

Prionová onemocnění

MUDr. Robert Rusina, Ph.D.¹, MUDr. Radoslav Matěj, Ph.D.²

¹Neurologická klinika IPVZ a Thomayerovy nemocnice,

Národní referenční laboratoř pro diagnostiku lidských prionových nemocí, Praha

²Oddělení patologie a molekulární medicíny, Thomayerova nemocnice,

Národní referenční laboratoř pro diagnostiku lidských prionových nemocí, Praha

Prionová onemocnění jsou způsobena proteinovými infekčními částicemi, odolnými vůči běžným sterilizačním postupům. Nejčastější je Creutzfeldtova-Jakobova nemoc, jejíž diagnóza je založena na kombinaci klinického obrazu (rychle progredující demence, poruchy hybnosti pyramidového či extrapyramidového typu, myoklonus, zrakově-prostorové a mozečkové projevy a akinetický mutismus) a průkazu proteinu 14–3–3 v likvoru a/nebo periodických projevů na EEG. MRI obraz hypersignálů v difuzním vážení a FLAIR sekvencích subkortikálně v putamen a ncl. caudatus a v některých korových zónách byl nedávno zahrnut do upravených diagnostických kritérií WHO. Včasné rozpoznání prionového onemocnění má zásadní význam pro pacienta i jeho rodinu u genetických forem. Při neexistenci kauzální terapie lze ušetřit pacienta zbytečných pomocných vyšetření, mnohdy i invazivních, a přejít včas na účinnou paliativní péči.

Klíčová slova: demence, prion, Creutzfeldtova-Jakobova nemoc, 14–3–3 protein.

Prion diseases

Prion diseases are caused by proteinous infectious particles, which are very resistant to usual sterilization procedures. The most current is Creutzfeldt-Jakob disease. Its diagnosis is based on clinical findings (rapidly progressive dementia, pyramidal or extrapyramidal involvement, myoclonus, visuo-spatial impairment and akinetic mutism) and positive 14–3–3 protein in CSF and/or periodic activity on EEG. MRI hyperintensities in FLAIR and diffusion weighted images in subcortical structures (putamen and caudate) and in some cortical areas, are currently being added to new WHO diagnostic criteria. Early recognition of a prion disease is crucial for the patient and his family, mainly in case of genetic forms of diseases. Since causal therapy is inexistent, many futile investigations including invasive procedures can be avoided and adequate palliative care can be introduced.

Key words: dementia, prion, Creutzfeldt-Jakob disease, protein 14–3–3.

Neurol. praxi 2012; 13(2): 78–82

Seznam zkratk

BSE – bovinní spongiformní encefalopatie

FFI – fatální familiární insomnie

gCJN – genetická forma Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci

GSS – Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom

PRNP – gen pro prionový protein

PrP – prionový protein

sCJN – sporadická Creutzfeldtova-Jakobova nemoc

vCJN – nová varianta Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci

Úvod

Prionová onemocnění (označovaná též jako transmisivní spongiformní encefalopatie – TSE) jsou skupinou neurodegenerativních nemocí postihujících zvířata i člověka. Pojem prion („proteinaceous infectious particle“) označuje infekční bílkovinu, která je schopna se sama replikovat i v nepřítomnosti nukleových kyselin (Prusiner a Hsiao, 1994). Prionový protein (PrP) je kódován genem pro prionový protein (PRNP), uloženým na krátkém rameni 20. chromozomu. Fyziologický PrP lze nalézt

na buněčné membráně neuronů, ale i v dalších tkáních; přesná fyziologická funkce této bílkoviny však stále není zcela zřejmá (Aguzzi a Calella, 2009).

Základním patofyziologickým procesem onemocnění je konformační přeměna PrP^C („normálního“ prionového proteinu) do podoby PrP^{Sc} („infekčního“ prionového proteinu). PrP^C má vyšší podíl α -helikální šroubovice (kolem 40 %), zatímco forma PrP^{Sc} se skládá z 45 % vláken β -skládaného listu a pouze 30 % α -šroubovice a získává tak biochemické vlastnosti obtížně degradovatelného amyloidového peptidu s následným patologickým ukládáním v mozkové tkáni.

Sporadická Creutzfeldtova-Jakobova nemoc

Nejčastějším lidským prionovým onemocněním je sporadická forma Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci (sCJN), známá od roku 1920. Odhadovaná incidence je v Evropě kolem 0,5–1,5 případů na milion obyvatel, obě pohlaví jsou postižena zhruba stejně často. Průměrný věk v době vzniku onemocnění je 65 let s rozpětím 14–92 let a zatím stále nebyly identifikovány žádné zjevné rizikové

faktory ani vliv socio-ekonomického statusu (Cali et al., 2006; Mitrová, 2007).

