

tia a klinicky ide o nešpecifické kognitívne poruchy niekedy pod obrazom Alzheimer-like alebo FTLD-like demencie (Y145X, Y160X, Y226X). Zaujímavosťou je mutácia Y163X, ktorá spôsobuje amyloidovú motorickú a senzitivnú neuropatiu a chronické hnačky spolu s močovou dysfunkciou. Demencia sa manifestuje v neskorom štádiu až 20 rokov trvajúcej choroby. Vykazuje príbuzné črty s familiárnou amyloidovou polyneuropatiou (Mead et al., 2013).

Genetické poradenstvo

Genetické vyšetrenie je možné urobiť pri autopsii, alebo ešte počas života pacienta. Genetické formy PO sú obvyčajne identifikované a v konkrétnej rodine známe. Samozrejme to tak nemusí byť vždy. Mutácie s nízkou penetranciou, chybná diagnostika rodinných príslušníkov, predčasná smrť nositeľov znaku z iných príčin, zatajenie biologického otcovstva, ako aj chýbajúce informácie v rodinnej anamnéze môžu zabrániť stanoviť diagnózu genetického PO.

V prípade potvrdeného genetického PO pacienta (alebo sú v rodine aspoň dve osoby s diagnostikovaným PO) je nevyhnutné ponúknuť členom rodiny (hlavne prvostupňovým príbuzným) možnosť genetického poradenstva. Nie každý má záujem o genetické poradenstvo. Informácia o vlastnom genetickom statuse (som alebo nie som nositeľom patogénnej mutácie) môže byť prospešná pri plánovanom rodičovstve, preventívnom vysporiadaní majetkových a iných rodinných a osobných záležitostí alebo iba pre vnútorný pocit človeka, ktorý jednodu-

cho chce poznať skutočnosť. Na druhej strane sú ľudia, ktorí sa takejto informácii a priori bránia, a je to ich právo. Tretia skupina sú osoby, ktoré mentálne nezvládnu skutočnosť, že sú nositeľmi genetického znaku smrteľného neurodegeneratívneho ochorenia, a reagujú závažným psychiatrickým stavom až s potenciálom suicidálneho konania.

Pred samotným genetickým testovaním jedinec absolvuje neurologické a psychiatrické vyšetrenie a samozrejme obsiahly pohovor, v ktorom sa mu predložia a detailne vysvetlia všetky aspekty problému, aby sa mohol sám následne zodpovedne rozhodnúť. Je žiadúce, aby pri rozhovoroch bol prítomný aj ďalší rodinný príslušník. Treba poskytnúť aj dostatočný čas (aj niekoľko týždňov až mesiacov) na prijatie rozhodnutia. Ideálnym výsledkom poradenstva je pre danú mutáciu špecifická informácia o klinickom obraze ochorenia, priemernom veku jeho vzniku, typickom vývoji a predpokladanom trvaní a samozrejme penetrancii genetického znaku (Goldman et Vallabh, 2022).

Pri plánovanom rodičovstve je možnosť genetického testovania in utero (amniocentéza) s prípadným umelým prerušením tehotenstva v prvom trimestri alebo je alternatívou tzv. predimplantačná genetická diagnostika s in vitro fertilizáciou.

Terapia PO

Komplexná ošetrovateľská starostlivosť je samozrejmosťou akonáhle pacienti stratia sebestačnosť v základných každodenných

činnostiach a následne sa stávajú imobilnými. Symptomatická farmakologická liečba príznakového spektra je rovnako štandardom.

Kauzálna a/alebo patogenetická terapia CJD bola predmetom malého počtu klinických štúdií. Hlavným problémom je vždy malý počet disponibilných pacientov a extrémne rýchla progresia ochorenia. Bez signifikantného prínosu prebehli štúdie s quinacrinom, pentosan polysulfátom, flupirtinóm a doxycyklínom (Shim et Sharma et An, 2022).

Určité nádeje sa vkladali do pomerne nového perorálneho oligomerickeho inhibítora agregácie proteínov s prienikom cez hematoencefalickú bariéru „anle138b“, klinická štúdia vykonaná na myšacom modeli genetického PO síce preukázala redukciu priónových depozitov, ale neovplyvnila prežívanie laboratórných zvierat (Vallabh et al., 2023). Určité pozitívne výsledky boli zaznamenané pri ovplyvnení TSE experimentálnych myší a makakov podávaním syntetických chaperónov (Yamaguchi et al., 2019). Plne humanizovaná anti-PrP^C monoklonová protilátka s vnútrožilovým podaním (IgG₄ k isotype; PRN100) bola vyskúšaná na 6 pacientoch s pravdepodobnou CJD, pričom v 2 prípadoch ukázala nekropsia mozgu redukciu priónovej záťaže v porovnaní s neliečenými mŕtvymi kontrolami. Zároveň PRN100 ukázal priaznivý bezpečnostný profil a ďalšie pokračovanie klinického skúšania tejto monoklonovej protilátky sa očakáva (Mead et al., 2022).

