

# PRNP geeni mutatsiooniga perekondliku Creutzfeldti-Jakobi tõve haigusjuht

Janek Vilisaar<sup>1</sup>, Sander Pajusalu<sup>2,3</sup>, Ülle Murumets<sup>2</sup>, Jüri Hirno<sup>4</sup>, Ülla Linnamägi<sup>1</sup>

Eesti Arst 2018;  
97(11):636–643

Saabunud toimetusse:  
29.10.2018  
Avaldamiseks vastu võetud:  
21.11.2018  
Avaldatud internetis:  
21.12.2018

<sup>1</sup> TÜ Kliinikumi närvikliinik,  
<sup>2</sup> TÜ Kliinikumi ühendlabori  
kliinilise geneetika keskus,  
<sup>3</sup> Yale'i Ülikooli  
meditsiiniteaduskonna  
geneetika osakond,  
<sup>4</sup> TÜ Kliinikumi  
radioloogikliinik

Kirjavahetajaautor:  
Janek Vilisaar  
janek.vilisaar@kliinikum.ee

Võtmesõnad:  
perekondlik Creutzfeldti-  
Jakobi tõbi, pCJT, PRNP  
geen, prioonvalk, pärilik  
prioonhaigus

Creutzfeldti-Jakobi tõvesse (CJT) haigestumus on keskmiselt üks juht miljoni inimese kohta aastas. Inimestel esineva CJT põhiliste vormidena eristatakse sporaadilist (85%), pärilikku (15%) ja variantset CJTd (< 1%). Hiljuti avaldati ajakirjas Eesti Arst artikkel sporaadilise CJT juhu kohta, käesolevas artiklis on keskendutud päriliku CJT geneetikalise TÜ Kliinikumis diagnoositud haigusjuhu näitel. Artiklis on käsitletud 28 aasta vanuse naise haigusjuhtu progresseeruva kognitiivse häire ja ekstrapüramidaalse sündroomiga. Patsiendile tehtud mitmed CJT-le viitavad diagnostilised uuringud olid negatiivsed. Päriliku CJT korral võib haigus kesta aastaid, magnetresonants-tomograafiline, elektroentsefalograafiline ega liikvori leid ei pruugi haigusele viidata. Geneetiliselt kinnitati haigusseoseline muutus prioonvalku kodeerivas PRNP geenis inserteerunud 6 oktapeptiidse järjestusega ja modifitseeriva tegurina 129. koodonis Met/Met homosügootsus, mis iseloomustab haiguse varast avaldumist.

Creutzfeldti-Jakobi tõbi (CJT) on levinuim inimese prioonhaigus, millel eristatakse etioloogia ja kliinilise pildi alusel kolme põhilist alavormi.

Sporaadiline CJT (sCJT) kujutab endast kiire kuluga fataalset multisüsteemset neurodegeneratsiooni, mille puhul võivad sümptomitest esineda dementsus, müokloonus, ataksia, püramidaalsed ja ekstrapüramidaalsed nähud, kortikaalset tüüpi pimedaksjäämine. See haigus tekib tavaliselt 7. elukümnendil ja selle kestus sümptomite tekkest surmani on keskmiselt 5 kuud (1).

Variantset CJTd (vCJT) esineb praegusel ajal väga harva, see tekib tavaliselt nakatumise tulemusel ja on kiire kuluga. Tihti algab haigus psühhiaatriliste sümptomitega, dementsussündroom kujuneb välja 5–6 kuuga, ataksia jt neuroloogilised sümptomid avalduvad hiljemalt 6. kuuks, haiguse kestus on keskmiselt 14 kuud sümptomite tekke algusest (1).

Pärilikud prioonhaigused on kestuselt pikimad, variantideks on perekondlik CJT (pCJT, ingl *familial CJD*), Gerstmanni-Straussleri-Scheinkeri sündroom, perekondlik fataalne insomnia, mis kõik on põhjustatud erinevatest mutatsioonidest prioonvalku

(muteerumata olekus vajalik rakumembraani valk) kodeerivas PRNP geenis.

Uuringutest on CJT vormide diagnoosimisel kasutusel liikvorist määratav 14-3-3-valk, tau-valgud, S-100b valk, millest ükski pole spetsiifiline CJT-le, ja uue testina RT-QuIC (ingl *real-time quaking-induced conversion*), mis amplifitseerib ja tuvastab liikvoris ebanormaalse konformatsiooniga prioonvalku.