Průměrná doba trvání nemoci je 4,5 měsíců (s rozptylem 8 měsíců) a pouze necelá 4 % pacientů přežijí déle než dva roky.

Klinická diagnóza se opírá o rychle se vyvíjející demenci. Kromě vzácné Heidenhainovy varianty, kde převažuje postižení zrakově-prostorových funkcí včetně vizuálních halucinací a korové slepoty v důsledku časného postižení primární a asociální zrakové kůry, je obzvláště častá kognitivní alterace u CJN málo specifický. Demence je rychle progredující, s postižením všech složek kognice v různé kombinaci (porucha orientace v čase, prostoru, porucha paměti, frontální dysfunkce, afázie, agnozie). Asi u třetiny nemocných mohou předcházet nespecifické prodromální příznaky (únava, nespavost, deprese, hubnutí, cefalea).

K demenci se připojují nejméně dva ze čtyř následujících klinických projevů (tabulka 1):

■ **myoklonus** může být omezen jen na některé svalové skupiny, ale často se setkáváme s generalizovanými projevy; na počátku bývá vyvolán úlekem nebo prudším poklepem na svalstvo hrudníku či končetin (tzv. „stimulus

Tabulka 1. Diagnostická kritéria sporadické formy Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci**Diagnostická kritéria sporadické formy Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci****Možná sCJN**

Demence s rychlým průběhem nepřesahujícím dva roky a nejméně 2 další příznaky z následujícího výběru:

- myoklonie
- zrakové projevy, mozečková ataxie, nystagmus
- pyramidové příznaky, extrapyramidový syndrom
- akinetický mutismus

Pravděpodobná sCJN

možná sCJN a pozitivní nález proteinu 14–3–3 v likvoru nebo

možná sCJN a typické EEG projevy (obraz generalizovaných trifázických nebo polyfázických vln, které se

periodicky opakují v intervalech 0,5–2 s, trvají 100–300 ms) nebo

možná sCJN a MRI obraz hypersignálů v difúzním vážení a na FLAIR sekvencích podkorové (putamen a ncl. caudatus) a v některých korových zónách (frontálně a periinzulárně)

Jistá (prokázaná) sCJN

neurohistologické vyšetření doplněné imunohistochemickými metodami a metodou western blot, které ověřují přítomnost prionů v mozkové tkáni

bound myoclonus“), později bývá přítomen spontánně, v různé intenzitě i trvání

- **mozečkové a zrakové prostorové dysfunkce** zahrnují vedle ataxie a nystagmu i poruchy pohledu, mohou se vyskytnout i výpadky zorného pole či zrakové halucinace
- **pyramidové a extrapyramidové projevy** vedou ke změnám svalového tonu s ataxií a poruchami chůze, oslabení síly se vyskytuje v různé intenzitě od parézy až po plegii
- postupně se rozvíjí se **akinetický mutismus**, pacient je nepohyblivý, rigidní, neschopen souvislé řeči (v podstatě se jedná o extrémní formu frontální inhibice)

Diferenciální diagnóza je poměrně široká, nejčastěji bývá sCJN zaměňována za Alzheimerovu nemoc, podobný obraz mohou mít encefalitidy, tumory mozku (především gliomatosis cerebri, primární CNS lymfom), subkortikální vaskulární demence nebo frontotemporální lobární degenerace (Matěj et al., 2007).

Náhodně přenesená (iatrogenní) Creutzfeldtova-Jakobova nemoc

První případy iatrogenního přenosu byly popsány v roce 1974, celkový počet je kolem 250. V současnosti se užívá pojem náhodně přenesená (accidentally transmitted). Nejčastěji byly způsobeny transplantací tvrdé pleny, užitím růstového hormonu a gonadotropinu získaného z lidských hypofýz, dále transplantací rohovky, užitím nedostatečně sterilizovaných intracerebrálních elektrod.

Dodržováním preventivních opatření při chirurgických zákrocích, označením biologicky nebezpečných vzorků, správným opatřením při čištění a dekontaminaci nástrojů, by iatrogení přenos měl být účinně omezen na nejnížší možnou míru.

