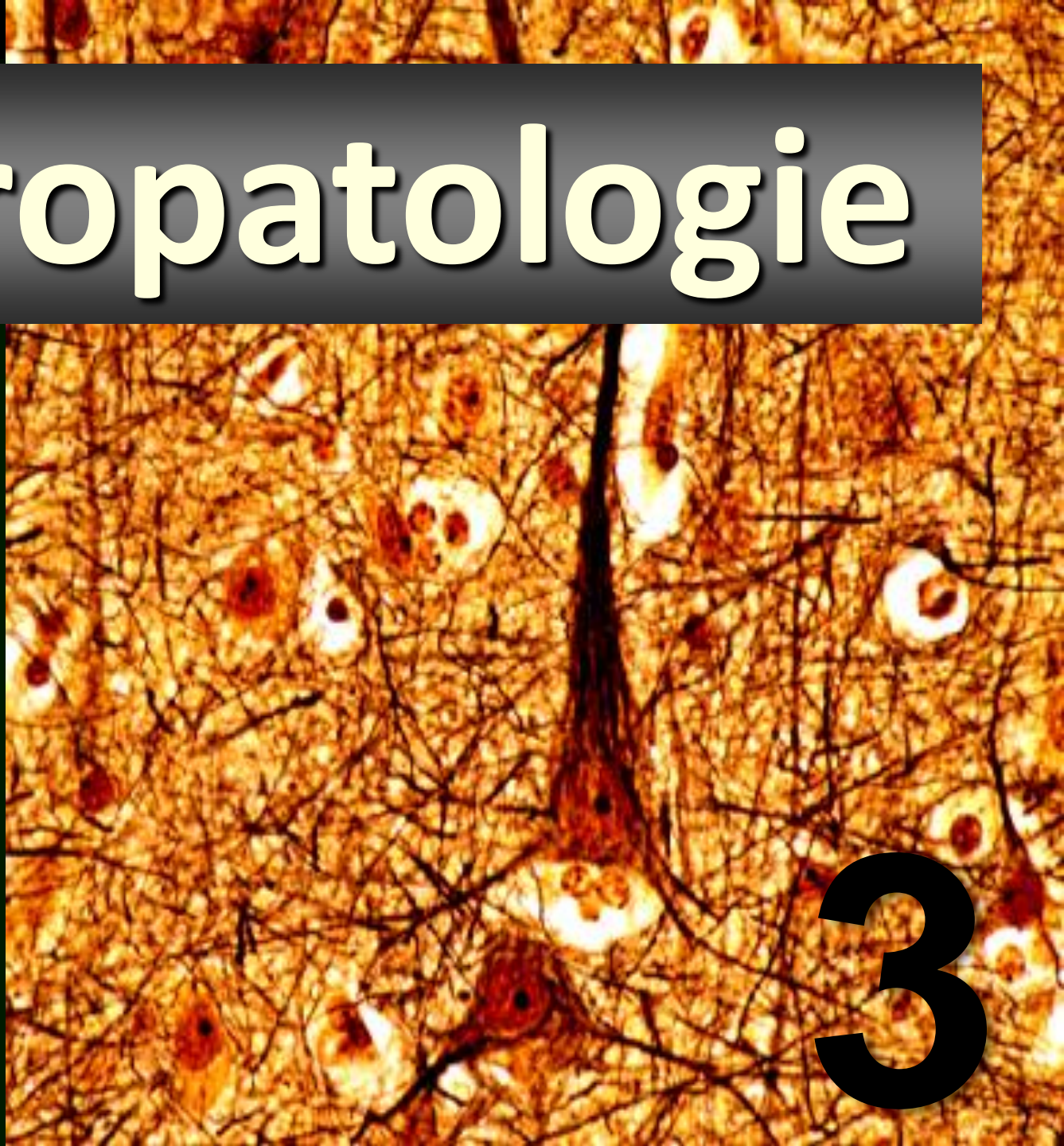


Neuropatologie



Prof. MUDr. J. Zámečník, Ph.D.

