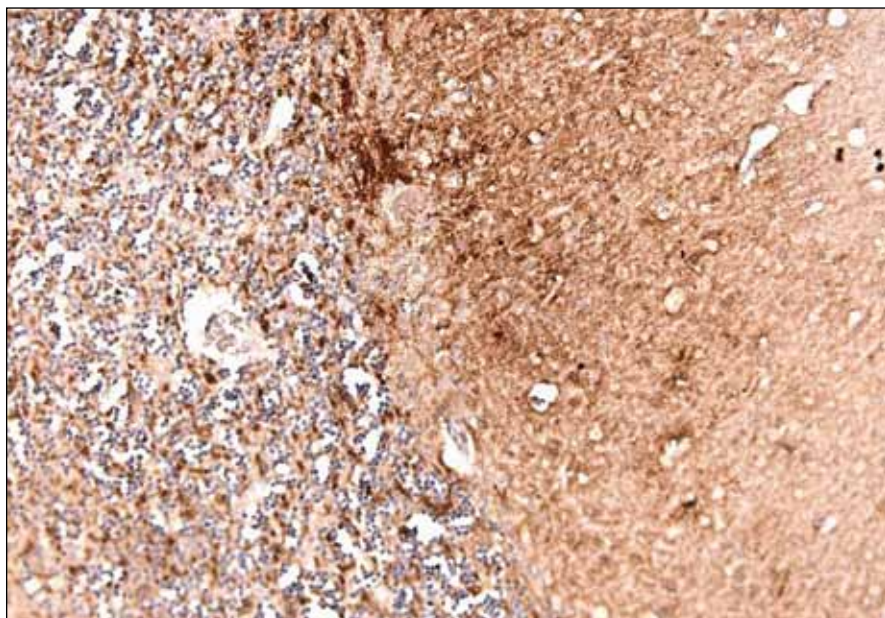
Obr. 6. Histopatologický nálezný pacienta s genetickou formou Cjch s mutáciou prionového genu E200K na kodóne 200, polymorfizmus prionového genu na kodóne 129 je Met/Met. Difúzne spongiózne zmeny, úbytok neurónov, miestami len úzke, prstencovité zvyšky ich cytoplazmy na okraji vakuol, (H&E, 200x).

Zapožičané z Národného referenčného centra pre prionové choroby, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava.

Histopatológia

Pre diagnózu Cjch sú z histopatologického hľadiska najtypickejšie spongi-

formné zmeny, numerická strata neurónov a glióza postihujúca tak astrocyty, ako aj mikroglia (obr. 6, 7) [16,32]. Pre



Obr. 7. Histopatologický nálezný pacienta s genetickou formou Cjch s mutáciou prionového genu E200K na kodóne 200, polymorfizmus prionového genu na kodóne 129 je Met/Met. Hypertrofia a proliferácia astrocytov, cortex cerebri (dvojice astrocytov krátko po rozdelení) (Cajal, 200x).

Zapožičané z Národného referenčného centra pre prionové choroby, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava.

potvrdenie diagnózy je potrebné vyšetrovanie vzoriek z viacerých oblastí mozgu (frontálneho, temporálneho a okcipitálneho laloka), bazálnych ganglií a cerebela. Dostatočné môže byť aj vyšetrovanie jedného bločku tkaniva s typickými histologickými zmenami a/alebo jednoznačnou imunopozitivitou patologického PrP, ale len pre stanovenie Cjch a nie podtypu ochorenia.

Kým strata neurónov alebo glióza sú časté aj u iných ochorení CNS, spongiózne zmeny sú relatívne špecifické pre Cjch [32]. Bývajú prítomné v oblasti mozgovej kôry, v subkortikálnej sivej hmote a v mozočku. Vždy sú prítomné v hlavne nucleus caudatus. Zriedkavo bývajú v oblasti mozgového kmeňa a v mieche, aj keď akumulácia patologického PrP môže byť aj v týchto oblastiach [32].

Rozhodujúcu úlohu pri stanovení diagnózy má imunohistochemické vyšetrovanie, ktoré využíva rôzne typy protilátok na dôkaz patogénnych prionov v tkanive (obr. 8). Súčasne je biochemicky typizovaný subtyp prionového proteínu metódou Western blot [18,53,54].

Histopatologické a imunohistochemické vyšetrovanie sa robí prevažne z materiálu získaného z autopsie. Biopsia mozgu sa robí zriedkavo, predovšetkým u pacientov, kde v diferenciálnej diagnostike prichádza do úvahy liečiteľná diagnóza. Otázka biopsie mozgu bude bližšie diskutovaná v časti diferenciálna diagnostika Cjch, pretože úzko súvisí práve s touto problematikou.

Genetická forma Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby

Ako genetická forma Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby sa označuje prionové ochorenie podmienené mutáciou v gene pre PRNP, ktoré má klinické a histopatologické znaky spadajúce do spektra Cjch. Ak sú v rodine viacerí postihnutí jedinci, hovoríme o familiárnej forme. Genetická forma tvorí 10–15 % ľudských prionových ochorení, ku krajinám s podstatne vyšším výskytom patrí Slovensko. Je známych najmenej 20 odlišných mutácií, ktoré sú všetky prenášané ako autozomálne dominantné a zahŕňajú bodové mutácie (napr. Asp178Asn s normálnym variantom Val129, mutácie Val180Ile, Thr183Ala, Glu196Lys, Glu200Lys, Val203Ile, Arg208His, Val210Ile, Glu211Gln, Met232Arg), delečné alebo inzerčné mutá-

cie [55]. Delečné alebo inzerčné mutácie sú lokalizované medzi kodónom 51 a 91. Normálne PRNP alely sú tvorené jedným nonapeptidom a 4 opakujúcimi sa oktapeptidovými sekvenciami, pričom každá pozostáva z nasledovných aminokyselín: Pro-(His/Gln)-Gly-Gly-Gly-(-/Trp)-Gly-Gln. U pacientov s CJch bola identifikovaná inzercia ďalších jeden až deväť oktapeptidov. Inzercia štyroch oktapeptidov nebola doposiaľ asociovaná s prionovým ochorením. Sporadický výskyt jednej oktapeptidovej delécie je považovaný za normálny polymorfizmus, delécia 2 oktapeptidov je patologická [16,55].

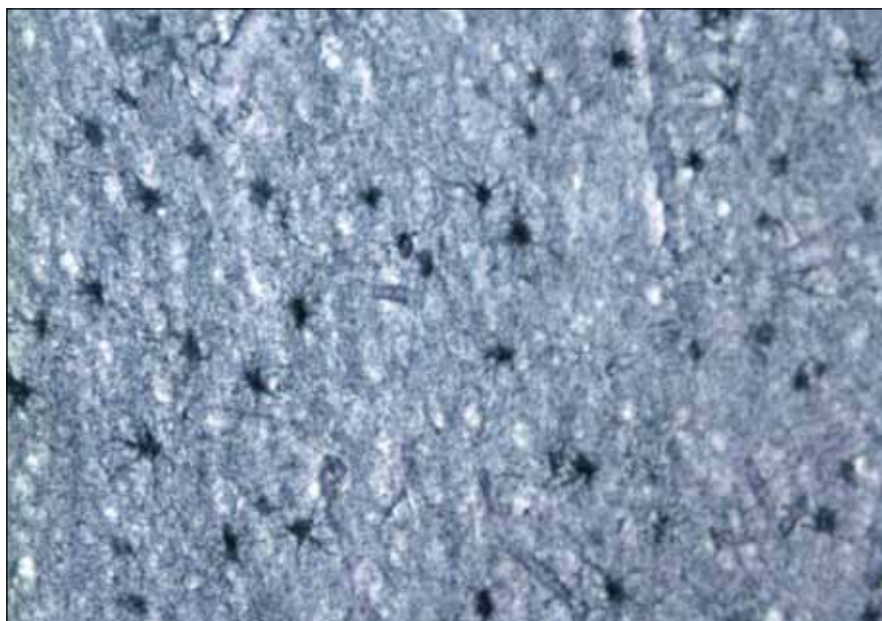
Genetická forma CJch zodpovedá klinickým obrazom, histopatologickými zmenami, začiatkom a trvaním ochorenia a EEG zmenami jednotlivým fenotypom sporadickej CJch, i keď pre niektoré mutácie je typický skorší začiatok a dlhšie trvanie ochorenia a existujú aj určité rozdiely v histopatologickom obraze. U genetických foriem s dlhšími inzerčnými mutáciami sú spongiformné zmeny minimálne alebo chýbajú a non-amyloidové plaky tvorené patologickým PrP sú zriedkavé, kuru plaky boli popísané doteraz len u dvoch foriem genetickej CJch [16,55].

