

CREUTZFELDTOVA–JAKOBOVA NEMOC

nová diagnostická kritéria

Robert Rusina, Radoslav Matěj

Národní referenční laboratoř pro TSE/CJN
Neurologická klinika IPVZ
Oddělení patologie a molekulární medicíny
Thomayerova nemocnice
Praha

Terminologie

Priony jsou (infekční) bílkoviny

Proteinaceous infectious particles –S.Prusiner

PrP^C jsou normální, celulórní bílkoviny

Kódování: **PRNP gen** na 20. chromosomu

Funkce: nejasná

synaptický přenos?

buněčná diferenciaci?

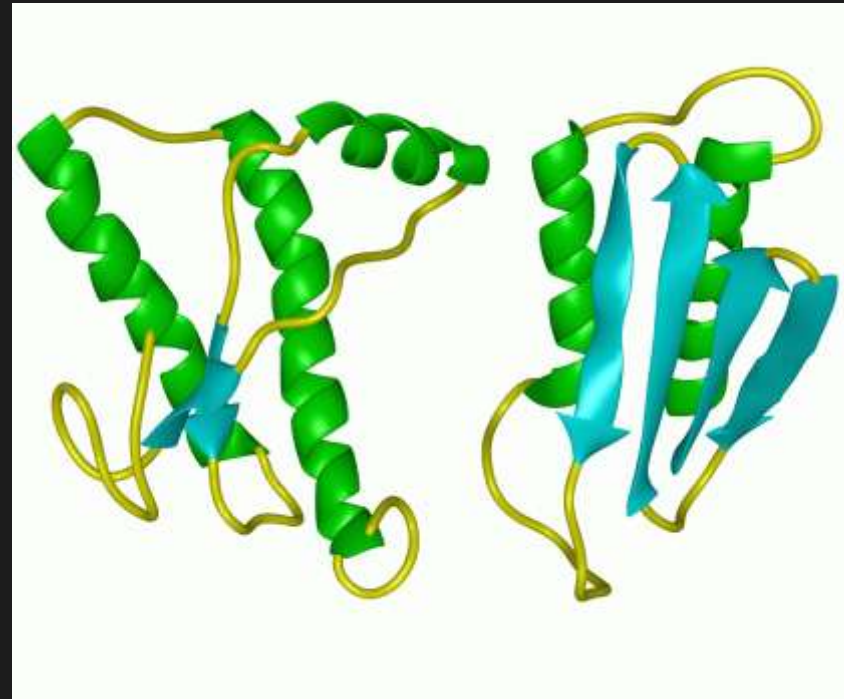
Patologické priony

PrP^{Sc} - scrapie; PrP^{Sc} jsou isoforma PrP^C

Peptidový řetěz obou forem je stejný

Liší se v trojrozměrné struktuře (konformací)

- PrP^C má převahu alfa helixů
- PrP^{Sc} má převahu beta sheet (plizování)



Lidské prionové nemoci

Kuru

Creutzfeldtova-Jakobova nemoc (CJN)

sporadická

iatrogenní (accidentally transmitted)

familiální (genetická)