Ústav patologie a molekulární
medicíny 2. LF UK

14.4.2021

3

Spongiformní encefalopatie

PRIONÓZY

BSE

Nemoc šílených krav

Spongiformní encefalopatie

Prionózy

- SE, TSE, BSE

skupina onemocnění charakterizovaná

- akumulací abnormální formy buněčného proteinu (PRIONU)
- s následnou neuronální smrtí, a mikrovakuolizací parenchymu mozku (spongiformní degenerace)
- nejčastější projev - DEMENCE
- přenosná na lidi a zvířata

Spongiformní encefalopatie

P r i o n ó z y

ZOOPRIONÓZY

- SCRAPIE ovcí a koz
- chronic wasting syndrom (jelen)...

ANTROPOPRIIONÓZY

1920, 1921 Creutzfeldt - Jakobova choroba (CJD)

30. léta

- Gerstmann-Sträussler-Scheinker sy (GSS)
- Sy fatální familiární insomnie (FFI)

1. familiární – CJD, FFI, GGS

2. sporadické - CJD

3. PŘENOSNÉ

a. horizontálně

- KURU
- iatrogenní CJD

b. vertikálně v rámci potravinového řetězce



PrP^c 20 . chromozom - gen pro PrP^c

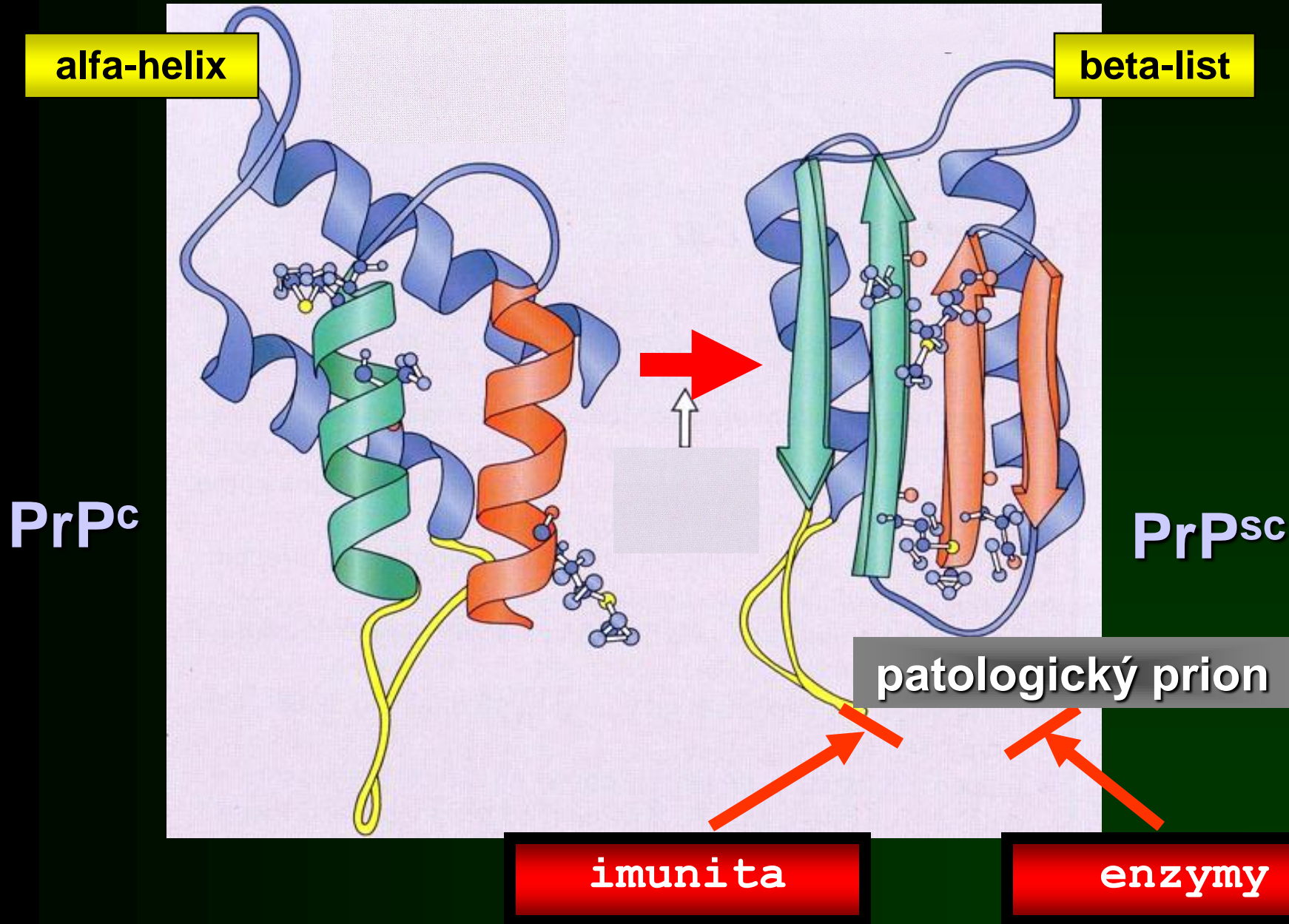
- **CNS**
 - membrány neuronů i glie
 - synapse
- **lymfatická tkáň**