Najčastejšie haplotypy

Najčastejšou mutáciou je E200K-129M haplotyp. Najväčší súbor bol zaregistrovaný u libijských a tuniských židov [56], unikátne geografické zoskupenie sa vyskytuje na Slovensku (hlavne na Orave, Kysuciach a v okolí Rožňavy), kde sa vôbec prvý raz potvrdil špecifický vzťah mutácie E200K ku vzniku CJch [5,57] a v Chile. Boli zaregistrované aj individuálne rodiny alebo prípady bez pozitívnej rodinnej anamnézy [55–57].

Klinický obraz

Klinický obraz haplotypu E200K-129M je porovnateľný so sporadickou formou, s najčastejším subtypom MM1, teda najčastejšie je prítomný kognitívny deficit, psychické zmeny, ďalej cerebelárne príznaky, zrakové problémy a myoklonické záškľby a nakoniec rozvoj demencie. Typické periodické komplexy ostrých vln na EEG sú prítomné asi u 74–76 % pacientov v porovnaní s 80 % u sporadickej formy, aj prítomnosť proteínu 14-3-3 a celkového tau proteínu v likvore má o niečo nižšiu senzitivitu ako u sporadickej formy [42].



Obr. 8. Imunohistochemický nálezný pacienta s genetickou formou CJch s mutáciou prionového génu E200K na kodóne 200, polymorfizmus prionového génu na kodóne 129 je Met/Met. Dôkaz prítomnosti patologického prionového proteínu (prionu) špecifickou Ab 6H4. Synaptický a granulózný typ pozitívity v molekulárnej a zrnitej vrstve, ojedinelé plaky v oblasti gangliovej vrstvy mozoka.

Zapožičané z Národného referenčného centra pre prionové choroby, Slovenská zdravotnícka univerzita, Bratislava

Jediným typickým príznakom, ktorý by mohol odlíšiť túto formu od iných foriem, je postihnutie periférneho nervového systému, ktoré je len zriedkavo pozorované u sCJch MM1. Polyneuropatia je axonálne demyelinizačná so segmentálnou demyelinizáciou a často je sprevádzaná aj zvýšením hladiny bielkovín v likvore [58,59]. Histologické zmeny sú taktiež podobné ako u sCJch MM1.

E200K-129V haplotyp

Prvá rodina bola popísaná v Rakúsku [60], klinický obraz a histopatologické zmeny pripomínajú najviac subtyp sCJch VV2, teda v úvode je prítomná ataxia, myoklonus a EEG zmeny sa objavujú až v neskorších štádiách ochorenia.

D178-129V haplotyp

U haplotypu D178N-129V sa jedná o mutáciu PRNP v kodóne 178 (D178N), ktorá v prípade, že sa nachádza na alele, ktorá má v kodóne 129 valín, spôsobuje familiárnu CJch. Rodiny s týmto haplotypom boli popísané v USA (s pôvodom aj v iných krajinách ako USA), Francúzsku, Fínsku a Nemecku, 3 rodiny sú známe aj v ČR. Začiatok ochorenia je

skorší, okolo 39 rokov, a trvanie kratšie, ak je prítomný homozygotný genotyp VV v kodóne 129 oproti heterozygotom, kedy je začiatok okolo veku 49 rokov [61,62] a trvanie ochorenia dlhšie, okolo 27 mesiacov. V klinickom obraze dominujú poruchy pamäti, správania, neskôr sa pridružuje ataxia, poruchy reči, tremor a myoklonus, môžu byť prítomné zmeny na EEG [63].

Pre dlhšie trvanie ochorenia a príznaky ktoré môžu imitovať niektoré atypické demencie, najmä frontotemporálnu demenciu, je potrebné ich odlíšiť v diferenciálnej diagnostike.

V prípade, že sa mutácia PRNP v kodóne 178 (D178N) nachádza na alele, ktorá má v kodóne 129 metionín, vzniká familiárna fatálna insomniá.

Z genetických foriem prionových ochorení bol v ČR popísaný výskyt Gerstmannovho-Sträusslerovho-Scheinkeroého syndrómu, mutácie E200K, D178N a vzácnej mutácie R208H [62,64].

Nový variant Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby

Nový variant Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby (vCJch) bol prvýkrát popísaný

Tab. 4. Diagnostické kritériá pre nový variant Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby (vCJch) – definitívna, pravdepodobná, možná [70].

Kritériá pre nový variant Creutzfeldt-Jakobovej choroby (vCJch)

1. Definitívna

IA a neuropatologické potvrdenie vCJch^e

2. Pravdepodobná

I a 4/5 z II a IIIA a IIIB; alebo I a IVA

3. Možná

I a 4/5 z II a IIIA

IA Progredujúce neuropsychiatrické ochorenie

B Trvanie ochorenia viac ako 6 mesiacov

C Rutinné vyšetrenia nesvedčia pre alternatívnu diagnózu

D Negatívna anamnéza svedčiaca pre iatrogénne poškodenie

E Neprítomný dôkaz familiárnej formy TSE

IIA Včasné psychiatrické príznaky^a

B Perzistujúce bolestivé senzitivné príznaky^b

C Ataxia

D Myoklonus alebo chorea alebo dystónia

E Demencia

IIIA Neprítomnosť typických EEG zmien pre sCJch^c vo včasnom štádiu ochorenia

B Obojstranný príznak pulvinar thalami na MR mozgu

IVA Pozitívna biopsia tonzíl^d

^a depresia, úzkosť, apatia, bludy

^b bolesť a/alebo dysestézie

^c generalizované trifázické periodické komplexy približne 1/sek. Môžu byť pozorované v neskorom štádiu ochorenia

^d biopsia tonzíl sa neodporúča rutinne, neodporúča sa ak EEG svedčí pre sCJch, môže byť prínosom, ak klinický obraz svedčí pre vCJch a na MR mozgu nie je prítomný príznak pulvinar thalami

^e spongiformné zmeny a depozity PrP s floridnými plakmi v hemisférach mozgu a v mozočku

TSE – transmisívna spongiformná encefalopatia, EEG – elektroencefalografia, MR – magnetická rezonancia

vo Veľkej Británii v roku 1996 [65,66], kedy ochoreli mladí ľudia s priemerným vekom začiatku ochorenia 28 rokov a odlišným priebehom a dlhším trvaním ochorenia ako u dovtedy známej CJch. Do roku 2011 bolo popísaných 174 prípadov, z toho najviac vo Veľkej Británii, ale aj vo Francúzsku, Španielsku, Írsku, Nizozemsku, USA, Portugalsku, Talianku, v Kanade, na Taiwane, v Saudskej Arábii a v Japonsku. vCJch súvisí s epidémiou bovinnej spongiformnej encefalopatie (BSE) a k ochoreniu najpravdepodobnejšie došlo nákazou prionmi chorých zvierat konzumáciou kontaminovaného mäsa. Vzťah vCJch k BSE určila typizácia kmeňa prionov a experimentálny prenos na transgénnu aj konvenčnú myš [18]. Neskôr bol zaznamenaný prenos vCJch krvnou cestou – transfúziou krvných produktov [67,68].

Zásadným rozdielom oproti klasickému variantu je aj fakt, že pôvodca nákazy bol zistený aj v periférnych lymfatických orgánoch, čo významne zvyšuje riziko prenosu. Všetci doteraz diagnostikovaní pacienti s vCJch boli v kodóne 129 homozygoti pre metionín [69]. U žiadneho pacienta s vCJch nebola zistená mutácia génu pre PRNP. Za rizikové faktory vCJch sa preto považujú: konzumácia hovädzieho mäsa, homozygotita pre metionín v kodóne 129 génu prionového proteínu, vek mladší ako 55 rokov, krvná transfúzia a pobyt vo Veľkej Británii [65].

Diagnostika

Kritériá pre diagnózu nového variantu CJch sú uvedené v tab. 4 [70].

Patologickú formu PrP možno na rozdiel od sCJch dokázať v biopsii orgánov retikuloendotelového systému, hlavne v tkanive

krčnej mandle a apendixu, preto v diagnostike vCJch je prínosom biopsia tonzíl, hlavne u pacientov, kde pri podozrení na vCJch je negatívny MR nález mozgu.

V diferenciálnej diagnostike prichádzajú do úvahy Alzheimerova choroba, cerebrovaskulárne ochorenia, vaskulitída, vírusová encefalitída a limbická encefalitída.

Klinický obraz

U väčšiny pacientov začína ochorenie psychiatrickými príznakmi, najčastejšie depresiou a úzkosťou [71]. Neurologické príznaky sa vyvíjajú asi po 6 mesiacoch od začiatku psychiatrických príznakov, u niektorých pacientov sa už v skoršej fáze ochorenia objavujú senzitivné príznaky – bolestivé parestézie a dysestézie, bolesti končatín bývajú niekedy bez iných senzitivných porúch. Postupne pribúda dysartria, poruchy rovnováhy a zabúdanie. Dominantným príznakom u všetkých pacientov s vCJch je ataxia, v neskoršom priebehu aj s pádmi, a u pacientov s plne rozvinutým klinickým obrazom sa objavujú mimovoľné pohyby – myoklonus, chorea a dystónia. V terminálnom štádiu dominuje progresívne zhoršovanie kognitívneho deficitu, ktoré vyústi do demencie a často je prítomný akinetický mutizmus. Dĺžka trvania ochorenia je v priemere 14 mesiacov (6–39 mesiacov).