Nová varianta CJN (nvCJN, též vCJN)

První případy byly diagnostikovány ve Velké Británii v roce 1996. Vztah vCJN k bovinní spongiformní encefalopatii (BSE) určila typizace kmene prionů a experimentální přenos na transgenní i konvenční myš. Z těchto studií plyne, že vCJN je s vysokou pravděpodobností lidská verze BSE.

Klinické příznaky těchto pacientů se liší od klasické sporadické CJN, v popředí je ataxie, poruchy čítí (včetně bolestivých parestezií a dysestezií na končetinách a časně psychiatrické projevy). Postupně se rozvíjí demence, myoklonie však nemusí být pravidlem (Heath et al., 2010). Patologickou formu prionového proteinu lze u vCJN (na rozdíl od sCJN) prokázat v biopsii orgánů retikuloendotelového systému, zejména ve tkáni krční mandle či appendixu.

V současnosti je potvrzených případů vCJN více než 200. Téměř všechny pocházejí z Velké Británie, další ojedinělé případy byly popsány v dalších zemích (např. ve Francii, Irsku, Kanadě, Itálii, Španělsku, Nizozemí nebo Japonsku). V České republice nebyl výskyt vCJN dosud nikdy zaznamenán.

V posledních letech se objevily indicie svědčící pro možnost přenosu TSE krevní cestou, bylo popsáno několik případů možné kontaminace krevních derivátů novou variantou CJN ve Velké Británii, zatím však je k dispozici málo ověřených údajů. Situace je komplikována tím, že není dostupný žádný test, který by umožnil preklinickou diagnózu a testování dárců krve.

Kuru

Toto onemocnění se vyskytovalo na Nové Guinei u etnické skupiny Fore jako důsledek rituálního kanibalizmu. V r. 1973 se zdařil experimentální přenos na šimpanze, za který byla později udělena Gajduskovi Nobelova cena za lékařství a fyziologii.

Inkubace je 4–20 let, objevuje se třes (odtud název – „kuru-kuru“), mozečkové příznaky, hlavně ataxie a dysartrie, extrapyramidové příznaky, choreatické pohyby, vážné polykání, přidává se inkontinence stolice a moči. Nemoc končí kachexií a úmrtím během 3–9 měsíců, nejdelší průběh byl 2 roky (Prusiner a Hsiao, 1994).

Genetická prionová onemocnění

Familiární podoby CJN (v současnosti se užívá pojem genetická forma CJN) jsou způsobeny mutací genu kódující prionový protein (*PRNP*) na 20. chromozomu. Tvoří asi 10–15 % lidských prionových onemocnění, v některých zemích je jejich výskyt ale podstatně vyšší (např. v Izraeli v etnické skupině Židů libyjského původu, na Slovensku na Oravě, na Kysucích a také kolem Rožňavy).

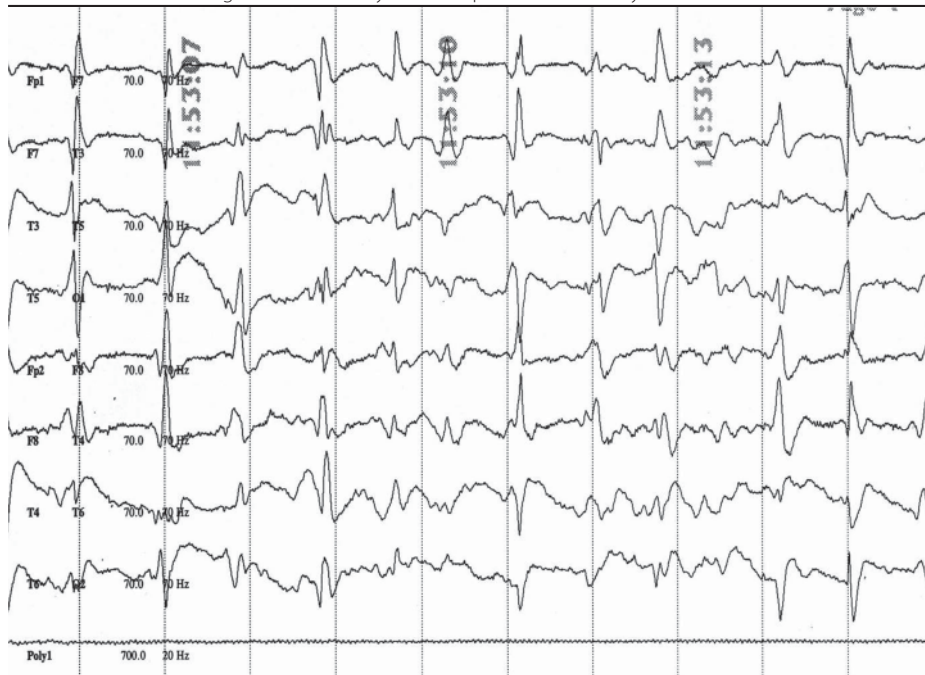
Klinické a neuropatologické spektrum genetických forem TSE je extrémně různorodé. Dědičnost je autozomálně dominantní s neúplnou penetrancí. Nejčastější jsou familiární formy Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci; velmi vzácný je Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom (GSS) nebo fatální familiární insomnie (FFI) (Kovacs et al., 2005).

