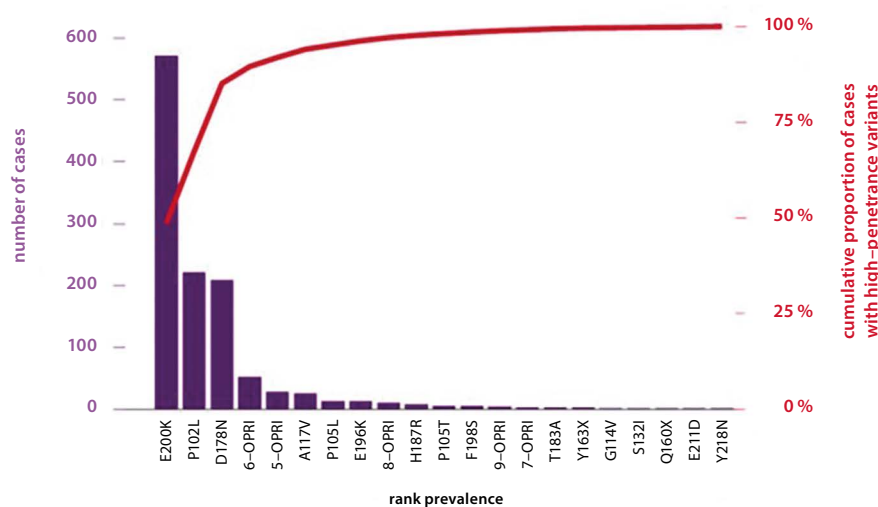
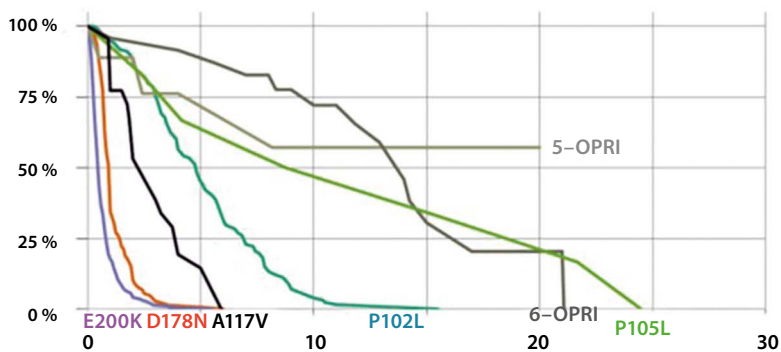


Obr. 4. Genetické PO: počty prípadov v závislosti od frekvencie a penetrancie jednotlivých mutácií (prevzaté s povolením z Goldman et Vallabh, 2022)



Obr. 5. Dĺžka prežívania pacientov s genetickými PO podľa typu mutácie (prevzaté s povolením z Goldman et Vallabh, 2022)



trancia je preukázaná v skupine variantov (E200K, D178N, P102L, A117V, 6-OPRI, 5-OPRI a P105L) (Obr. 4). Na druhej strane spektra patogénnych variantov sú mutácie V210I, V180I a M232R, ktorých penetranciu charakterizuje celoživotné riziko v rozpätí 0,1 – 10,0 % (Obr. 5). Konfigurácia v kodóne 129 podobne ako pri sporadických a získaných PO ovplyvňuje riziko vzniku a rýchlosť progresie genetických PO, na druhej strane sa nezdá, že by ovplyvňovala vek vzniku ochorenia. Fenomén anticipácie nebol pri genetických PO potvrdený (ani v prípadoch OPRI). Zmeny génu *PrP* sú unifikujúcim faktorom genetických PO. V kontraste s tým je fenotypová klinická heterogenita manifestácie jednotlivých ochorení. Z historického hľadiska rozpoznávame tri klasické fenotypy (gCJD, GSS a FFI). Reálna prax nám ukazuje prekrývanie sa týchto typov. Rôzne prezentácie nie sú dané iba rôznymi mutáciami, ale sú bežné aj v jednej postihnutej rodine alebo dokonca u jednovaječných dvojčiat (Appleby et Shetty et Elkasaby, 2022). V každom prípade

je možné klinický fenotyp rozdeliť aj podľa trvania ochorenia na rýchlo progredujúce varianty (približne 2/3 PO, smrť do 2 rokov od vzniku, najčastejšie mutácie E200K a D178N) a pomaly progredujúce varianty (GSS a varianty OPRI) (Obr. 5).