Funkce - ?

Prionová teorie

= TSE jsou způsobeny abnormálně utvářenými molekulami fyziologického celulárního prionu PrP^c

Základní princip: KONFORMAČNÍ ZMĚNA



endogenní

MUTACE PrP^c genu

exogenní

INFEKCE PrP^{res}

**přítomnost
patologického
prionu**

„autoreplikace“

balastní hromadění

+ chybění fyziologického PrP^c

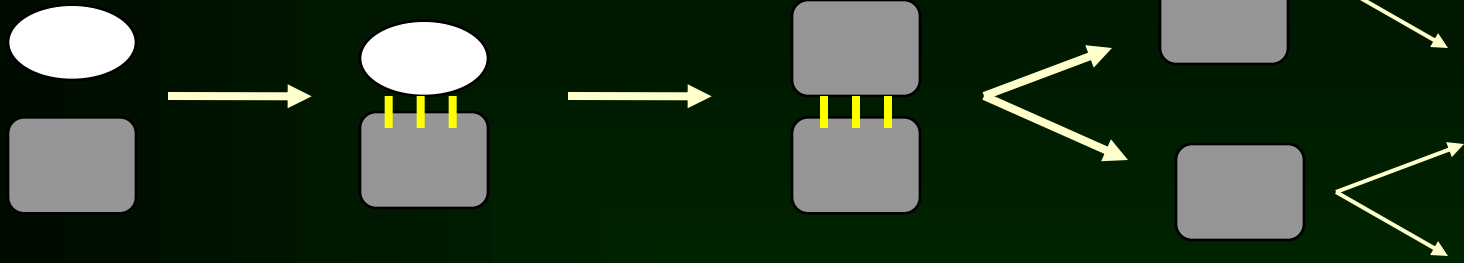
**infekce dalších
buněk**

zánik neuronů

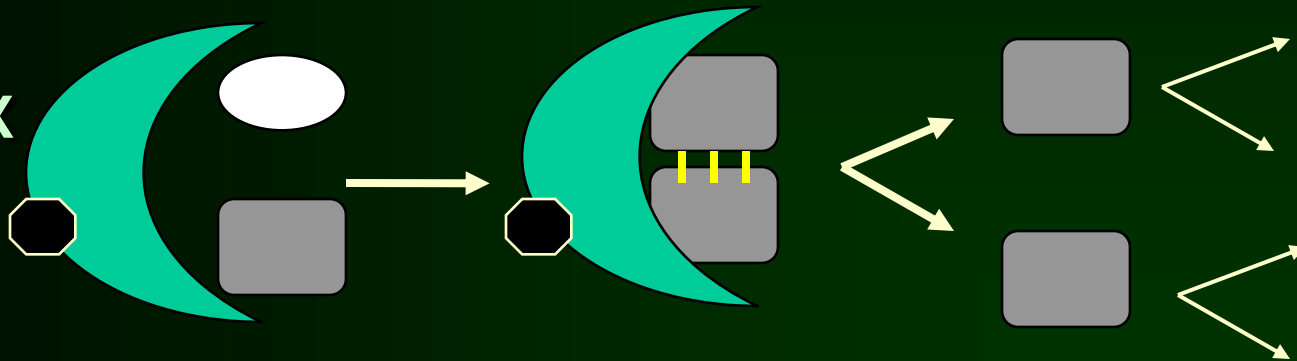
spongiformní degenerace

Autoreplikace prionů

1. řetězová konformační reakce



Protein X



CHAPERON

2. nukleálně-polymerizační teorie

3. mykoplazmová teorie

Společná morfologie prionóz

1. mikrovakuolizace šedi mozkové až status spongiosus
2. regrese až úplný zánik neuronů
3. NE: zánětlivé změny

- **IHC** - monoklonální antiprionová protilátka
- **ISH** - průkaz sekvence alel PrP genu
- **PCR** - přímé sekvenování PrP genu

Klinicko- patologické jednotky

Společné příznaky prionóz

dlouhá inkubační doba: 10 - 15 let

- **prodromální stádium**
- **manifestní stádium**
 - neurologické příznaky
 - progrese do **demence**
- **terminální stádium**

stupor, decerebrační rigidita, hyperpyrexie, koma

DG → biopsie

stereotaktická BS mozku
tonsila palatina

Creutzfeldt – Jakobova choroba (CJD)

- familiární
- sporadická
- iatrogenní

lok: **kortex** + BG + crbl

věk manifestace: 55 – 70

INCIDENCE

délka průběhu: max. 1 rok

