

Dominantným príznakom je syndróm rýchlo sa rozvíjajúcej demencie. Vznik neprehliadnuteľnej kognitívnej poruchy je niekedy taký rýchly (až v 5 % prípadov), že vzniká dojem náhlej cievnnej mozgovej príhody (Joshi et Ahuja, 2023). V tzv. západných krajinách a v Číne je priemerné prežívanie 7,1 mesiaca a úmrtnosť do jedného roka od vzniku 78,5 % (Chen et al., 2013). Japonská populácia je rozdielna, s najdlhším prežívaním 17,4 mesiaca a ročnou úmrtnosťou 46 % (Nagoshi et al., 2011). Najdlhšie prežívanie pacienta na Slovensku, ale s gCJD, bolo 13 mesiacov (Drobný et al., 2004). Priemerný vek vzniku sCJD je okolo 60 rokov. Podstatou sCJD je stochastický model endogénnej produkcie PrP<sup>Sc</sup> a neschopnosti cerebrálnych bunkových systémov patologickú bielkovinu odstrániť. Sporadická CJD môže byť spôsobená aj somatickými mutáciami génu *PrP*. Okrem stúpajúceho veku sú s rizikom vzniku ochorenia spojené niektoré polymorfizmy génu *PrP*.

Kľúčovým sa nateraz javí byť kodón 129, kde sa nachádza buď metionín (M), alebo valín (V). V tejto pozícii sú tri možné kombinácie: MM, MV a VV. V zdravej kaukazskej populácii sa uvádza distribúcia 51 % MV, 37 % MM a 12 % VV (Collinge et Palmer et Dryden, 1991). Homozygotnosť kodónu 129 je výrazne zastúpená (hlavne homozygotnosť MM) v skupine pacientov so sCJD. Okrem zvýšeného rizika vzniku ovplyvňuje kodón 129 aj fenotypovú expresiu ochorenia. Heterozygotní pacienti majú pomalšiu neurologickú deterioráciu a dlhšie trvanie sCJD v porovnaní s homozygotmi VV a s homozygotmi MM, ktorí predstavujú najagresívnejší klinický variant sCJD (Mead et al., 2016). Štruktúra kodónu 129 môže slúžiť ako parciálny prediktor vývoja ochorenia. V zdravej ázijskej populácii je kodón 129MM dominantne zastúpený (viac ako 90 %) a nie je opísaná žiadna jeho príčinná súvislosť so vznikom sCJD. Väčšina prípadov VPSPR je naopak 129 homozygotná VV (viac ako 65 %). V ázijskej populácii boli zistené (aj keď zatiaľ nedostatočne dokázané) informácie o polymorfizmoch kodónu 219, ktoré majú protektívny účinok pred sCJD (Jeong et al., 2004).

Pri kombináciách polymorfizmu 129 s typom PrP (typ 1 alebo typ 2 podľa Western blot analýzy) dostaneme 6 molekulových podtypov sCJD (MM1, MV1, VV1, MM2, MV2, VV2). Tieto sa navzájom odlišujú klinickou

prezentáciou, vekom vzniku, trvaním ochorenia, výsledkami pomocných vyšetrení, ako aj neuropatologickým vzorcom.

Ďalej sa skúmala aj genetická súvislosť sCJD mimo génu *PrP*. Použili sa techniky GWAS (genetic wide association studies). Niektoré štúdie mali redukovanú výpovednú hodnotu z dôvodu počtu probandov. Najväčšia štúdia s 5 208 pacientmi dokázala súvislosť sCJD s génmi *STX6* a *GAL3ST1* (Jones et al., 2020). Na vznik a vývoj sCJD majú nevyhnutne vplyv aj epigenetické faktory (Hernaiz et al., 2022).