Elektroentsefalograafial (EEG) leitavad pseudoperioodilised 1–2 Hz kahe- või kolme-faasilised lained on suure (90%) spetsiifilisuse, kuid väikese tundlikkusega, arenevad 2/3-l sCJT-juhtudest, samas ei pruugi vCJT ja pCJT korral pseudoperioodilisi laineid esineda (2, 3).

CJT-le iseloomulike peaaju magnetresonantsomograafiliste (MRT) muutuste korral on haaratud basaaltuumad, eriti *corpus striatum* (*nucleus caudatus, putamen*), talamus ja ajukoor. Eriti hästi on muutus nähtav MRT difusioonikujutistel, kus esinevad muutused talamostriataalses süsteemis on ühed varajasematest CJT korral. Varieeruva mustriga/lokalisatsiooniga tugeva signaaliga alad FLAIR- ja DWI-režiimis ning ebaühtlane kortikaalne signaal on eriti iseloomulik sCJT-le. Eriti

vCJT, kuid ka teiste CJT vormide korral võib esineda ülejäänud basaaltuumadega võrreldes tugevama signaaliintensiivsusega dorsomedialne talamus, mis on tuntud nn hokikepifenomeni nime all (ingl *hockey stick sign*), või *pulvinar* (ingl *pulvinar sign*). Magnetresonantsspektroskoopiaal esineb N-atsetüülaspartaadi (NAA) sisalduse vähenemine, mis kaasneb neuronite kahjustuse ja hävimisega, ning müoiinositooli sisalduse suurenemine, mis viitab astrogliaosile.

Geneetiliselt on perekondlikke prioonhaigusi võimalik diagnoosida *PRNP* geeni molekulaargeneetiliste analüüsidega, eelkõige sekveneerimisega. *PRNP* geeni haiguspõhjuslikud mutatsioonid jagunevad punktmutatsioonideks (eelkõige ühe nukleotiidi asendused – *missense* ja *nonsense* mutatsioonid), mida on andmebaasis *HGMD Professional* kirjeldatud üle 50 erineva (4), ning insertioonideks (koodonite 51 ja 91 vahel olevate nona- ja oktapeptiidsete korduste ala pikenemine). Normaalses *PRNP* geenis esineb selles piirkonnas üks nonapeptiid (27 nukleotiidi), millele järgneb 4 oktapeptiidi (4 × 24 nukleotiidi). *PRNP* geeni patoloogiliste variantidena on aga kirjeldatud alleele, kus normile lisandub (inserteerub) 1–9 oktapeptiidset kordust. Samuti on teada, et mida suurem on lisandunud korduste arv, seda varasem on haiguse algusaeg (5). Nii võib ühe-kahe oktapeptiidi insertioon põhjustada haigestumise 60.–70. eluaastates, kuid alates viiest kordusest on teada ka haigestumisi 20. eluaastates. Lisaks kordusjärjestuste muutustele ja patogeensetele punktmutatsioonidele on teada, et polümorfne 129. koodoni genotüüp mõjutab haiguse avaldumist. Nii näiteks avaldub 129. koodoni metioniini homosügootidel pCJT varem kui sama korduste arvu juures metioniin/valiin heterosügootidel või valiin homosügootidel (5).

Pärilikud prioonhaigused on autosoom-dominantsed, seega on haigestunud isiku järglastel 50% risk haiguse pärandumiseks.

Diagnosikriteeriumid tõenäolise CJT diagnoosimisel on näidatud tabelis 1. Kindla CJT diagnoosi saab välja panna lahangu või biopsialeiu alusel. Osa autorite arvates on haigusseoselise geenimutatsiooni esinemine perekondliku haiguse puhul tundlikum ajubiopsiast ja võib asendada viimase vajadust pCJT diagnoosi kinnitamisel (1).

CJT korral on *PRNP* geeni kodeeritava prioonvalgu (PrP) konformatsioon

**Tabel 1.** Diagnostilised kriteeriumid tõenäolise Creutzfeldt-Jakobi tõve (CJT) diagnoosimiseks WHO soovitude põhjal (1, 15). Diagnoosimiseks peavad olema täidetud esimesed 4 tingimust (I–IV).