Genetická forma Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci

Onemocnění je způsobeno mutací v *PRNP* genu, bylo popsáno kolem dvaceti různých mutací vedoucích zpravidla k záměně jedné aminokyseliny za jinou v řetězci PrP. Mutace *E200K* je zdaleka nejrozšířenější, klinicky i neuropatologicky se onemocnění velmi podobá sCJN. Mutace *D178* způsobuje gCJN, pokud se současně na pozici 129 mutované alely *D178N* vyskytuje aminokyselina valin. Metionin na 129 pozici společně s mutací *D178N* je příčinou FFI.

Vedle kauzálních mutací jsou známy i další změny v genu *PRNP* (tzv. polymorfizmy), které samo o sobě prionové onemocnění nezpůsobují, ale mohou ovlivnit individuální riziko rozvoje CJN nebo ovlivnit jeho průběh.

Velmi důležitý je polymorfismus *PRNP* genu v oblasti kodonu 129. Největší vnímavost vůči prionovým onemocněním mají homozygoti s kombinací aminokyselin metionin-metionin nebo pak valin-valin. Minimální vnímavost mají heterozygoti. U sporadické formy CJN se vyskytuje až 68 % případů homozygotů s výskytem na 129 kodonu metionin-metionin, nová varianta CJN má toto uspořádání ve 100 %. Významná je role polymorfizmu kodonu 129, pokud je současně přítomna mutace na kodonu 178 (viz výše).

Obrázek 1. EEG obraz generalizované symetrické periodické aktivity

Stanovení polymorfismu *PRNP* v současné době není považováno za vhodný a přínosný diagnostický postup u pacientů s podezřením na sporadickou formu Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci.

Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom (GSS)

Je autozomálně dominantně dědičné onemocnění popsané v roce 1936, jehož první příznaky se objevují obvykle ke konci 4. decenia a doba trvání onemocnění je v průměru 49–57 měsíců, tedy podstatně delší než u CJN.

Klasický klinický obraz zahrnuje výraznou ataxii s poruchami chůze, později se přidružuje kognitivní alterace různého rozsahu, mohou se vyskytnout bolestivé parestzie a dysestzie nebo pruritus. Nicméně průběh GSS může být atypický, s časnou demencí, těžkým neuropatickým postižením (včetně fascikulací a amyotrofií), byly popsány i případy geneticky potvrzené GSS probíhající pod obrazem sporadické Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci nebo připomínající progresivní supranukleární obrnu.

Zdaleka nejčastější (80 % případů GSS) a zároveň první rozpoznanou mutací je P102L, ta byla rovněž zjištěna u původní rodiny popsané Gerstmannem.

Fatální familiární insomnie (FFI)

Onemocnění, popsané poprvé v roce 1986 (Lugaresi et al., 1986) a jehož genetický prionový původ byl objeven v roce 1992 (Medori et al., 1992), se projevuje nespavostí a dysautonomií, později se objeví ataxie, dysartrie, myoklonus

a pyramidové příznaky. V závěru onemocnění je insomnie úplná, doprovází ji demence, rigidity, dystonie a mutismus. Nejčastější příčinou je mutace D178N asociovaná s metioninem na pozici 129.

Z pomocných vyšetření

Pomocná vyšetření jsou nezbytná pro potvrzení klinické diagnózy prionového onemocnění (tabulka 1). Rutinně se používá EEG, vyšetření likvoru a MRI.

EEG

Typický EEG nález – obraz generalizovaných symetrických trifázických nebo polyfázických vln, které se periodicky opakují v intervalech 0,5–2 s, trvají 100–300 s (obrázek 1) – má pro diagnózu sCJN senzitivitu 67% a specifitu 86%. EEG u vCJD obvykle nachází jen nespecifický obraz pomalých vln.

