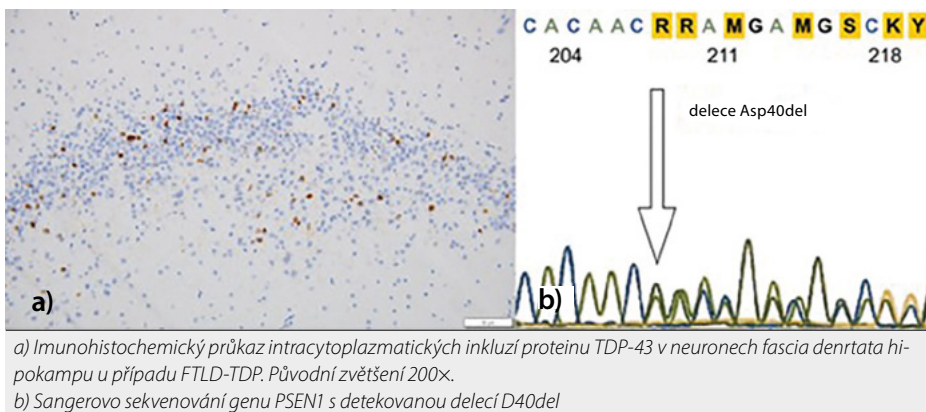
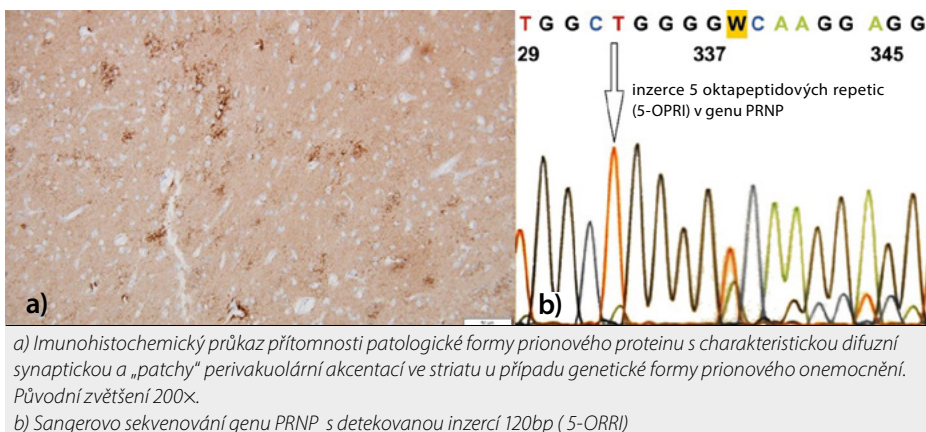


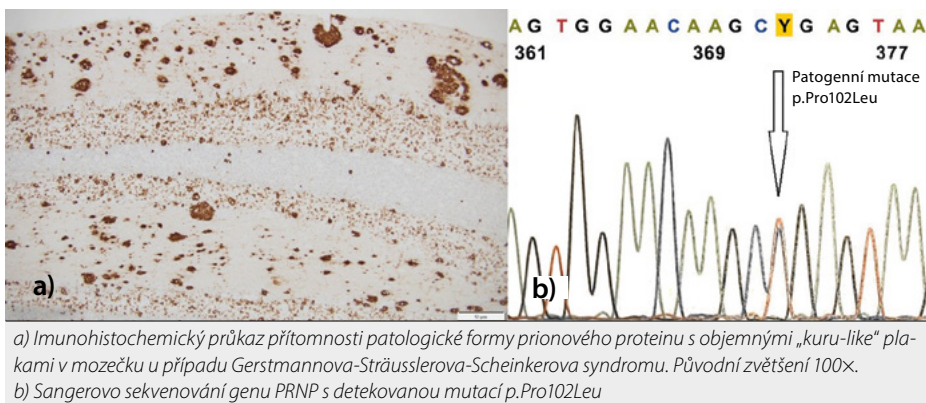
Obr. 2.