LITERATÚRA

- Alpers MP. Review. The epidemiology of kuru: monitoring the epidemic from its peak to its end. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2008;363(1510):3707-13. doi: 10.1098/rstb.2008.0071.
- Appleby BS, Shetty S, Elkasaby M. Genetic aspects of human prion diseases. *Front Neurol.* 2022;13:1003056. doi: 10.3389/fneur.2022.1003056.
- Asante EA, Smidak M, Grimshaw A, et al. A naturally occurring variant of the human prion protein completely prevents prion disease. *Nature.* 2015;522(7557):478-81. doi: 10.1038/nature14510.
- Collinge J, Palmer MS, Dryden AJ. Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet.* 1991;337(8755):1441-2. doi: 10.1016/0140-6736(91)93128-v.
- Condello C, Ayers JJ, Dalgaard CL et al. Guam ALS-PDC is a distinct double-prion disorder featuring both tau and Aβ prions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2023;120(13):e2220984120. doi: 10.1073/pnas.2220984120.
- Corbett GT, Wang Z, Hong W, et al. PrP is a central player in toxicity mediated by soluble aggregates of neurodegeneration-causing proteins. *Acta Neuropathol.* 2020;139(3):503-526. doi: 10.1007/s00401-019-02114-9.
- Cracco L, Appleby BS, Gambetti P. Fatal familial insomnia

- and sporadic fatal insomnia. *Handb Clin Neurol.* 2018;153:271-299. doi: 10.1016/B978-0-444-63945-5.00015-5.
- Drobný M, Voško MR, Kurča E, et al. Prolonged course of Creutzfeldt-Jakob disease with excessive central nervous system degeneration. *Acta Clin Croat.* 2004;43:33-38.
- Gajdusek DC, Zigas V. Kuru; clinical, pathological and epidemiological study of an acute progressive degenerative disease of the central nervous system among natives of the Eastern Highlands of New Guinea. *Am J Med.* 1959;26(3):442-69. doi: 10.1016/0002-9343(59)90251-7.
- Goldman JS, Vallabh SM. Genetic counseling for prion disease: Updates and best practices. *Genet Med.* 2022;24(10):1993-2003. doi: 10.1016/j.gim.2022.06.003.
- Grimaldi I, Leser FS, Janeiro JM, et al. The multiple functions of PrP^C in physiological, cancer, and neurodegenerative contexts. *J Mol Med (Berl).* 2022;100(10):1405-1425. doi: 10.1007/s00109-022-02245-9.
- Hermann P, Appleby B, Brandel JP, et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet Neurol.* 2021;20(3):235-246. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30477-4.
- Hernaiz A, Toivonen JM, Bolea R, et al. Epigenetic Changes

- in Prion and Prion-like Neurodegenerative Diseases: Recent Advances, Potential as Biomarkers, and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(20):12609. doi: 10.3390/ijms232012609.
- Hunter GD. Scrapie: a prototype slow infection. *J Infect, Dis.* 1972;125(4):427-40. doi: 10.1093/infdis/125.4.427.
- Chiesa R, Piccardo P, Quaglio E, et al. Molecular distinction between pathogenic and infectious properties of the prion protein. *J Virol.* 2003;77(13):7611-22. doi: 10.1128/jvi.77.13.7611-7622.2003.
- Chen C, Wang JC, Shi Q, et al. Analyses of the survival time and the influencing factors of chinese patients with prion diseases based on the surveillance data from 2008–2011. *PLoS One.* 2013;8(5):e62553. doi: 10.1371/journal.pone.0062553.
- Ironside JW. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: risk of transmission by blood transfusion and blood therapies. *Haemophilia.* 2006;12 Suppl:8-15. doi: 10.1111/j.1365-2516.2006.01195.x.
- Iwasaki Y. Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology.* 2017;37:174-188. doi: 10.1111/neup.12355.
- Jeong BH, Nam JH, Lee YJ, et al. Polymorphisms of the prion protein gene (PRNP) in a Korean population. *J Hum Genet.* 2004;49(6):319-324. doi: 10.1007/s10038-004-0150-7.
- Jesuthasan A, Sequeira D, Hyare H, et al. Assessing