1-2 / milion

symptomy: rychle vzniklá **DEMENCE**

Gerstmann-Sträussler-Scheinker sy (GSS)

- familiární

lok: **crbl**

věk manifestace: 40 - 60

délka průběhu: 5 - 10 let

symptomy: **expy syndromy** – dyskineze, ataxie, myoklonus
později demence

Sy fatální familiární insomnie (FFI)

- familiární
- sporadická

lok:

thalamus

věk manifestace:

40 – 60 let

délka průběhu:

1-2 roky

symptomy:

INSOMNIE, expy sy
později demence

Nová varianta Creutzfeldt – Jakobovy choroby *nvCJD*

- přenosná z BSE (???)

lok: **crbl + kortex**

věk manifestace: 20 – 40; prům. **28** (teenageři) !!

délka průběhu: 1-2 roky

symptomy: **ATAXIE + DEMENCE**

**Nová varianta Creutzfeldt – Jakobovy choroby
nvCJD**

Epidemie BSE 1985-1992

masokostní moučka

Porušení mezidruhové bariéry:

scrapie



BSE



nvCJD

Existuje skutečně vztah mezi BSE a nvCJD ?

- definitivní důkaz stále chybí !!
 - mladý věk
 - atypický klinický průběh
 - atypický neuropatologický nález
 - časově-geografický vztah
- PrP^p(BSE) i PrP^p(nvCJD) jsou molekulárně podobné
 - stejný typ podle glykosylace
 - stejný typ proteolýzy proteinázou K in vitro

? Jak se dostane PrP^p do mozku ?

Rizika onemocnění TSE

- **genetická vnímavost** – **129. kodon** PrPc genu (Met-Valin)
- **etnická predispozice a geografické faktory**
- **rizika z potravinového řetězce**
- **profesionální rizika**

Proč nákaza masem ?