Obr. 3.



Obr. 4.



Dlouhodobě před vznikem nemoci byly patrné neadekvátní reakce na emoční události, utíká z domu, zapomíná, co chtěl říct, pointu řeči, mívá sny o lidech, kteří jsou již mrtví. Neurologicky mírně euforické ladění, dominuje změna osobnosti charakteru deliberace. Středně těžká demence, výrazné narušení běžných denních aktivit.

**Neuropatologický náález:** Frontotemporální lobární degenerace s inkluzemi proteinu TDP-43 (FTLD-TDP), nejspíše subtypu B v Harmonizované klasifikaci dle Mackenzieho a neurodegenerace spadající do širšího rámce tauopatií, tzv. na věk váza-

nou primární tauopatií (primary age-related tauopathy – PART; dříve též tzv. senilní demence s tangles).

**Genetický náález:** Genetickým vyšetřením jsme v kódující sekvenci genu PSEN1 (NM\_000021) v kodonu 40 exonu 4 prokázali delecí Asp40del (delGAC) v heterozygotním stavu (Obr. 2).

**Definitivní náález:** FTLD-TDP s detekovanou patogenní variací genu PSEN1 D40del, tedy překvapivě s patogenní variací v literatuře dávanou spíše do souvislosti s Alzheimerovou nemocí než s onemocněními z okruhu FTLD (Nygaard et al., 2014).

### Případ č. 3 Patogenní mutace 120bp inzerce v genu PRNP

**Neurologický náález:** V rodině je pozitivní anamnéza s velkou genetickou zátěží, několik let progredující kognitivní deficit s převahou v oblasti mnestických funkcí, zrakově-prostorových a exekutivních funkcí a pozornosti; MRI s atrofií s maximem frontotemporálně.

**Neuropatologický náález:** Creutzfeldtova-Jakobova nemoc, při prokázané genetické zátěži odpovídá genetické formě CJD.

**Genetický náález:** V kódující sekvenci genu PRNP (NM\_000311) byla Sangerovým sekvenováním identifikovaná inzerce 5 oktapeptidových repetit, tedy inzerce 120 bp (5-OPRI) (R2-R2-R2-R3-R4) (Obr. č. 3).

**Definitivní náález:** Genetická Creutzfeldtova-Jakobova nemoc s nově popsanou patogenní inzercí 120 bp (OPRI). Následně bylo genetické postižení potvrzeno u dvou sester, z nichž u jedné bylo onemocnění verifikováno neuropatologicky. Následně bylo onemocnění retrospektivně popsáno u bratra, který zemřel již v roce 2001.

### Případ č. 4 Patogenní mutace p. Pro102Leu v genu PRNP a p. Arg110Ter v genu GRN

**Neurologický náález:** Pacientka s prokázanou mutací v genu PRNP progredovala pod obrazem mozečkového syndromu a postupným kognitivním deficitem, postupně ke zhoršení stavu, schopnost sedět jen s oporou, nechodící. Následně byla přijata na neurologické oddělení, zmírňování projevů onemocnění a tlumení diskomfortu a pacientka umírá.

**Neuropatologický náález:** Při pitvě potvrzena klinická diagnóza Gerstmannova-Sträusslerova-Scheinkerova syndromu (GSS) při známé genetické zátěži. Doprovodným nálezem byla depozita patologicky změněného proteinu TDP-43 a ubikvitinu charakteru vývoje FTLD s fosfoTDP-43 pozitivními neuronálními změnami (FTLD-TDP).

**Genetický náález:** U probandky byla prokázána mutace v genu PRNP (NM\_000311) p.Pro102Leu (c.305C>T) v heterozygotním stavu, která svědčí pro hereditární formu prionového onemocnění charakteru GSS. V kódující sekvenci genu GRN (NM\_002087) byla navíc nalezena patogenní varianta p. Arg110Ter (c.328C>T). Dle dostupné literatury byla tato varianta popsá-