Zobrazovacie metódy

Pre vCJch je na MR typický obraz abnormality v zadnej časti thalamu, ktorá sa najlepšie ukáže vo FLAIR a DWI zobrazení, ale možno ju pozorovať aj v T2 váženom MR obraze (obr. 9) a označuje sa ako príznak pulvinar thalami [72]. Má vysokú senzitivitu a špecifitu v koreláte s príslušným klinickým obrazom, a preto je tento príznak aj súčasťou aktuálnych kritérií pre vCJch [70]. U niektorých pacientov sa oblasť hyperintenzity šíri aj do oblasti dorzomediálneho jadra thalamu a do okolia aqueduktu na úrovni mozgového kmeňa.

Laboratórne nálezy

U väčšiny pacientov sa na EEG zobrazuje nešpecifická pomalovlnová aktivita, ale EEG môže byť u vCJch aj negatívne. Yamada et al [73] a Binelli et al [74] popísali u dvoch pacientov v terminálnom štádiu typické periodické trifázické komplexy na EEG, typické pre sCJch. Základné vyšetrenie mozgomiechového moku môže byť negatívne, alebo môžu byť zvýšené pro-

teiny. Proteín 14-3-3 je prítomný len asi u 1/2 pacientov s vCJch na rozdiel od sCJch, kde je to až u 80 % pacientov. Preto u pacientov s vCJch toto vyšetrenie nie je natoľko nápomocné v úvodných štádiách ochorenia [49], na rozdiel od prítomnosti tau proteínu v likvore.

U väčšiny pacientov nebývajú postmortem prítomné výrazné makroskopické zmeny na hemisférach mozgu, v oblasti mozgového kmeňa a mozočka, u pacientov s dlhším trvaním ochorenia býva prítomná atrofia cerebela, hlavne v oblasti vermis, a mierna atrofia mozgovej kôry, hlavne v okcipitálnej oblasti.

Neuropatologický nález pri vCJch sa od zmien pri sCJch líši histologicky, imunohistochemicky a imunologicky. Novú variantu charakterizuje veľký počet tzv. floridných plakov (početné amyloidové plaky s eozinofilnou centrálnou časťou a svetlou perifériou s lemom) v kôre mozgu a mozočka, spongiformné zmeny, strata neurónov, astrocytóza [65,66]. Imunohistochemickou metódou bol patologický PrP dokázaný hlavne v kôre mozgových hemisfér a mozočka, ale aj v ďalších častiach CNS, pozitívne farbenie na patologický PrP však bolo prítomné aj v niektorých periférnych nervových štruktúrach [75], ďalej v sietnici, zrakovom nerve, gangliách zadných koreňov a gangliách n. V, ale aj v lymfatických uzlinách, uzlinách v oblasti brucha, slezine a týme.



Obr. 9. FLAIR MR s hyperintezitou v oblasti pulvinar thalami u pacienta s novým variantom CJch (vCJch) [72]. Publikované so súhlasom Elsevier Limited. Nakoľko sa vCJch v SR nevyskytol, obrázok je z literatúry.

Iatrogenná Creutzfeldtova-Jakobova choroba

Iatrogenná Creutzfeldtova-Jakobova choroba (iCJch) sa v súčasnosti označuje ako náhodne prenesená (accidentally transmitted) a vzniká prenosom prionového ochorenia z človeka na človeka.

Prvý prípad iCJch bol popísaný v roku 1974 u príjemcu transplantovanej rohovky od zomrelého darcu, u ktorého bola potvrdená sCJch [17]. Do apríla 2010 bolo registrovaných celkovo 420 prípadov iCJch, Brown et al [76] v júni 2012 publikovali novšie údaje, prenos kontaminovaným rastovým hormónom u 226 a štepni dura mater z kadáverov s nediagnostikovanou CJch u 228 pacientov. Najviac prípadov iCJch po použití štepov dura mater bolo pri prípravku Lyodura od nemeckého výrobcu vyrobeného pred rokom 1987 [76]. Niekoľko ďalších prípadov bolo zapríčinených kontamináciou neurochirurgickými nástrojmi, elektroencefalografickými elektródami, rohovkovými štepami a gonadotropným hormónom.

Dodržiavaním preventívnych opatrení pri chirurgických zákrokoch, označením biologicky nebezpečných vzoriek, správnym opatrením pri čistení a dekontaminácii nástrojov by mal byť iatrogenný prenos obmedzený na najnižšiu možnú mieru. Na Slovensku ani v ČR zatiaľ nebol registrovaný prípad vCJch. V ČR sa od 1. 1. 2007 povinne testuje mozgové tkanivo všet-

kých darcov rohoviek na prítomnosť patologickej formy PrP metódou Western blot, vyšetrených bolo 1 142 darcov s negatívnym výsledkom [77]. Na Slovensku bolo testovaných 1 133 darcov rohoviek a 970 kontrol na prítomnosť mutácie E200K v géne pre PRNP, mutácia E200K bola zistená u dvoch donorov a štyroch jedincov kontrolného súboru, 48 % zo všetkých vyšetrených boli v kodóne 129 homozygoti pre metionín [78].

Inkubačná doba iCJch je všeobecne dlhá, údaje sa pohybujú od 1,3 do 42 rokov, ale nikdy nebola kratšia ako 12 mesiacov. Inkubačná doba je u intracerebrálnej nákazy kratšia (mesiace) ako u periférnej nákazy (roky). Rizikovým faktorom pre vznik je homozygotita MM alebo VV, homozygoti majú aj kratšiu inkubačnú dobu [5,17,76].

Diagnostika

Diagnostické kritéria pre iatrogennú CJch sú v tab. 5 [17,25]. V diferenciálnej diagnostike je potrebné myslieť na všetky ochorenia s progresívnou cerebelárnou symptomatológiou a ochorenia s rýchle progredujúcim kognitívnym deficitom.

Klinický obraz

Klinický obraz pripomína sCJch alebo vCJch, dominuje progresívna ataxia, ďalšie príznaky vrátane demencie sa objavujú neskôr alebo môžu chýbať [79,80].

Tab. 5. Diagnostické kritériá pre iatrogennú Creutzfeldtovu-Jakobovu chorobu – definitívna, pravdepodobná [17,25].

Definitívna

- definitívna CJch so známym iatrogénnym rizikovým faktorom

Pravdepodobná

- progredujúci, predominantne cerebelárny syndróm u ľudí liečených rastovým hormónom

alebo

- pravdepodobná CJch so známym rizikovým faktorom

a známe rizikové faktory:

- liečba ľudským rastovým hormónom, ľudským gonadotropínom alebo štepom dura mater získaným z kadáverov
- štep rohovky u darcu ktorej bolo potvrdené definitívne alebo pravdepodobné prionové ochorenie
- expozícia chirurgickým nástrojmi, ktoré boli predtým použité u pacienta s definitívnym alebo pravdepodobným prionovým ochorením

Tieto kritéria sú prevzaté z odporúčaní WHO. Pri posudzovaní vzťahu rizikových faktorov k ochoreniu sa musí brať do úvahy čas expozície vo vzťahu k prvým prejavom ochorenia. Tento zoznam rizikových faktorov je dočasný, vychádza z doteraz poznávaných rizikových faktorov

Pomocné vyšetrenia na diagnostiku iCJch, neuropatologické a mikroskopické nálezy, ako aj nálezy pri MR mozgu sú podobné ako pri sCJch, v likvore môžu byť nešpecificky zvýšené bielkoviny, neboli robené štúdie sledujúce prítomnosť proteínu 14-3-3 v likvore u pacientov s iCJch, ale pozitívny nález bol u pacientov po liečbe rastovým hormónom.