Klinické prejavy gCJD sú prakticky totožné so sCJD. Nález na MR mozgu a pozitívita RT-QuIC v likvore umožňujú vo veľkej väčšine prípadov stanoviť diagnózu. FFI je spôsobená mutáciou D178N – podmienkou ale je alela 129M. Je totiž kuriozitou, že mutácia D178N s homozygotnou konšteláciou 129VV zapríčiňuje typický fenotyp gCJch. FFI a GSS majú nižšiu zachytnosť typickej patológie v MR obraze a pri RT-QuIC testoch. Táto skutočnosť sťažuje ich diagnostiku.

FFI je extrémne zriedkavá (celosvetovo opísaných asi 50 rodín) autozómovo dominantne dedičná prionóza (poznáme aj sporadickú formu – sFI) charakterizovaná včasnou poruchou spánku, dennou únavou až zneschopňujúcou vyčerpanosťou, úzkosťou, ha-

lucináciami, paranoidnými bludmi a vegetatívou nestabilitou (tachykardia, kolísavá arteriálna hypertenzia, záchvaty potenia, poruchy dýchania). Postupne sa zvyrazňuje kognitívna porucha, pridáva sa dyzartria, dysfágia a ataxia a ochorenie končí smrteľne v priemere po 18 mesiacoch od vzniku. Agresívny variant má v pozícii 129 konfiguráciu MM. V diagnostike môžu byť prínosné metodiky, ktoré potvrdia hypometabolizmus v oblasti talamu (SPECT, PET) (Cracco et Appleby et Gambetti, 2018). Cílené genetické testovanie a autopsia mozgu diagnostickú záhadu vyriešia, ak sa k týmto vyšetreniam pristúpi.

GSS je ochorenie s autozómovo dominantným vertikálnym prenosom, pričom kauzálnou príčinou sú mutácie génu *PrP*. Viac ako 80 % prípadov spôsobuje mutácia P102L (veľká časť prípadov sú spontánne mutácie génu), ale známy je aj celý rad ďalších (napr. P105L, P105S, A117V, G131V, A133V, Y145X). Klasický fenotyp tvorí mozočková ataxia s poruchou postoja a chôdze, postupne sa rozvíja kognitívna porucha a dementný syndróm. Klinický obraz dopĺňa extrapyramídový syndróm a spasticita dolných končatín (Rusina et al., 2013). Tesař a kolektív porovnali 7 vlastných pacientov s 87 ďalšími z literatúry (všetci mutácia P102L) a dospeli k záveru, že v súbore existujú 4 klinické fenotypy: klasický, GSS s areflexiou a parestéziami, GSS s „čistou“ demenciou a CJch-like GSS (Tesař et al., 2019). Priemerné trvanie tejto relatívne pomaly sa rozvíjajúcej prionózy je 47 – 59 mesiacov. Z vyššie uvedených dôvodov zohráva v stanovení diagnózy veľmi dôležitú úlohu genetické testovanie a autopsia mozgu.

Klinické prejavy OPRI závisia od počtu opakovaní. Penetrancia sa zvyšuje s počtom opakovaní. Nižší počet opakovaní (menej ako 8) charakterizuje skorší vznik ochorenia a fenotyp gCJch. Vyšší počet opakovaní (viac ako 8) charakterizuje skôr fenotyp GSS a dlhší priebeh ochorenia. Variabilita je však napriek týmto orientačným pravidlám veľká. Sú opísané aj 1-OPRD a 2-OPRD. Prvá oktadecia sa považuje za benígny polymorfizmus a druhá za vzácny patogénny variant (Ladogana et Kovacs, 2018).

Tzv. stop kodón mutácie spôsobujú vznik skrátenej verzie *PrP^{Sc}*, ktorá sťažuje membránové ukotvenie proteínu. Patologickým substrátom je hlavne amyloidová angiopa-