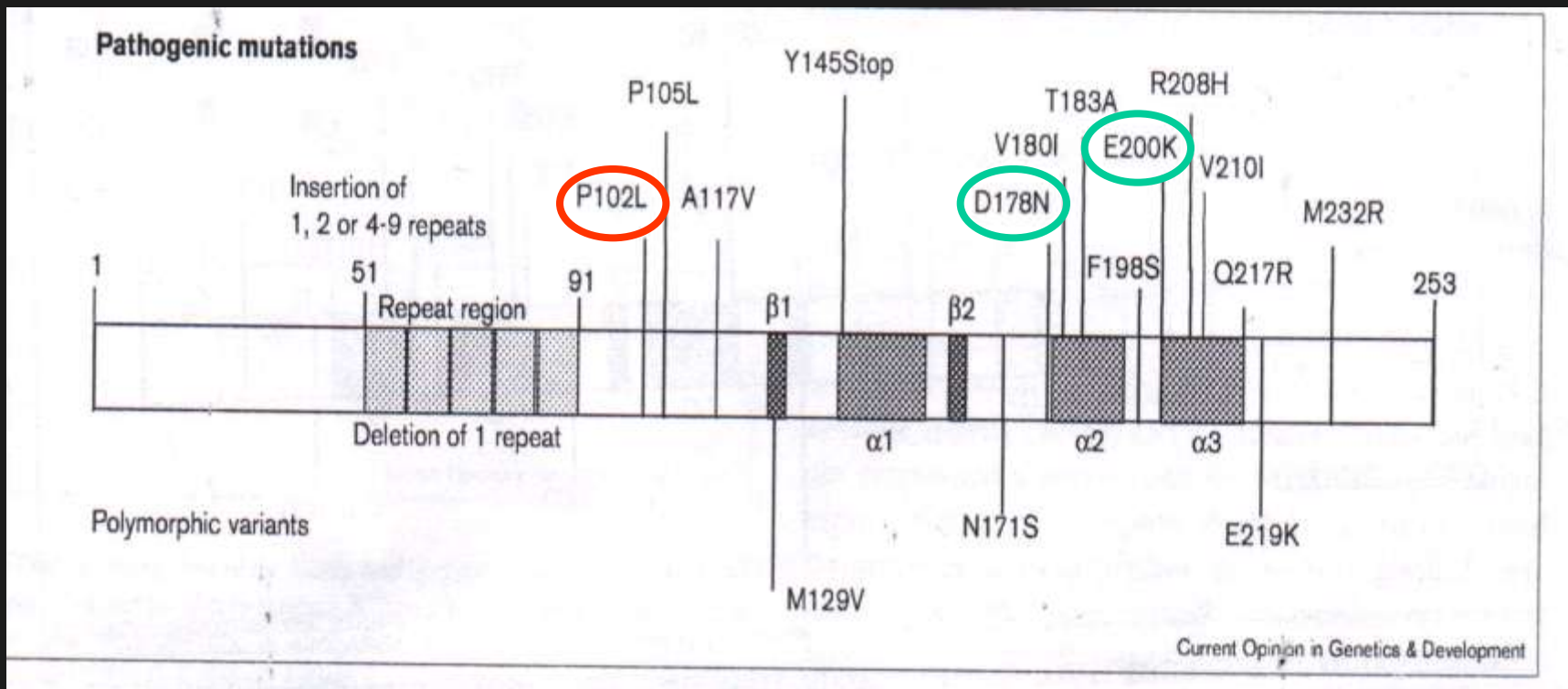
nová varianta

Fatální familiální insomnie (FFI)

Sporadická fatální insomnie (FSI)

Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom (GSS)