Diferenciálna diagnostika Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby

V rámci diferenciálnej diagnostiky CJch zvažujeme všetky rýchlo progredujúce demencie (RPD). Zo skupiny neurodegeneratívnych ochorení sú to predovšetkým Alzheimerova choroba (Ach), frontotemporálna demencia (FTD), kortikobazálna degenerácia (KBD) a demencia s Lewyho telieskami (DLB), hlavne pri ich fulminantnom priebehu [81]. Významnú skupinu tvoria autoimúnne podmienené demencie, ktoré sú liečiteľné [82]. Je nad rámec tejto práce podrobne rozvíjať diferenciálnu diagnostiku autoimúnne podmienených demencií, z menej známych treba však spomenúť **1. Autoimúnnu limbickú encefalitídu (LE)**, ktorá môže byť paraneoplastická (PLE) alebo neparaneoplastická (NLE). V klinickom obraze väčšinou dominuje mnestický deficit, parciálne alebo generalizované epileptické záchvaty, psychiatrické príznaky (bludy, halucinácie, depresia, zmeny osobnosti a chovania) [83–86]. Diagnostika sa opiera aj o MR mozgu, EEG a likvorový nález, typická býva výrazná hyponatrémia. NLE je spájaná s protilátkami proti povrchovému bunecným antigénom, konkrétne napäťovo-riadeným káliovým kanálom (VGKC), NMDA receptorom (NMDAR), AMPA receptorom (AMPA) a ďalším [87]. Z hľadiska prognózy pacienta je pre ňu typický dobrý terapeutický efekt vysokých dávok kortikoidov. Niektorí autori popisujú aj efekt plazmaferézy alebo intravenózných imunoglobulínov [81,86–88]. Treba upozorniť, že asi u 20 % NLE s protilátkami proti VGKC sa môže dokázať prítomnosť nádorového ochorenia. PLE je najčastejšie spojená s malobunkovým karcinómom pľúc, karcinómom prsníka a semenníkov, tymómom, lymfómom. Diagnostika paraneoplastickej limbickej encefalitídy sa opiera o dôkaz paraneoplastických protilátok proti intracelulárnym antigénom (anti-HU, anti-MA2,

anti-CV) [81,87]. **2. Encefalopatiu reagujúcu na liečbu steroidmi asociovanú s autoimúnnou tyreoiditídou** – Steroid-Responsive Encephalopathy Associated with autoimmune Thyroiditis (SREAT), ktorá sa niekedy označuje aj Hashimotova encefalopatia. V čase objavenia sa neurologických príznakov nemusia byť prítomné klinické ani biochemické prejavy ochorenia štítnej žľazy, na potvrdenie diagnózy majú byť prítomné anti-tyreoidálne protilátky: anti-tyreoglobulín (anti-Tg) alebo sérová anti-tyreoperoxidáza (anti-TPO). V klinickom obraze dominujú fluktuujúce kognitívne poruchy, tremor, myoklonus a neuropsychiatrické príznaky. Niekedy môže byť prítomný EEG nález typický pre CJch, MR nezobrazuje zmeny typické pre CJch, čo pomáha v diferenciálnej diagnostike [39,40,89]. Vysoké dávky intravenózných kortikosteroidov (metylprednizolonu) vedú u niektorých pacientov k efektu v priebehu niekoľkých týždňov, u niektorých v priebehu niekoľkých dní [83]. Z ďalších liečiteľných RPD sú **vaskulitídy CNS**, ktoré sa od CJch líšia hlavne MR nálezom, s početnými infarktmi mozgu alebo mozgovým krvácaním [90]. V diferenciálnej diagnostike sú problémom predovšetkým primárne vaskulitídy CNS, ktoré sú ale zriedkavým ochorením CNS. Klinické príznaky sú nešpecifické – bolesti hlavy, encefalopatia, dĺžka trvania ochorenia je rozdielna. Pomocné vyšetrenia (serológia, likvor, angiografia, zobrazovacie vyšetrenia) môžu byť negatívne, a preto pre stanovenie definitívnej diagnózy je často potrebná biopsia mozgu. Reagujú na liečbu imunosupresívami [81,90,91].

Ataxiu, neuropsychiatrické príznaky, neuropatiu a demenciu, aj pri absencii gastrointestinálnych príznakov, môže niekedy spôsobovať aj **celiakia**, diagnóza sa opiera o zvýšenú hladinu antiendomysinálnych alebo antigliadínových imunoglobulínov A (IgA) alebo IgG. Diagnóza sa potvrdzuje biopsiou tenkého čreva s imunohistochemickým vyšetrením. Liečbou je bezgluténová diéta [92].

V diferenciálnej diagnostike treba myslieť aj na **sarkoidózu a vaskulárnu demenciu** [81].

Ďalšiu veľkú skupinu ochorení v diferenciálnej diagnostike predstavujú **vírusové a bakteriálne infekcie CNS** – vírusové encefalitídy, neurosyfilis, neuroborelióza, kde sa diferenciálna diagnostika opiera

predovšetkým o likvorový nález [93–96]. U ľudí „cestovateľov“ treba myslieť aj na parazitárne ochorenia, predovšetkým trypanosomiázu a maláriu [97].

Klinický obraz RPD môže byť spôsobený aj **nádorovým ochorením**. Väčšina nádorov sa dá ľahko diagnostikovať MR vyšetrením mozgu, problémom môžu byť primárny lymfóm CNS a gliomatóza mozgu, a to z hľadiska stanovenia diagnózy týchto ochorení, ktorá častokrát vyžaduje biopsiu mozgu [98–100].

Biopsia mozgu predstavuje nielen medicínsky, ale aj etický problém. Vždy ju treba zvažovať s prihliadnutím na prínos jej výsledku pre ďalšiu prognózu pacienta a na riziká spojené s týmto vyšetrením. So zdokonaľovaním zobrazovacích vyšetrení a laboratórnej diagnostiky, predovšetkým dôkazu protilátok u liečiteľných autoimúnne podmienených rýchle progredujúcich demencií, sa počet biopsií mozgu výrazne znížil. Biopsia mozgu u pacientov s demenciou sa dnes robí zriedkavo, predovšetkým u pacientov, kde v diferenciálnej diagnostike prichádza do úvahy liečiteľná diagnóza. Schott et al [101] publikovali analýzu počtu biopsií a najčastejších príčin biopsie u pacientov s demenciou v roku 2005 (z bioptického materiálu za roky 1989–2003) a v roku 2010 (z bioptického materiálu za roky 2004–2009) a skonštatovali výrazný pokles ročného počtu biopsií, a to zo 6/rok na 3/rok. Zlepšila sa aj zhoda supponovanej diagnózy s výsledkom biopsie. V prvom sledovanom období bola najčastejším dôvodom biopsie mozgu Alzheimerova choroba, potom CJch a následne zápalové ochorenia, v druhom sledovanom období bola najčastejšou príčinou CJch. Všetky zistenia dávajú do súvisu práve so zlepšenou diagnostikou demencií. Pre úspešný výsledok biopsie mozgu je potrebný odber dostatočne veľkej vzorky, ktorá má obsahovať celú hrúbku mozgovvej kôry so subkortikálnou bielou hmotou a príslušnými obalmi mozgu, súčasne je však potrebné prihliadať k tomu, aby odber vzorky nespôsobil zhoršenie neurologického deficitu pacienta [101]. Pri biopsii mozgu u pacienta s podozrením na CJch musia byť dodržiavané nariadenia manipulácie s infekčným materiálom, doporučený pracovný postup pre ošetrovanie pacientov s podozrením na CJch, vCJch a režim dekontaminácie a sterilizácie [102] a pokyn „Pity a bioptické vyše-

trenia mozgu pri podozrení na prionové choroby” [103,104].

Zásady pre bioptické vyšetrenia mozgu, chirurgické výkony a dekontamináciu a sterilizáciu pri podozrení na prionové choroby

Ak sa jedná o mozgovú biopsiu pri nejasnom ochorení, keď prichádza do úvahy aj možnosť prionovej choroby, operujúci lekár v spolupráci s miestnym patológom rozdelí odobrané tkanivo na dve časti. Jedna časť sa fixuje štandardne a vyšetrí ju miestny patológ. Druhá časť je nefixovaná a zmrazená na suchom ľade sa dopraví do Národného referenčného laboratória (NRL) (v ČR alebo SR), kde sa urobí vyšetrenie metódou Western blot. Táto metóda vyžaduje len malý objem tkaniva, je citlivejšia než obvyklá imunohistochemia a určí prítomnosť alebo neprítomnosť prionov v tkanive. Tento výsledok sa oznámi miestnemu patológovi. Ak je výsledok negatívny, zahájí miestny patológ vyšetrenie biopsie. Ak je výsledok pozitívny, miestny patológ obratom pošle materiál do NRL za účelom následného neurohistologického a imunohistochemického vyšetrenia [103].

Biopsia aj operačné výkony u pacientov s podozrením na CJch podliehajú špeciálnym predpisom, ktorých podrobný popis je nad rámec tejto práce. K základným zásadám patrí plánovanie operačných výkonov na koniec operačného programu, používanie jednorázových nástrojov a pomôcok, pokiaľ je to možné, ak sa používajú nástroje a pomôcky na opakované použitie, používajú sa len termostabilné, autoklavovateľné a odolné voči použitiu 4% NaOH alebo 5,25% chlornanu sodného. Odobraný materiál sa označí ako „biologicky nebezpečný“.