Infekční rizikovost

- I. **CNS + oko**
- II. **lymfoidní orgány a tkáně, dura**
- III. **PNS, viscerální orgány, KD**
- IV. **svalovina, tuk**

Prevence

- **technologie zpracování masa**
- **veterinární kontrola**
- **zdravotnictví**

Terapie

?

DEMYELINIZAČNÍ CHOROBY CNS



DEFINICE

= onemocnění charakterizovaná selektivní ztrátou myelinu, zatímco ostatní komponenty nervového systému jsou ušetřeny

rozpad normálního myelinu

- leukoencefalitidy

- chronické – **RS**, neuromyelitis optica, centrální pontinní myelinolýza
- akutní – postvakcinační, postinfekční LE

ADEM (akutní diseminovaná encefalomyelitida)

JC virus (PML – progresivní multifokální leukoencefalopatie)

rozpad abnormálního myelinu

- leukodystrofie

= vrozená porucha metabolismu myelinu

metachromatická leukodystrofie, Krabbe...

Sclerosis multiplex

roztroušená skleróza (RS)

= chronické demyelinizační onemocnění CNS, při kterém se v CNS (**nahodile**) vyskytují mnohočetné **demyelinizované plaky**

EPIDEMIOLOGIE

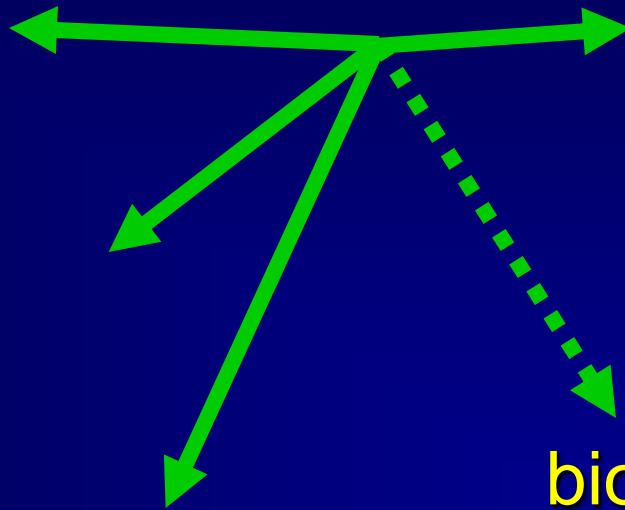
- onemocnění mírného pásma
- průměrný věk manifestace **30 let**
- ženy 2x častěji
- v ČR - **17 000 osob**

PATOGENEZE



infekce

zevní faktory



kouření + nedostatek vitamínu D

(auto)imunita

biochemické
+
metabolické
poruchy??

genetické faktory



? infekční agens

spalničky, vakcinie, zarděnky,
HSV, JC virus ... (???)

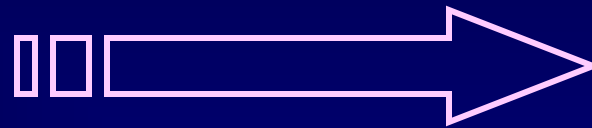


incidence



USA

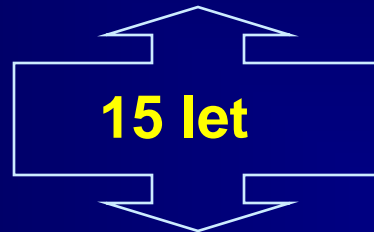
Evropa



■ Izrael

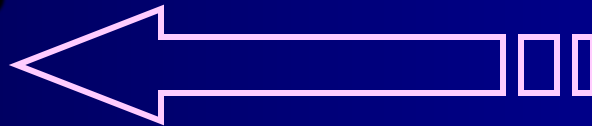
■ Jižní Afrika

■ Havajské ostrovy



Holandsko

Francie



■ Indonezie

■ Vietnam



Faroy Islands - britská okupace - psinka

? imunitní faktory

EAE - experimentální autoimunitní encefalomyelitida

└───> = má autoimunitní rysy

infiltrát → oligoklonální T-bb (CD4 a CD8) → přes Fas-rcp/fas ligand

protilátky → zvýšené IgG v CSF

„oligoklonální pásy“

CSF - v akutní fázi onemocnění jsou snižené CD8+supresory

= u MS hubí noxa supresory



genetické faktory

a. rodina

- nemá rodinný výskyt (asi jen 5%)