Mutace PRNP genu

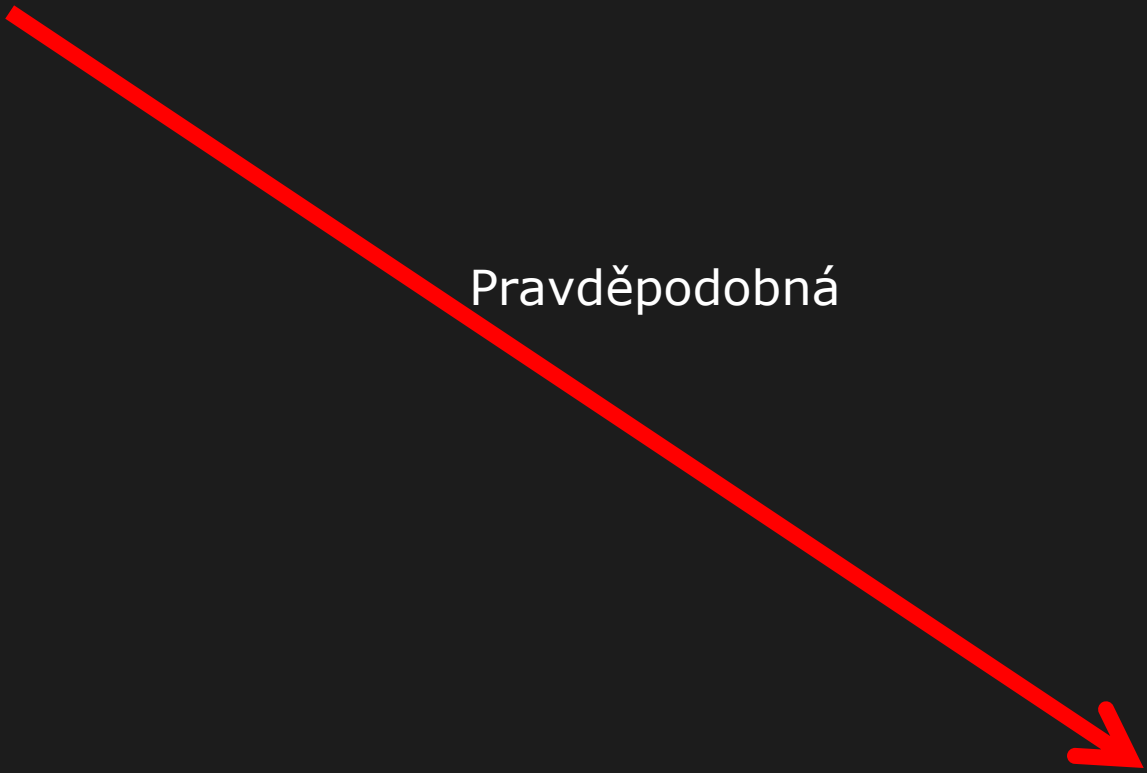


Diagnóza

Možná

Pravděpodobná

Jistá



Možná CJN

Rychlý průběh demence (**trvání méně než 2 roky**)+ 2 další příznaky:

myoklonie

zrakové/mozečkové projevy

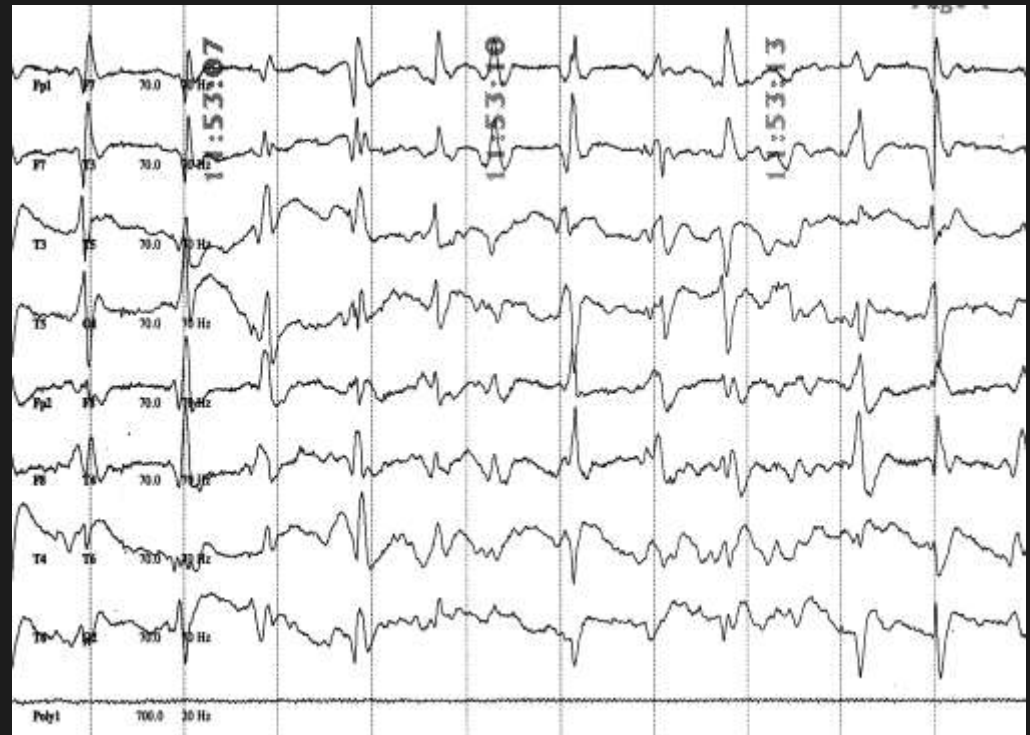
pyramidové/extrapyrámidové

akinetický mutismus

Pravděpodobná CJN

Možná CJD a EEG nálezn

Periodická aktivita....