### Získané PO

Kuru opísali Gajdusek a Zigas ako endemické ochorenie národa Fore (Papua-Nová Guinea) (Gajdusek et Zigas, 1959). Horizontálny prenos ochorenia bol podmienený rituálnym endokanibalizmom. Klinický obraz pozostával z ťažkého mozočkového syndrómu (kuru – triasť sa) so štádiom, keď bol pacient ešte schopný postoja a chôdze, nasledovalo štádium sediaceho a nakoniec iba ležiaceho pacienta. Neurologické poškodenie sa z mozočka postupne rozšírilo do ďalších oblastí CNS a ochorenie končilo v priemere po 12 mesiacoch letálne. V úvodných štádiách chýbala kognitívna porucha. Pozoruhodná bola aj pohlavná a veková distribúcia chorých. 60 % tvorili dospelé ženy, 2 % dospelí muži a zvyšok tvorili deti a adolescenti obidvoch pohlaví. Toto bolo podmienené skutočnosťou, že rituálny endokanibalizmus prebiehal pod patronátom žien, s ktorými žili všetky deti a dospievajúce ženy. Muži a chlapci starší ako 7 rokov boli komunitne oddelení a týchto obradov (a konzumácie) sa väčšinou nezúčastňovali. Veková distribúcia chorých bola od 4 do 60 rokov (Liberski et al., 2019). Posledné úmrtie na kuru bolo hlásené v roku 2005 (Alpers, 2008). Štátne opatrenia na odstránenie kanibalizmu boli (podľa všetkého) úspešné a kuru sa považuje za eradikované ochorenie. Osoby s alelou 129 V boli odolnejšie proti vzniku kuru. V skupine homozygotov 129MM, ktorí nerozvinuli ochorenie, bol zistený protektívny polymorfizmus G127V (Asante et al., 2015).

Ako iatrogénnu CJch (iCJch) označujeme ochorenie u pacientov s typickým klinickým obrazom CJch, na ktorých bolo PO prenesené horizontálnym spôsobom jedným z nasledu-

júcich známych mechanizmov: hypofyzárne hormonálne extrakty, korneálne transplantáty a transplantáty dura mater odobraté z kadáverov a kontaminované neurochirurgické inštrumentárium (vrátane intracerebrálnych elektród).

Osobitný typ získaného PO predstavuje nový variant CJch (vCJch), ktorý vznikol preložením medzidruhovej bariéry (t.j. prenosom zvieracej prionózy BSE na človeka) konzumáciou kontaminovaných hovädzích produktov. Laická verejnosť hovorí opakovane o konzumácii hovädzieho mäsa (steaky), ale reálny transmisibilný potenciál majú výrobky obsahujúce signifikantné množstvá nervového a lymfatického tkaniva chorých zvierat. vCJch je teda antropozoonóza vyvolaná zvieracím PrP<sup>Sc</sup>. Unikátnym poznáním je, že práve z osôb s nerozpoznaným vCJch bolo PO horizontálne prenesené na ďalších ľudí kontaminovanými krvnými derivátmi (Ironsides, 2006). Klinicky sa vCJch prejavuje včasnými psychiatrickými príznakmi a neuropatickou bolesťou, neskôr všetci pacienti manifestovali mozočkovú ataxiu. Priemerný vek vzniku sa udáva 29 rokov a demencia je príznakom pokročilejších štádií ochorenia, nie iníciaľneho. Priemerné obdobie prežívania bolo 14 mesiacov. Z pomocných vyšetrení MR mozgu obsahovalo špecifický pulvinarový príznak. Izolácia PrP<sup>Sc</sup> bola možná aj z tonzíl. Takmer všetci pacienti s vCJch boli homozygoti 129MM. Napriek tomu existujú nekroptické indície, že klinicky asymptomatické osoby alebo pacienti s diagnózou možnej sCJch nesúci v pozícii 129 MV alebo 129VV môžu byť zdrojom prenosu vCJch na ďalších ľudí (oni sami sú pred typickou manifestáciou ochorenia úplne alebo čiastočne chránení zložením kodónu 129) (Peden et al., 2004).

### Genetické PO

Genetické PO sú podmienené zmenami v géne *PrP* na chromozóme 20p13. Rozlišujeme tri základné typy génovej zmeny: „missense“ mutácie, inzercie alebo delécie oktapeptidového úseku (OPRI – octapeptide repeat insertions, OPRD – octapeptide repeat deletions) a „non sense“ mutácie (tzv. stop kodón). Nateraz je opísaných viac ako 60 rôznych mutácií. Štyri z nich (E200K, D178N, P102L a A117V) spôsobujú nadpolovičnú väčšinu všetkých genetických PO. Vysoká pene-