monozygotní dvojčata – 25% konkordance

dizygotní dvojčata – jen 2%

b. asociace s HLA

HLA-DR2

c. receptory pro IL2 a IL7

d. rasa

bílá : černá = 2 : 1

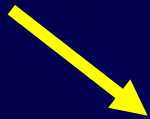
PATOGENEZE

sclerosis multiplex

= získaná porucha



Genetická predispozice



infekce virem v dětství



autoimunitní destrukce
oligodendroglie po spuštění
stresem

AKTIVNÍ PLAKA

= akutní leukoencefalitida (lymf, Mf)

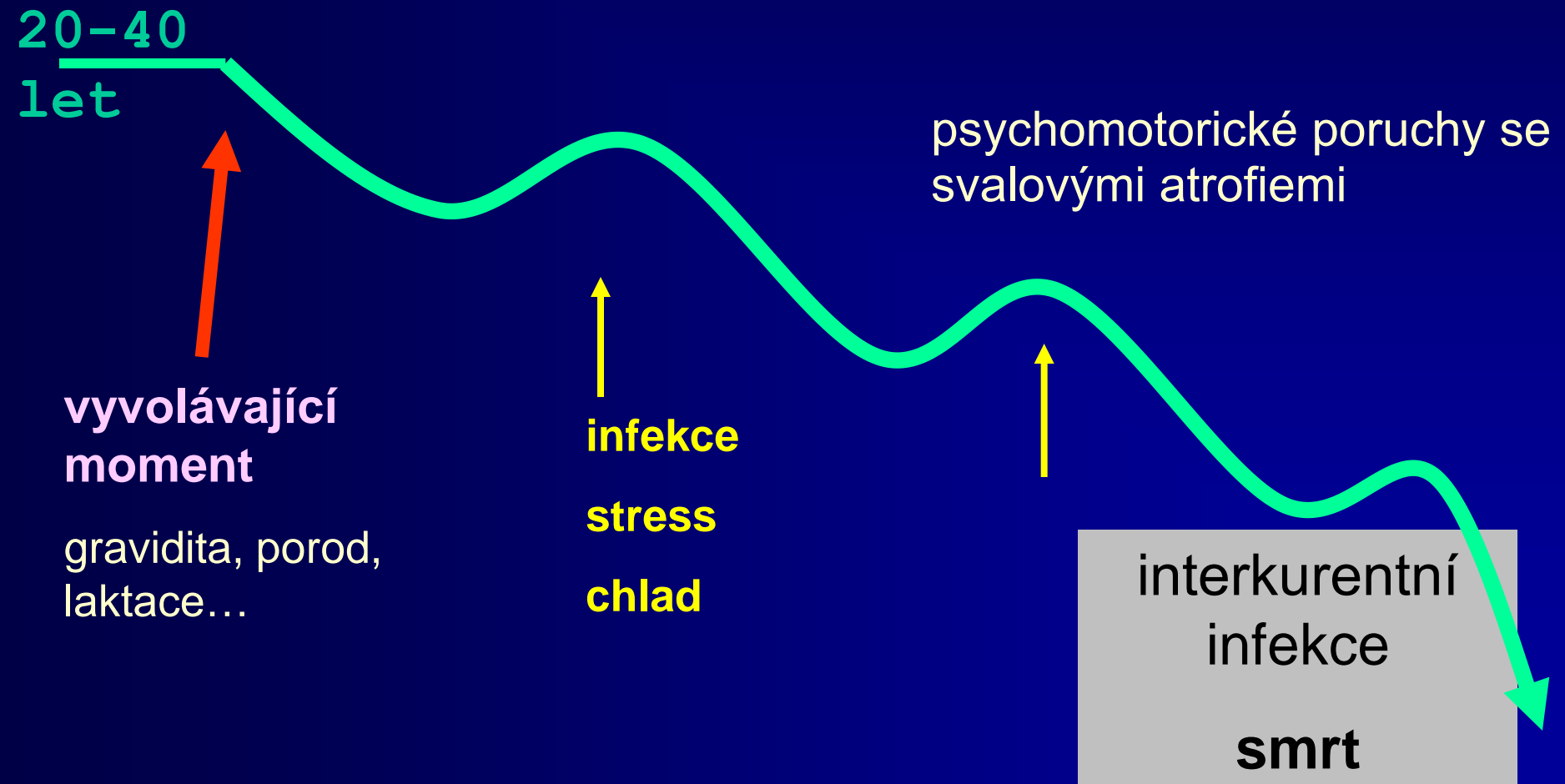
INAKTIVNÍ PLAKA

- málo oligodendroglie, kolem astroglióza
- axony zůstávají dlouho zachovány
- žádná úklidová reakce