Pravděpodobná CJN

Možná CJN a EEG nález

Možná CJN a pozitivní protein 14-3-3

14-3-3

Velmi vysoký h-tau: >1200ng/l

N 200-450

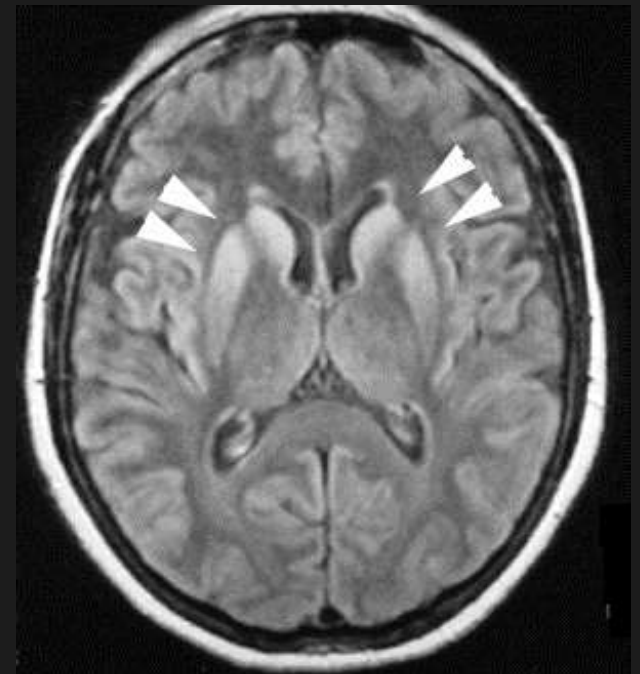
Pravděpodobná CJN

Možná CJN a EEG nález

Možná CJN a pozitivní protein 14-3-3

Možná CJN a **MRI nález**

hypersignály v kaudatu a putamen
FLAIR a DWI



Neuropatologie

Histologie – spongiformní změny, numerická atrofie, astrocytoza

Immunohistochemie – detekce patologického prionu PrP^{Sc} po proteolytickém zpracování (proteináza K) – monoklonální protilátky

Western blot – kvalitativní detekce PrP^{res}, různě stupně glykosylace

Genetické vyšetření – PCR PRNP genu z DNA: specifické primery a sekvenování

Genetická CJN

5-15% (20% - ?) prionových nemocí

Četné bodové mutace a inserční mutace, PRNP polymorfismus

E200K

nejčastější

věk 55, trvání 8 měsíců

demence vždy

D178N

mutace s kodonem 129 Val způsobuje gCJN

mutace s kodonem 129 Met způsobuje FFI

Gerstmannův–Sträusslerův–Scheinkerův syndrom (GSS)

autozomálně-dominantní dědičnost

ke konci 4. decennia, trvání 49-57 měsíců

mutace v PRNP genu na 20. chromosomu (v 80% mutace P102L)

výrazná **ataxie** s poruchami chůze

extrapyramidové projevy a spasticita DK

bolestivé parestézie a dysestézie, hyporeflexie

kognitivní postižení mírné

Polymorfismus kodonu 129

PRNP kodon 129 genotyp	MM	MV	VV (v %)
Normální populace	39	50	11
sCJN	66	17	17
vCJN	100	0	0

Nová varianta CJN

Psychiatrické projevy: deprese, úzkost, halucinace

Senzitivní projevy: ve 2/3 dysestézie, parestézie, bolesti

Topický nález: mozečkové projevy, časná ataxie

spasticita, demence, paréza pohledu, dystonie, dyskinezy



vCJD – pulvinar sign

vCJN

	<u>sCJN</u>	<u>vCJN</u>
Věk	66 let	29 let
Trvání	6 měsíců	19 měsíců
MRI hypersignály	caudatus/putamen 60%	pulvinar 90%
EEG	„typické“ 70%	„typické“ 0%

Význam klinických kritérií

nevléčitelné onemocnění

infaustní prognóza

nutnost komplexní paliativní péče

(důsledná léčba bolesti - kontraktury a oschlé sliznice bolí...)

vyhnout se marné léčbě (futile treatment)!

(NE intubace, NE ventilátor, NE dialýza, NE PEG, NE antibiotika...)

Genetické prionové choroby

často atypický průběh: obraz CJN, PN, AN, MSA, PSP...

definitivní průkaz: autopsie + analýza PRNP genu

zásadní význam pro příbuzné:

1. genetické poradenství
2. podpora rodinných příslušníků

Národní referenční laboratoř pro TSE

Oddělení patologie a molekulární medicíny TN

Neurologická klinika TN a IPVZ

**Relevantní klinická diagnostika a post mortem verifikace,
poradenství (familiární formy)**