Priony sú neobvykle rezistentné voči dezinfekcii a sterilizácii bežnými fyzikálnymi a chemickými metódami, ktoré sa používajú pre dekontamináciu infekčných patogénov, preto pri podozrení na prionové ochorenie musia byť dodržané určené zásady dekontaminácie a sterilizácie. Najbezpečnejšou metódou prevencie rizika reziduálnej infekcie na kontaminovaných nástrojoch a materiáloch je likvidácia a zničenie spálením. Odpad sa umiestňuje do plastových vriec s označením „biologicky nebezpečené“, ktoré musia byť neodkladne spálené. Nástroje

a ostatné predmety a materiály určené k opakovanému použitiu musia byť udržiavané vlhké od okamihu ich kontaktu s infekčným materiálom až do následného očistenia a dekontaminácie. Osoby, ktoré robia dekontamináciu, musia mať jednorázové ochranné prostriedky [102].

Usmernenia pre ošetrovanie pacientov s podozrením na CJch

Každý aj suspektný prípad prenosnej spongiformnej encefalopatie podlieha povinnému hláseniu. Bežný sociálny a klinický kontakt a neinvazívne klinické vyšetrenia u pacientov s podozrením na CJch nepredstavujú pre zdravotníckych pracovníkov, príbuzných alebo spoločnosť riziko. Nie je potrebná izolácia pacientov. Nie sú potrebné žiadne špeciálne opatrenia pri manipulácii s príbormi, s hadičkami určenými na kŕmenie alebo s prádlom. Pacienti môžu absolvovať vyšetrenia bežnými diagnostickými postupmi. V maximálnej miere sa majú používať jednorázové pomôcky, ak to nie je možné, pomôcky sa majú individualizovať pre každého pacienta s podozrením na CJch. Zvláštnu pozornosť je potrebné venovať lumbálnej punkcii, vyšetrojúci používa jednorázové ochranné pomôcky, používa sa materiál a pomôcky na jedno použitie, použitý materiál sa zhromaždí v kontajneroch s označením „biologicky nebezpečný“ a zabezpečí sa jeho urýchlenná likvidácia spálením [102–104].

Liečba

Všetky formy Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby sú fatálne, preto neexistujú v súčasnosti žiadne terapeutické postupy pre liečbu CJch. Doteraz bolo testovaných viacero liekov ako amantadin, steroidy, interferóny, acyklovir, protivírusové lieky, antibiotiká a aj v súčasnosti prebieha testovanie ďalších liekov [105].

Mierny efekt na priebeh ochorenia bol zaznamenaný u quinacrinu, flupirtinu a doxycyclinu. V pokusoch na tkanivových kultúrach sa ukázalo, že Quinacrine má potenciál zabrániť formovaniu PrP^{Sc} a dokonca ho odstrániť z postihnutých buniek. Jeho výhodou je, že prechádza hematoencefalickou bariérou. Kontrolované štúdie však zatiaľ nepreukázali jeho vplyv na dĺžku ochorenia [106].

Pozitívnejšie výsledky boli pozorované s flupirtinom (amidopyridin), centrálné pôsobiacim nonopiátovým analgetikom,

ktorý síce takisto neovplyvnil dĺžku prežívania, ale mierne zlepšil výkon v kognitívnych testoch [107].

Najlepšie výsledky boli dosiahnuté s doxycyclinom, ktorý, na základe experimentálnych výsledkov, sa viaže priamo na PrP^{Sc}, čím zabraňuje ďalším konformačným zmenám. V experimente predĺžil čas prežívania škrečkov. Následne boli realizované štúdie u pacientov v Taliansku a Nemecku s dávkou 100 mg denne, ktoré potvrdili spomalenie progresie ochorenia. V súčasnosti sa doxycyclin skúša ako profylaktická liečba u zdravých nosičov mutácie [105,108].

U väčšiny pacientov sa používa symptomatická liečba zameraná predovšetkým na liečbu bolesti a porúch správania. Cieľom liečby je zlepšiť ich kvalitu života. Pacienti často trpia aj úzkosťou, depresiami, niekedy psychotickými príznakmi, v liečbe ktorých sa uplatňujú hlavne anxiolytiká a antipsychotiká. Keďže pacienti majú často aj extrapyramídové príznaky, uprednostňujeme atypické antipsychotiká pre menší vplyv na zhoršenie extrapyramídových príznakov. Na zmiernenie myoklonu sa odporúča klonazepam alebo valproát sodný v štandardnej dávke [105].

V terminálnom štádiu ochorenia uprednostňujeme ošetrovateľskú a paliatívnu starostlivosť v spolupráci s rodinou pacienta [109].

Etické problémy a paliatívna starostlivosť u pacientov s Creutzfeldtovou-Jakobovou chorobou

K závažným etickým problémom u familiárnych foriem CJch patrí genetické testovanie rodinných príslušníkov. Každý príbuzný si vyžaduje individuálny prístup, je potrebné mu vysvetliť, že môže byť nosičom mutácie a opýtať sa ho, či chce byť testovaný. Takisto je potrebné mu vysvetliť, že pri pozitívnom výsledku testovania je veľmi vysoká pravdepodobnosť že ochorie, pretože penetrácia génu je vysoká [110]. Z našej skúsenosti môžem povedať, že sa väčšina príbuzných pacientov s potvrdenou genetickou formou ochorenia odmietla testovať. Toto ich rozhodnutie je potrebné rešpektovať. Genetické testovanie predstavuje závažný zásah do života vyšetrovaného, predovšetkým poznanie pozitívneho výsledku má zásadný vplyv na jeho ďalší život. Preto si vyžaduje spoluprácu neurológa, klinického gene-

tika, psychiatra a psychológa. Po úvodnom vysvetlení problematiky a následkov pozitívneho testovania by mal pacient dostať určitý čas, aby sa mohol rozhodnúť, či chce testovanie podstúpiť. Musí to byť jeho rozhodnutie, pretože on bude znášať všetky dôsledky tohto rozhodnutia.

Ďalším etickým aspektom ochorenia je starostlivosť o pacienta s CJCh v terminálnom štádiu ochorenia. Vzhľadom na prognózu ochorenia je v tomto štádiu dôležité zabezpečiť pacientovi dôstojné dožitie, nezaťažovať ho náročnými diagnostickými výkonmi a terapeutickými a ošetrovateľskými postupmi (napríklad perkutánnu gastrostómiu – PEG), ktoré nezvrátia priebeh ochorenia, ale môžu zhoršiť utrpenie pacienta. Každý pacient by mal spolurozhodovať o svojej liečbe a starostlivosti, avšak pacient v terminálnom štádiu CJCh toho nie je schopný, preto je najlepšie vždy zvoliť tímový spôsob rozhodovania aj v spolupráci s príbuznými pacienta. Postup v terminálnom štádiu je podobný ako paliatívna starostlivosť o pacienta s demenciou, ktorý publikovali Rusina et al [109].

Záver

Creutzfeldtova-Jakobova choroba je v súčasnosti smrteľné ochorenie, u ktorého definitívne potvrdenie diagnózy je možné len neuropatologickým vyšetrením post mortem alebo za života biopsiou mozgu. U pacientov s podozrením na CJCh sa robí ešte počas života genetické testovanie, ktoré je nápomocné pri stanovení diagnózy genetickej formy CJCh. Jeho význam v SR a ČR je o to väčší, že je tu zmapovaný nadmerný výskyt genetickej formy s mutáciou E200K v SR a v ČR a okolitých krajinách bol zaznamenaný výskyt Gerstmannovho-Sträusslerovho-Scheinkerovho syndrómu – familárnej formy prionového ochorenia.

Klinický obraz a priebeh ochorenia môže byť rôzny, od obrazu typického pre sporadickú formu až po rôzne atypické formy. Vzhľadom k tomu, že podobný klinický obraz môžu mať niektoré liečiteľné, rýchle progredujúce demencie, je potrebné na nich v diferenciálnej diagnostike myslieť, diagnostikovať ich a včas zahájiť liečbu.

Správne rozpoznanie prionového ochorenia má zásadný význam pre pacienta s týmto ochorením a jeho rodinu. Keďže neexistuje kauzálna liečba, pacienta ne-

treba zaťažovať náročnými pomocnými vyšetreniami, ale zahájiť včasnú paliatívnu liečbu.