Mozkomíšni mok

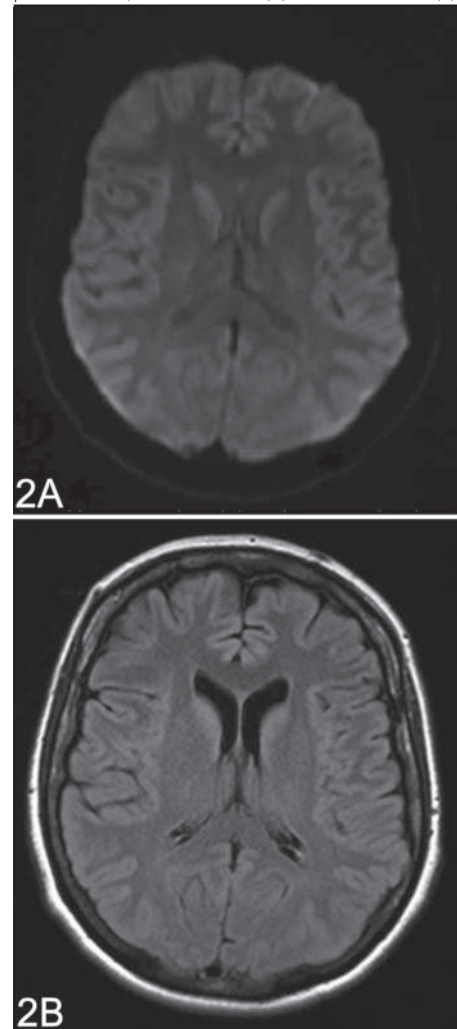
Protein 14–3–3 se uvolňuje do likvoru v řadě onemocnění, postihujících mozkovou tkáň (krvácení, rozsáhlé ischemie, tumory, záněty aj). Průkaz proteinu 14–3–3 v likvoru není specifický pro CJN (Berg, Holzmann a Riess, 2003). U rychle progredujících neurodegenerativních demencí je nicméně přítomnost β -podjednotky proteinu 14–3–3 v mozkomíšním moku považována za jeden z hlavních paraklinických diagnostických markerů sporadické formy Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci (Castellani et al., 2004, Matěj et al., 2008), a je součástí diagnostických kritérií – (tabulka 1).

Častým nálezem u CJN je rovněž velmi vysoká hladina celkového a fosforylovaného tau proteinu (h-tau a p-tau) v likvoru, tento test je mnohdy dokonce citlivější než přítomnost proteinu 14–3–3, v současné době však není součástí platných diagnostických kritérií.

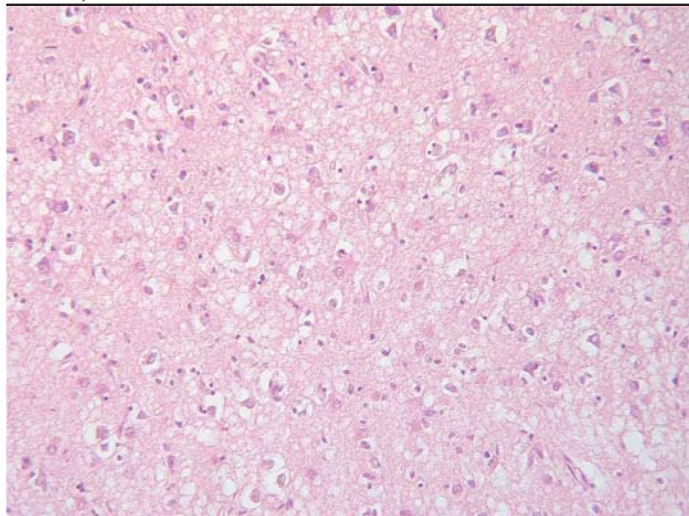
MRI

V poslední době se výrazně zlepšila MRI diagnostika u prionových onemocnění, kde hypersignály v difuzním vážení a na FLAIR sekvencích v podkorových oblastech (zejména putamen a ncl. caudatus) a v některých korových zónách (především frontálně a periinsulárně) byly opakovaně popsány u sporadické formy CJN (obrázek 2) s 67 % senzitivitou a až 93 % specificitou (Shiga et al., 2004; Young et al., 2005). Recentně byly tyto nálezy zahrnuty do upravených revizovaných nových diagnostických kritérií WHO (Zerr et al., 2009).