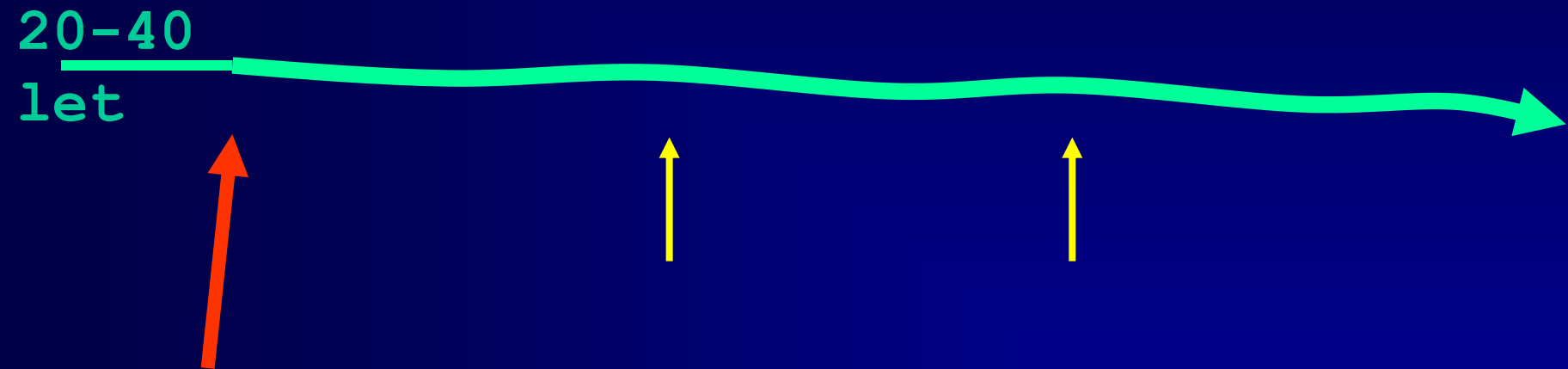
průběh: **remitentní** - ataky a remise

retrobulbární neuritida

asymetrické poruchy zraku



průběh: **remitentní** - ataky a remise



**vyvolávající
moment**

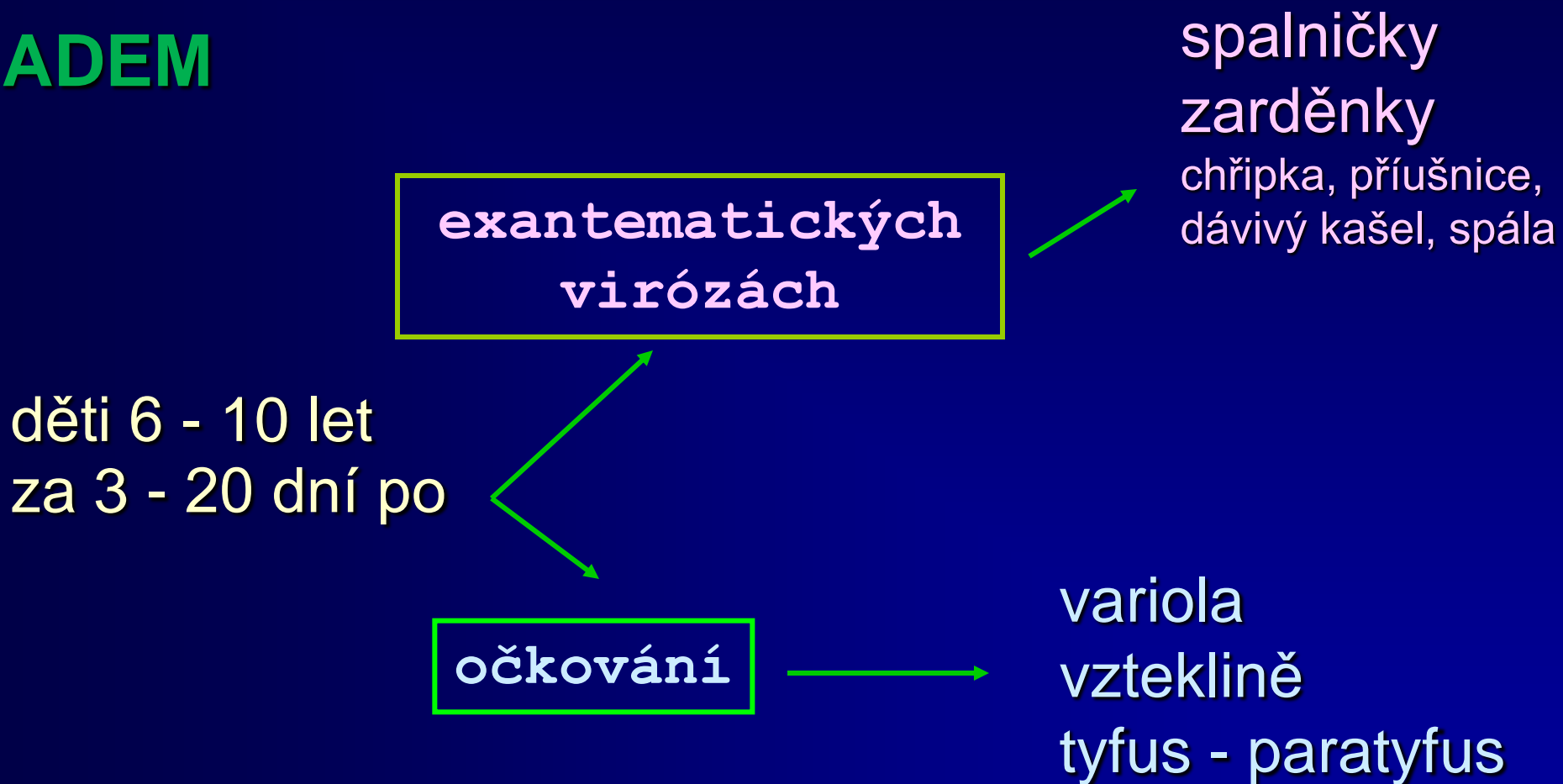
gravidita, porod,
laktace...

**STADIUM
SEKUNDÁRNÍ
PROGRESE**

**Vzácnější
demyelinizační
onemocnění**

Postinfekční a postvakcinační leukoencefalomyelitida

ADEM



15 – 20 % smrtelný průběh

Neuromyelitis optica

(morbus Devic)

autoprotiátky proti **akvaporinu-4**

Centrální pontinní myelinolýza

- alkoholismus
- malnutrice
- rychlá korekce hyponatremie

šedorůžové změkklé
ložisko v centru pontu



- ◆ náhodný nález při pitvě
- ◆ kvadruparéza, pseudokóma