Literatúra

- Budka H, Head MW, Ironside JW et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. In: Dickinson DW, Weller RO (eds). *Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders*. 2nd ed. Chichester: Blackwell Publishing 2011.
- Gajdusek DC, Gibbs J, Alpers M. Experimental transmission of Kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966; 209(5025): 794–796.
- Gibbs CJ jr, Gajdusek DC, Asher DM, Alpers MP, Beck E, Daniel PM et al. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* 1968; 161(3839): 388–389.
- Prusiner SB. The prion diseases. *Brain Pathol* 1998; 8(3): 499–513.
- Mitrová E, Wsólová L, Janáková A. Riziko horizontálneho šírenia Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby z pohľadu nových poznatkov. *Neurol Prax* 2007; 3: 155–158.
- Aguzzi A, Calella AM. Prions: protein aggregation and infectious diseases. *Physiol Rev* 2009; 89(4): 1105–1152.
- Cohen FE, Prusiner SB. Pathologic conformations of prion proteins. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 793–819.
- Prusiner SB. Prions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95(23): 13363–13383.
- Capellari S, Strammiello R, Saverioni D, Kretschmar H, Parchi P. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease and fatal familial insomnia: insights into phenotypic variability and disease pathogenesis. *Acta Neuropathol* 2011; 121(1): 21–37.
- Gambetti P, Kong Q, Zou W, Parchi P, Chen SG. Sporadic and familial CJD: classification and characterisation. *Br Med Bull* 2003; 66: 213–139.
- Parchi P, Castellani R, Capellari S, Ghetti B, Young K, Chen SG et al. Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1996; 39(6): 767–778.
- Head MW, Ironside JW. Review: Creutzfeldt-Jakob disease: prion protein type, disease phenotype and agent strain. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2012; 38(4): 296–310.
- Collinge J, Sidle KC, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and aetiology of „new variant“ CJD. *Nature* 1996; 383(6602): 685–690.
- Telling GC, Parchi P, DeArmond SJ, Cortelli P, Montagna P, Gabizon R et al. Evidence for the conformation of the pathologic isoform of the prion protein enciphering and propagating prion diversity. *Science* 1996; 274(5295): 2079–2082.
- Appleby BS, Zerr I. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: changes not only in the brain? *Neurology* 2012; 79(10): 965–966.
- Mastrianni J. The genetics of prion diseases. *Genet Med* 2010; 12(4): 187–195.
- Ironside JW, Knight RS, Head MW. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. In: Dickinson DW, Weller RO (eds). *Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders*. 2nd ed. Chichester: Blackwell Publishing 2011: 381–386.
- Rusina R, Matěj R. Prionová onemocnění. *Neurol Prax* 2012; 13(2): 80–84.
- Comoy EE, Casalone C, Lescoutra-Etcheagaray N, Zanusso G, Freire S, Marcé D et al. Atypical BSE (BASE) transmitted from asymptomatic aging cattle to a primate. *PLoS One* 2008; 3(8): e3017.
- Béringue V, Herzog L, Reine F, Le Dur A, Casalone C, Vilotte JL et al. Transmission of atypical bovine prions to mice transgenic for human prion protein. *Emerg Infect Dis* 2008; 14(12): 1898–1901.
- Kong Q, Zheng M, Casalone C, Qing L, Huang S, Chakraborty B et al. Evaluation of the human transmission risk of an atypical bovine spongiform encephalopathy prion strain. *J Virol* 2008; 82(7): 3697–3701.
- Ward HJ, Everington D, Cousens SN, Smith-Bathgate B, Gillies M, Murray K et al. Risk for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2008; 63(3): 347–354.
- Collinge J, Palmer MS, Dryden AJ. Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1991; 337(8755): 1441–1442.
- Global surveillance, diagnosis, and therapy of human Transmissible Spongiform Encephalopathies: report of a WHO consultation. Geneva, Switzerland, 9–11 February 1998. Available from: http://www.who.int/csr/resources/publications/bse/WHO EMC_ZDL_98_9/en/.
- WHO manual for surveillance of human transmissible spongiform encephalopathies including variant Creutzfeldt-Jakob disease. Geneva, Switzerland 2003. Available from: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545887.pdf>.
- Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heineman U et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009; 132(Pt10): 2659–2668.
- Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999; 46(2): 224–233.
- Parchi P, de Boni L, Saverioni D, Cohen ML, Ferrer I, Gambetti P et al. Consensus classification of human prion disease histotypes allows reliable identification of molecular subtypes: an inter-rater study among surveillance centres in Europe and USA. *Acta Neuropathol* 2012; 124(4): 517–529.
- Parchi P, Strammiello R, Notari S, Giese A, Langefeld JP, Ladogana A et al. Incidence and spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease variants with mixed phenotypes and co-occurrence of PrPSc types: an updated classification. *Acta Neuropathol* 2009; 118(5): 659–671.
- Calì I, Castellani R, Yuan J, Al-Shekhlee A, Cohen ML, Xiao X et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease revisited. *Brain* 2006; 129(Pt 9): 2266–2277.
- Puoti G, Bizzi A, Forloni G, Safar JG, Tagliavini F, Gambetti P. Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis. *Lancet Neurol* 2012; 11(7): 618–628.
- Budka H, Head MW, Ironside JW et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. In: Dickinson DW, Weller RO (eds). *Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders*. 2nd ed. Chichester: Blackwell Publishing 2011: 325–335.
- Collins SJ, Sanchez-Juan P, Masters CL, Klug GM, van Duijn C, Pileggi A et al. Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2006; 129(Pt9): 2278–2287.
- Meissner B, Kallenberg K, Sanchez-Juan P, Collie D, Summers DM, Almonti S et al. MRI lesion profiles in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2009; 72(23): 1994–2001.
- Collie DA, Summers DM, Sellar RJ, Ironside JW, Cooper S, Zeidler M et al. Diagnosing variant Creutzfeldt-Jakob disease with the pulvinar sign: MR imaging fin-