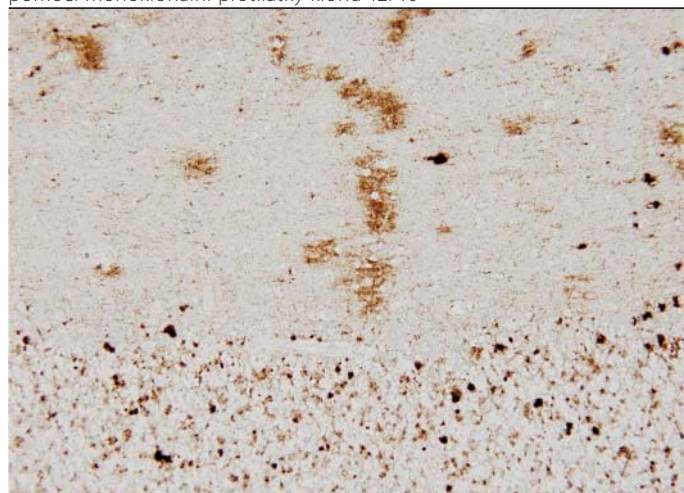
U vCJN může MRI prokázat až v 90 % případů symetrické hypersignály v zadní části talamu v sekvencích FLAIR (tzv. „pulvinar sign“) (Zeidler et al., 2000).

Obrázek 2. MRI hypersignály ncl. caudati a v kůře periinsulárně; difuzní vážení (A) sekvence FLAIR (B)

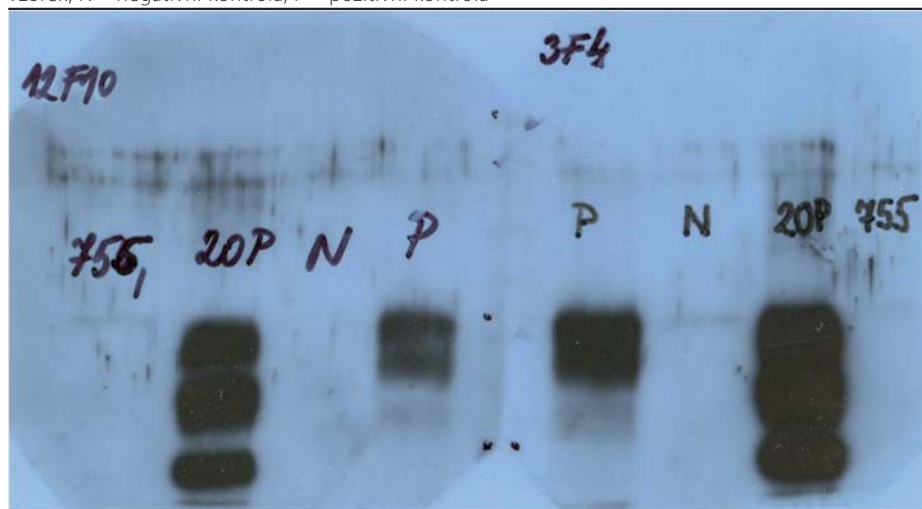
Obrázek 3. Výrazná spongiformní dystrofie mozkové kůry u Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci



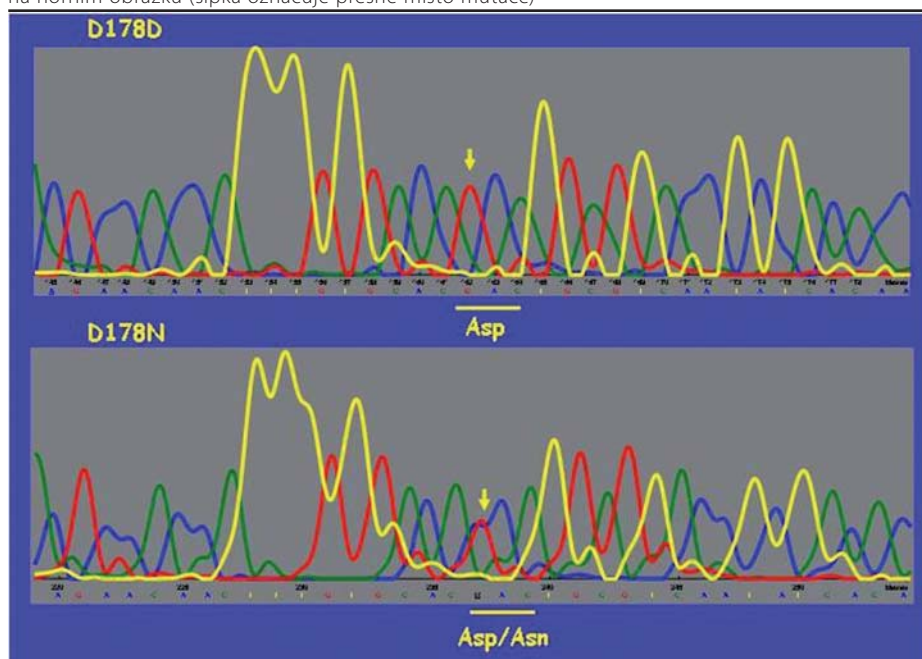
Obrázek 4. Imunohistochemická pozitivita depozit patologické formy prionového proteinu v mozečku u Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci ozřejmená pomocí monoklonální protilátky klonu 12F10