- dings in 86 neuropathologically confirmed cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24(8): 1560–1569.
36. Lukic A, Mead S, Rudge P, Collinge J. Comment on validation of diagnostic criteria for variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2011; 69(1): 212.
37. Krasnianski A, Schulz-Schaeffer WJ, Kallenberg K, Meissner B, Collie DA, Roeber S et al. Clinical findings and diagnostic tests in the MV2 subtype of sporadic CJD. *Brain* 2006; 129(Pt 9): 2288–2296.
38. Krasnianski A, Meissner B, Schulz-Schaeffer WJ, Kallenberg K, Bartl M, Heinemann U et al. Clinical features and diagnosis of the MM2 cortical subtype of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2006; 63(6): 876–880.
39. Sheardova K, Matej R, Rektorova I. Steroid-responsive hyperintense lesions in a patient with Creutzfeldt-Jakob disease. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106(1): 76–79.
40. Seipelt M, Zerr I, Nau R, Mollenhauer B, Kropp S, Steinhoff BJ et al. Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66(2): 172–176.
41. Haik S, Brandel JP, Szadovitch V, Delasnerie-Lauprêtre N, Pech K, Laplanche JL et al. Dementia with Lewy bodies in a neuropathologic series of suspected Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000; 55(9): 1401–1404.
42. Ladogana A, Sanchez-Juan P, Mitrová E, Green A, Cuadrado-Corrales N, Sánchez-Valle R et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in human genetic transmissible spongiform encephalopathies. *J Neurol* 2009; 256(10): 1620–1628.
43. Geschwind MD, Martindale J, Miller D, DeArmond SJ, Uyehara-Lock J, Gaskin D et al. Challenging the clinical utility of the 14-3-3 protein for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2033; 60(6): 813–816.
44. Matěj R, Rusina R, Koukolík F. 5 let činnosti Národní referenční laboratoře lidských prionových onemocnění při Oddělení patologie a molekulární medicíny FTNSP: naše zkušenosti a přehled literatury. *Cesk Slov Neurol N* 2007; 70/103(6): 637–642.
45. Mitrová E. Contribution of CSF biomarkers to the early diagnosis of human genetic transmissible spongiform encephalopathies. *ENJ* 2012; 4(1): 9–14.
46. Zerr I, Pocchiari M, Collins S, Brandel JP, de Pedro Cuesta J, Knight RS et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000; 55(6): 811–815.
47. Gmitterová K, Heinemann U, Bodemer M, Krasnianski A, Meissner B, Kretschmar HA et al. 14-3-3 levels in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease differ across molecular subtypes. *Neurobiol Aging* 2009; 30(11): 1842–1850.
48. Chohan G, Pennington C, Mackenzie JM, Andrews M, Everington D, Will RG et al. The role of cerebrospinal fluid 14-3-3 and other proteins in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the UK: a 10-year review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81(11): 1243–1248.
49. Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Sánchez-Valle R, Mitrová E et al. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2006; 67(4): 637–643.
50. Atarashi R, Satoh K, Sano K, Fuse T, Yamaguchi N, Ishibashi D et al. Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. *Nat Med* 2011; 17(2): 175–178.
51. Steinhoff BJ, Zerr I, Glatting M, Schulz-Schaeffer W, Poser S, Kretschmar HA. Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2004; 56(5): 702–708.
52. Richardson EP Jr, Masters CL. The nosology of Creutzfeldt-Jakob disease and conditions related to the accumulation of PrPCJD in the nervous system. *Brain Pathol* 1996; 5(1): 33–41.
53. Budka H, Aguzzi A, Brown P, Brucher JM, Bugiani O, Gullotta F et al. Neuropathological diagnostic criteria for Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (prion diseases). *Brain Pathol* 1995; 5(4): 459–466.
54. Kretschmar HA, Ironside JW, DeArmond SJ, Ta-teishi J. Diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1996; 53(9): 913–920.
55. Parchi P, Gambetti P, Capellari S. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease. In: Dickinson DW, Weller RO (eds). *Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders*. 2nd ed. Chichester: Blackwell Publishing 2011: 336–345.
56. Hsiao K, Meiner Z, Kahana E, Cass C, Kahana I, Avrahami D et al. Mutation of the prion protein in Libyan Jews with Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 1991; 324(16): 1091–1097.
57. Goldfarb LG, Mitrová E, Brown P, Toh BK, Gajdusek DC. Mutation in codon 200 of scrapie amyloid protein gene in two clusters of Creutzfeldt-Jakob disease in Slovakia. *Lancet* 1990; 336(87): 514–515.
58. Neufeld MY, Josiphov J, Korczyn AD. Demyelinating peripheral neuropathy in Creutzfeldt-Jakob disease. *Muscle Nerve* 1992; 15(11): 1234–1239.
59. Antoine JC, Laplanche JL, Mosnier JF, Beaudry P, Chatelain J, Michel D. Demyelinating peripheral neuropathy with Creutzfeldt-Jakob disease and mutation at codon 200 of the prion protein gene. *Neurology* 1996; 46(4): 1123–1127.
60. Hainfellner JA, Parchi P, Kitamoto T, Jarius C, Gambetti P, Budka H. A novel phenotype in familial Creutzfeldt-Jakob disease: prion protein gene E200K mutation coupled with valine at codon 129 and type 2 protease-resistant prion protein. *Ann Neurol* 1999; 45(6): 812–816.
61. Goldfarb LG, Petersen RB, Tabaton M, Brown P, LeBlanc AC, Montagna P et al. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by a DNA polymorphism. *Science* 1992; 258(5083): 806–808.
62. Matej R, Kovacs GG, Johanidesova S, Keller J, Matějčková M, Novakova J et al. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease with R208H mutation presenting as progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2012; 27(4): 476–479.
63. Brown P, Goldfarb LG, Kovanen J, Haltia M, Cathala F, Sulima M et al. Phenotypic characteristics of familial Creutzfeldt-Jakob disease associated with the codon 178Asn PRNP mutation. *Ann Neurol* 1992; 31(3): 282–285.
64. Rusina R, Fiala J, Holada K, Matějčková M, Nováková J, Ampapa R et al. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with the P102L pathogenic mutation presenting as familial Creutzfeldt-Jakob disease: a case report and review of the literature. *Neurocase* 2013; 19(1): 41–53.
65. Ironside JW, Head MW, Will RG. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. In: Dickinson DW, Weller RO (eds). *Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders*. 2nd ed. Chichester: Blackwell Publishing 2011: 354–363.
66. 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(9006): 921–925.
67. Llewellyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004; 363(9407): 417–421.
68. Wroe SJ, Pal S, Siddique D, Hyare H, Macfarlane R, Joiner S et al. Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report. *Lancet* 2006; 368(9552): 2061–2067.
69. Mitrová E. Creutzfeldtova-Jakobova choroba: riziká, výskyt a možnosti diagnostiky najvýznamnejšej prenosnej demencie. *Neurol Prax* 2004; 1: 29–32.
70. World Health Organization. The revision of the surveillance case definition for variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD). Available from: http://whqlibdoc.who.int/hq/2002/WHO_CDS_CSR_EPH_2001_5.pdf.
71. Will RG, Zeidler M, Stewart GE, Macleod MA, Ironside JW, Cousens SN et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2000; 47(5): 575–582.
72. Summers DM, Collie DA, Zeidler M, Will RG. The pulvinar sign in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2004; 61(3): 446–447.
73. Yamada M, Variant CJD Working Group, Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Committee, Japan. The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram. *Lancet* 2006; 367(9513): 874.
74. Binelli S, Agazzi P, Giaccone G, Will RG, Bugiani O, Franceschetti S et al. Periodic electroencephalogram complexes in a patient with variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2006; 59(2): 423–427.
75. Head MW, Ritchie D, Smith N, McLoughlin V, Nailon W, Samad S et al. Peripheral tissue involvement in sporadic, iatrogenic and variant Creutzfeldt-Jakob disease: an immunohistochemical, quantitative and biochemical study. *Am J Pathol* 2004; 164(1): 143–153.
76. Brown P, Brandel JP, Preece M, Sato T. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: the waning of an era. *Neurology* 2006; 67(8): 389–393.
77. Jirsova K, Krabcova I, Novakova J, Hnathova I, Koukolik F, Kubesova B et al. The assessment of pathogenic prions in the brains of eye tissue donors: 2-years experience in the Czech Republic. *Cornea* 2010; 29(9): 996–999.
78. Mitrová E, Cernak A, Slivarichova D, Koscova S, Bernovska V, Cernak M. Experience with preventive genetic testing of corneal donors in Slovakia. *Cornea* 2011; 30(9): 987–990.
79. Heath CA, Barker RA, Esmonde TF, Harvey P, Roberts R, Trend P et al. Dura mater-associated Creutzfeldt-Jakob disease: experience from surveillance in the UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(7): 880–882.
80. Brown P, Preece M, Brandel JP, Sato T, McShane L, Zerr I et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 2000; 55(8): 1075–1081.
81. Geschwind MD, Shu H, Haman A, Sejvar JJ, Miller BL. Rapidly progressive dementia. *Ann Neurol* 2008; 64(1): 97–108.
82. Vernino S, Geschwind M, Boeve B. Autoimmune encephalopathies. *Neurologist* 2007; 13(3): 140–147.
83. Lawn ND, Westmoreland BF, Kiely MJ, Lennon VA, Vernino S. Clinical, magnetic resonance imaging, and electroencephalographic findings in paraneoplastic limbic encephalitis. *Mayo Clinic Proc* 2003; 78(11): 1363–1368.
84. Doležalová I, Kuba R, Musilová K, Kašpárek T, Brázdil M, Rektor I. Neparaneoplastická limbická encefalitida s pozitivitou anti-LG11 protilátek. *Neurol Prax* 2012; 13(3): 221–224.
85. Zborníková P, Krasulová E, Bušek P, Nytrová P, Peterová V, Špačková N et al. Autoimunitní limbická encefalitida asociovaná s LG11 protilátkami. *Neurol Prax* 2012; 13(6): 350–353.
86. Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, Aksamit AJ, Keegan M, Vernino S. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology* 2004; 62(7): 1177–1182.
87. Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N et al. Potassium channel antibody-asso-

- ciated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; 127(Pt 3): 701–712.
88. Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Masjuan J, Rossi JE, Voloschin A et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61(1): 25–36.
89. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, Vemino S, Lucchinetti C, Swanson J et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol* 2006; 63(2): 197–202.
90. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, Christianson TJ, Weigand SD, Miller DV et al. Primary central nervous system vasculitis: analysis of 101 patients. *Ann Neurol* 2007; 62(5): 442–451.
91. Amara AW, Bashir K, Palmer CA, Walker HC. Challenges in diagnosis of isolated central nervous system vasculitis. *Brain Behav* 2011; 1(1): 57–61.
92. Bushara KO. Neurologic presentation of celiac disease. *Gastroenterology* 2005; 128 (4 Suppl 1): S92–S97.
93. Itzhaki RF, Wozniak MA. Viral infection and cognitive decline. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55(1): 131.
94. Almeida OP, Lautenschlager NT. Dementia associated with infectious diseases. *Int Psychogeriatr* 2005; 17 (Suppl 1): S65–S77.
95. Timmermans M, Carr J. Neurosyphilis in the modern era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(12): 1727–1730.
96. Fallon BA, Keilp JG, Corbera KM, Petkova E, Britton CB, Dwyer E et al. A randomized, placebo-controlled trial of repeated IV antibiotic therapy for Lyme encephalopathy. *Neurology* 2008; 70(13): 992–1003.
97. Kennedy PG. Human African trypanosomiasis-neurological aspects. *J Neurol* 2006; 253(7): 411–416.
98. Josephson SA, Papanastassiou AM, Berger MS, Barbaro NM, McDermott MW, Hilton JF et al. The diagnostic utility of brain biopsy procedures in patients with rapidly deteriorating neurological conditions or dementia. *J Neurosurg* 2007; 106(1): 72–75.
99. Lai R, Rosenblum MK, DeAngelis LM. Primary CNS lymphoma: a whole-brain disease? *Neurology* 2002; 59(10): 1557–1562.
100. Menendez Calderon MJ, Segui Riesco ME, Argüelles M, Nuño Mateo J. Intravascular lymphomatosis. A report of three cases. *An Med Interna* 2005; 22(1): 31–34.
101. Schott JM, Reiniger L, Thom M, Holton JL, Grieve J, Brandner S et al. Brain biopsy in dementia: clinical indications and diagnostic approach. *Acta Neuropathol* 2010; 120(3): 327–341.
102. Kratochvílová J. Doporučený pracovní postup pro ošetřování pacientů s podezřením na CJN, nvCJN a režim dekontaminace a sterilizace. Available from: www.sneh.cz/.
103. Koukolík F. Pitvy a bioptická vyšetření mozku při podezření na prionové choroby. Available from: http://www.patologie.info/soubor/standardy/11-Pitvy_a_biopticka_vysetreni_mozku_pri_podezreni_na_prionove_choroby.doc.
104. Mitrová E. Transmisibilné spongioformné encefalopatie. Prionové choroby. Budapešť Press Publica 1999.
105. Zerr I. Therapeutic trials in human transmissible spongiform encephalopathies: recent advances and problems to address. *Infect Disord Drug Targets* 2009; 9(1): 92–99.
106. Collins SJ, Lewis V, Brazier M, Hill AF, Fletcher A, Masters CL. Quinacrine does not prolong survival in a murine Creutzfeldt-Jakob disease model. *Ann Neurol* 2002; 52(4): 503–506.
107. Otto M, Cepek L, Ratzka P, Doehlinger S, Boekhoff I, Wiltfang J et al. Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: a double-blind study. *Neurology* 2004; 62(5): 714–718.
108. Forloni G, Salmons M, Marcon G, Tagliavini F. Tetracyclines and prion infectivity. *Inf Disord Drug Targets* 2009; 9(1): 23–30.
109. Rusina R, Rusinová K, Holmerová I, Šimek J. Léčba pokročilé demence – paliativní přístup. *Neurol Prax* 2010; 11: 16–19.
110. Koukolík F. Lidská prionová onemocnění jsou v ČR pod kontrolou už 10 let. Available from: www.ftn.cz