Obrázek 5. Výsledek vyšetření přítomnosti patologické formy prionového proteinu v mozkové tkáni metodou western blot dvěma klony protilátek (12F10 a 3F4); 20P – pozitivní vzorek, 755 – negativní vzorek, N – negativní kontrola, P – pozitivní kontrola



Obrázek 6. Sekvenační křivka na dolním obrázku ukazuje patogenní variaci (mutaci) g. 532 G > A (Asp178Asn) vedoucí k substituci kodonu GAC (Asp) na AAC (Asn) v PRNP genu ve srovnání s nemutovaným genem na horním obrázku (šipka označuje přesné místo mutace)



Neuropatologie

Definitivní diagnóza lidských prionových chorob je založena na neurohistologickém vyšetření mozkové tkáně doplněném imunohistochemickými metodami prováděnými několika typy protilátek a metodou westernblot, které ověřují přítomnost patologicky změněného prionového proteinu ve tkáni (Parchi et al., 1999). V případě familiárních podob se sekvenuje gen *PRNP* a hledá se kauzální patogenní variace.

Klasickou neurohistologickou trojicí změn při sCJN (a dalších prionových nemocích) je spongiformní dystrofie, numerická atrofie neuronů a sekundární izomorfni astroglie (obrázek 3). Spongiformní dystrofii charakterizují vakuoly v neuropilu, jejichž průměr je 2–20 μm. Objevují se ložiskově, je nutné odlišit je od artefaktů, mozkového edému a od vakuol, které se objevují v horních korových vrstvách při různých příčinách korové atrofie, zejména při frontotemporálních lobárních degeneracích. Imunohistochemické vyšetření užívá různé typy protilátek ozřejmujících výskyt patogenních prionů ve tkáni (obrázek 4).

Posléze je rovněž biochemicky typizován subtyp prionového proteinu metodou western blot (obrázek 5).

Nález při vCJN se od změn při sCJN odlišuje histologicky, imunohistochemicky a imunologicky. Novou variantu CJN charakterizuje velký počet "floridních" plak v kůře mozku i mozečku, shluky malých plak v imunohistochemickém obraze, amorfni pericelulární a perivaskulární kupení PrP, těžké spongiformní změny a perineuronální a axonální kupení PrP v neostriatu, výrazná astrocytóza a numerická atrofie neuronů v zadních talamických jádrech a mezencefalu, perineurální a retikulární kupení PrP v šedé hmotě kmene a prodloužené míchy. Specifický je rovněž biochemický profil patologického prionového proteinu.

Terapeutické aspekty

Prionová onemocnění mají infaustní výsledek a jejich průběh je terapeuticky zcela neovlivnitelný. V popředí je léčba symptomatická (např. clonazepam nebo valproát k potlačení myoklonu), analgetika a podpůrná opatření. Jakmile onemocnění dospěje do velmi pokročilé a terminální fáze, je důležité orientovat se na komfort pacienta, jeho důstojné umírání, na podporu a doprovázení rodiny (Rusina et al., 2010).

Závěr

Definitivní potvrzení diagnózy prionového onemocnění umožní až post mortem neuropatologické vyšetření (s výjimkou případů diagnostikovaných z biopsie mozkové tkáně). Genetické formy prionových chorob mohou mít různé projevy i průběh, od obrazů typických pro sporadickou Creutzfeldtovu-Jakobovu nemoc, přes atypickou Parkinsonovu nebo Alzheimerovu nemoc až po multisystémovou atrofii, progresivní supranukleární obrnu a jiné syndromy.

Neuropatologické vyšetření a následná analýza *PRNP* genu (obrázek 6) za účelem vyhledání možné kauzální mutace jsou nezbytné u všech podezření na sporadickou Creutzfeldtovu-Jakobovu nemoc a rovněž u atypicky probíhajících neurodegenerací za účelem průkazu (nebo vyloučení) genetické příčiny onemocnění. Na druhou stranu stanovení polymorfismu *PRNP* genu není součástí doporučených rutinních vyšetřovacích postupů.

V České republice je autoptická verifikace všech podezření na prionové onemocnění povinná a podléhá hygienicko-epidemiologické surveillanci.

Správné rozpoznání prionového onemocnění má zásadní význam pro pacienta samotného i jeho rodinu. Při neexistenci kauzální terapie lze ušetřit pacienta zbytečných dalších pomocných vyšetření, mnohdy invazivních postupů a je možné začít s včasnou a cílenou paliativní péčí. V případě prokázání dědičného onemocnění je pak genetické poradenství a podpora rodiných příslušníků věcí zásadního významu.

Podpořeno grantem IGA NS 10335–3/2009.

Literatura

1. Aguzzi A, Calella AM. Prions: protein aggregation and infectious diseases. *Physiol Rev* 2009; 89: 1105–1152.
2. Berg D, Holzmann C, Riess O. 14–3–3 protein in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 752–762.
3. Castellani RJ, Colucci M, Xie Z, Zou W, Li C, Parchi P, Capellari S, Pastore M, Rahbar MH, Chen SG, Gambetti P. Sensitivity of 14–3–3 protein test varies in subtypes of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004; 63: 436–442.
4. Heath CA, Cooper SA, Murray K, Lowman A, Henry C, MacLeod MA, Stewart GE, Zeidler M, MacKenzie JM, Ironside JW, Summers DM, Knight RSG, Will RG. Validation of diagnostic criteria for variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2010; 67: 761–70.
5. Kovacs GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, van Duijn C, Collins SJ, Boyd A, Giulivi A, Coulthart M, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP, Zerr I, Kretzschmar HA, de Pedro-Cuesta J, Calero-Lara M, Glatzel M, Aguzzi A, Bishop M, Knight R, Belay G, Will R, Mitrova E. Genetic prion disease: the EUROCD experience. *Hum Gen* 2005; 118: 166–174.
6. Lugaresi E, Medori R, Montagna P, Baruzzi A, Cortelli P, Lugaresi A, Tinuper P, Zucconi M, Gambetti P. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Engl J Med* 1986; 315: 997–1003.
7. Matěj R, Nováková J, Fiala J, Koukolík F, Rusina R. Vyšetřování proteinu 14–3–3 v mozkomíšním moku: Klinicko-patologická korelace. *Cesk Slov Neurol N* 2008; 104(71): 695–699.
8. 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.

9. Medori R, Tritschler HJ, LeBlanc A, Villare F, Manetto V, Chen HY, Xue R, Leal S, Montagna P, Cortelli P, Tinuper P, Avoni P, Mochi M, Baruzzi A, Hauw JJ, Ott J, Lugaresi E, Autilio-Gambetti L, Gambetti P. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med* 1992; 326: 444–449.

10. Mitrová E. Prionové choroby a ich aktuálny epidemiologický význam. *Neurol. praxi* 2007; 3: 143–144.

11. Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P, Poser S, Rojiani A, Streichemberger N, Julien J, Vital C, Ghetti B, Gambetti P, Kretzschmar H. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999; 46: 224–233.

12. Rusina R, Rusinová K, Holmerová I, Šimek J. Léčba pokročilé demence – paliativní přístup. *Neurol. praxi* 2010; 11: 16–19.

13. Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, Fukushima R, Shibuya S, Sato S, Konno H, Doh-ura K, Mugikura S, Tamura H, Higano S, Takahashi S, Itoyama Y. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004; 63: 443–449.

14. Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, Martindale JL, Henry RG, Liu S, Lu Y, Wong S, Liu H, Miller BL, Dillon WP. Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1551–1562.

15. Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA, Knight R, Stewart G, MacLeod MA, Ironside JW, Cousens S, Colchester AC, Hadley DM, Will RG. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 2000; 355: 1412–1418.

16. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, Breithaupt M, Varges D, Meissner B, Ladogana A, Schuur M, Haik S, Collins SJ, Jansen GH, Stokin GB, Pimentel J, Hewer E, Collie D, Smith P, Roberts H, Brandel JP, van Duijn C, Pocchiari M, Begue C, Cras P, Will RG, Sanchez-Juan P. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009; 132: 2659–2668.

Článek přijat redakcí: 9. 11. 2011

Článek přijat k publikaci: 13. 12. 2011

MUDr. Robert Rusina, Ph.D.

Neurologická klinika Thomayerova nemocnice a IPVZ
Videňská 800, 140 59 Praha 4
robert.rusina@tn.cz