prof. MUDr. Zuzana Gdovinová, CSc.

Zuzana Gdovinová ukončila štúdium na Lekárskej fakulte Univerzity P. J. Šafárika v Košiciach v roku 1984. Odvtedy pracuje na Neurologickej klinike LF UPJŠ a UN LP Košice, od roku 2003 ako prednostka kliniky. V roku 1995 obhájila na LF UK Bratislava kandidátsku prácu: „Význam transkraniálneho ultrazvukového vyšetrenia mozgových ciev dopplerovou metódou pre klinickú prax“, v roku 2003 bola po obhájení habilitačnej práce „Prínos transkraniálneho ultrazvukového vyšetrenia mozgových ciev (TCD) pri posudzovaní alkoholu ako rizikového faktora ischemických cievnych mozgových príhod“, takisto na LF UK Bratislava, menovaná docentkou neurológie a v roku 2012 bola na návrh Vedeckej rady UK v Prahe menovaná profesorkou pre odbor neurológie. V oblasti klinickej práce a výskumu sa venuje problematike cievnych ochorení mozgu a problematike demencií, je zástupcom Slovenska v panely EFNS „Dementia and cognitive neurology“. Klinika je súčasťou Centra excelentnosti pre výskum aterosklerózy. Podieľa sa na riešení viacerých grantových úloh. Dlhodobo spolupracuje pri výchove doktorandov s univerzitou v Groningene (Nizozemsko). Je autorkou alebo spoluautorkou 1 monografie, 2 učebníc, 1 skript, 6 kapitol v učebniciach, je autorkou alebo spoluautorkou 56 pôvodných vedeckých prác (z toho 24 s IF), 15 prehľadových prác a zborníkových článkov, s citačným ohlasom 220, z toho 184 citácií je registrovaných v citačných indexoch WOS a SCOPUS. Od roku 2007 je vedeckou sekretárkou Slovenskej neurologickej spoločnosti SLS, je členkou redakčnej rady časopisu Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie. V rokoch 2000–2003 a 2007–2010 bola prodekanou LF UPJŠ v Košiciach.

Vědomostní test

- PrP^C sa od PrP^{Sc} líši:**
 - počtom aminokyselín
 - sekvenciou aminokyselín
 - konformáciou
 - pomerom α -helixu a β -štruktúry
- Najčastejšia forma Creutzfeldtovej-Jakobovej choroby je:**
 - genetická
 - iatrogénna
 - sporadická
 - familiárna
- Pre diagnózu definitívnej sCJch platí:**
 - rýchlo progredujúca demencia s myoklonom
 - rýchlo progredujúca demencia a pyramídové alebo extrapyramídové príznaky
 - rýchlo progredujúca demencia a ataxia
 - pozitívny proteín 14-3-3 v likvore bez iných príznakov
- U sporadickej CJch rozlišujeme dva hlavné subtypy:**
 - kognitívny a subtyp s myoklonom
 - kognitívny a extrapyramídový
 - kognitívny a subtyp s dominujúcou ataxiou
 - subtyp extrapyramídový a subtyp s dominujúcou ataxiou
- K diagnostickým MR kritériám sCJch nepatrí:**
 - hyperintenzita signálu v ktoromkoľvek jadre thalamu
 - hyperintenzita signálu v hipokampe
 - hyperintenzita signálu v cerebele
 - hyperintenzita aspoň v dvoch kôrových oblastiach mozgu
- K diagnostickým MR kritériám sCJch patrí:**
 - hyperintenzita v ktoromkoľvek z bazálnych ganglií
 - príznak kolibríka
 - príznak Pandy
 - „hot cross bun“ sign
- Diagnózu sCJch podporuje:**
 - prítomnosť proteínu 14-3-3 v likvore
 - hypoglykorachia
 - prítomnosť oligoklonálnych protilátok v likvore
 - prítomnosť tau proteínu v likvore
- Medzi rizikové faktory iCJch nepatrí:**
 - liečba ľudským rastovým hormónom získaným z kadáverov
 - liečba interferónom beta
 - liečba štepom dura mater získaným z kadáverov
 - liečba ľudským gonadotropínom získaným z kadáverov
- Z histopatologického hľadiska sú pre sCJch typické:**
 - spongiformné zmeny
 - floridné plaky
 - numerická strata neurónov
 - glióza
- K diagnostickým kritériám vCJch patrí:**
 - trvanie ochorenia viac ako dva roky
 - ataxia
 - negatívna biopsia tonzíl
 - príznak „pulvinar thalami“ pri MR mozgu
- Biopsia mozgu sa robí:**
 - štandardne u každého pacienta pri podozrení na CJch
 - vždy pri podozrení na liečiteľnú príčinu rýchle progredujúcej demencie
 - z dif. dg. dôvodov pri nejasnej etiológii rýchle progredujúcej demencie pri zvážení benefitu a rizika biopsie
 - sa v súčasnosti už nerobí
- Typické EEG zmeny – PSWCs sú typické pre:**
 - všetky subtypy sCJch
 - pre iCJch
 - pre MM1 a MV1 subtypy s CJch
 - vCJch vo časnom štádiu ochorenia
- Imunohistochemické vyšetrenie:**
 - je len pomocných vyšetrením v diagnostike CJch
 - má rozhodujúcu úlohu pri stanovení diagnózy CJch
 - využíva rôzne typy protilátok na dôkaz patologického PrP v tkanive mozgu
 - sa používa na dôkaz spongiformných zmien
- vCJch sa od sCJch odlišuje:**
 - len klinickým obrazom
 - histologicky, imunohistochemicky a imunologicky
 - prítomnosťou patologického PrP v niektorých periférnych štruktúrach
 - prítomnosťou floridných plakov pri histopatologickom vyšetrení
- Najčastejším haplotypom genetickej formy CJch je mutácia:**
 - D178-129V
 - E200K-129V
 - E200K-129M
 - homozygota metionín/metionín
- Od haplotypu D178-129V treba odlišiť:**
 - Alzheimerovu chorobu
 - demenciu s Lewyho telieskami
 - frontotemporálnu demenciu
 - kognitívny deficit pri hypovitaminóze B
- Trvanie nového variantu CJch je v priemere:**
 - 5 mesiacov
 - 14 mesiacov
 - 24 mesiacov
 - 2–3 roky
- Príznak pulvinar thalami na MR je príznakom:**
 - multisystémovej atrofie
 - progressívnej supranukleárnej obrny
 - vCJch
 - Huntingtonovej choroby
- K príčinám progresívnej demencie patrí:**
 - hypovitaminóza B12
 - paraneoplastická limbická encefalitída
 - encefalopatia reagujúca na liečbu steroidmi (SREAT)
 - Creutzfeldtova-Jakobova choroba
- U pacientov s CJch:**
 - bežné diagnostické vyšetrenia nepredstavujú riziko pre zdravotnícky personál
 - sa pri vyšetreniach používajú jednorazové pomôcky a nástroje
 - bežné diagnostické vyšetrenia sa robia za zvýšených bezpečnostných opatrení
 - materiál použitý pri vyšetrení sa umiestňuje do plastových vriec s označením „biologicky nebezpečný“ a likviduje sa spálením

Správne jsou nula nebo více odpovědí.

Test můžete vyplnit na:

WWW.CSNN.EU