Tingimus	
I.	Kiirelt progresseeruv dementsus
II.	Esinevad vähemalt kaks järgnevast neljast kliinilisest tunnusest: <ul style="list-style-type: none"> <li>• müokloonus</li> <li>• kortikaalne nägemishäire või tserebellaarne haaratus</li> <li>• püramidaalne või ekstrapüramidaalne haaratus</li> <li>• akineetiline mutism</li> </ul>
III.	Vähemalt üks positiivne uuring järgnevaist: PSWC leid EEG-I ja/või positiivne 14-3-3-valk liikvoris ja/või sobiv peaju MRT leid
IV.	Uuringute tulemused pole paremini seletatavad mõne muu seisundiga
V.	Perekondliku CJT diagnoosimiseks peaks olema lisaks tõenäoline CJT lähisugulasel ja haiguspetsiifilise mutatsiooni esinemine prioonvalgu kodeerivas geenis

WHO – Maailma Terviseorganisatsioon, ingl *World Health Organisation*; EEG – elektroentsefalograafia; PSWC – ingl *Periodic Sharp Wave Complexes*

muutunud (normaalse PrP<sup>C</sup> isovormi asemel PrP<sup>Sc</sup>) ja see on resistentne erinevate proteaaside suhtes, soodustades PrP agregatsiooni. Patohistoloogiliselt iseloomustavad CJTd spongioformsed muutused (tsütoplasmaatilised vakuoolid neuronites ja astrotsüütides), gliosis, neuronaalne kadu, immuunhistokeemiliselt PrP-positiivsed fibrillid, ebanormaalset PrP-valku sisaldav amüloid jt valgulised deposiidid.

## HAIGUSJUHT

Diagnoosimise hetkel 28aastane naispatsient suunati TÜ Kliinikumi neuroloogia osakonda uuringuteks ebaselge dementsussündroomiga ja kaasuvate ekstrapüramidaalsete nähtudega. Patsiendil oli esinenud eelneva 3–4 aasta jooksul progresseerunud kognitiivne häire. Esimeste sümptomitena kirjeldati mäluhäireid: patsient ei mäletanud, mida pidi tegema. Aja jooksul kaotas ta oma töökohad (oli tehases pakkija ja lasteaias abitööline), samuti esines emotsionaalset labiilsust. Viimase 6 kuu jooksul enne hospitaliseerimist olid süvenenud düsartria ja raskused korraldustest arusaamisega, lihaskiirgus, liikumine oli muutunud kohmakamaks ja aeglasemaks. Kolmel korral oli esinenud kukkumisi, millega seoses patsient teadvust ei kaotanud. Kukkumistele eelnes pearinglus ja minestustunne, tõmbulisi ega muid vastutahtelisi liigutusi ei täheldatud.

Kodustes toimingutes vajas patsient abi ja järelevalvet, rahaga arveldamisel oli raskusi, poes käis saatjaga. Patsient ei valmistanud ise süüa, kuid sõi ise, neela-

mishäiret ei esinenud. Riietumisega ja hügieenitoimingutega sai ta iseseisvalt hakkama. Muude elundisüsteemide kohta kaebusi ei esinenud. Patsient tarvitab raviks memantiini 10 mg, donepesiili 10 mg ja sertraliini 50 mg.

Patsiendil on tavakoolist keskharidus, koolis õppis ta headele hinnetele. Pärast kooli lõpetamist töötas patsient 4,5 aastat kohvikus Inglismaal, kust Eestisse naasis 5 aasta eest. Omaste hinnangul oli patsient enne haigestumist pärast Eestisse tagasitulekut oluliste kaebusteta 1–2 aastat. Sel perioodil tutvus ta siinse poiss-sõbraga, kellega oli püsisuhtes. Patsiendil ei ole lapsi. Narkootikumide jm ainete tarvitamist patsient eitab ka välismaal elades.

Mitmetel asjaoludel patsiendi isa kohta algul info puudus. Siiski selgus, et patsiendi isa suri 35-aastasena hooldekodus, patsiendil ja emal temaga viimastel aastatel kontakt puudus. Isa oli teeninud Afganistanis, ka isapoolsete sugulaste kohta oli teave puudulik. Isal oli kaks venda ja kaks õde, neist elus on üks õde, kes on terve ja kel on kaks last. Isal oli keskharidus, umbes 28-aastasena, kui patsient sündis, polevat isal olnud terviseprobleeme. Patsiendil on üks poolvend (erinevad isad), kes on terve.

TÜ Kliinikumi arhiivist oli võimalik leida üks patsiendi isa nimega haigusloo märge aastast 1992, kus isal oli 31-aastasena diagnoositud progresseeruv entsefalopaatia dementsussündroomi ja pseudobulbaarparalüüsiga. Haiguslugu ise on hävitatud.

Objektiivsel läbivaatusel oli tegu paremakäelise normaalkaalulise naispatsiendiga, kes oli emotsionaalsele labiilsusele kalduv. Formaalselt oli patsient isikus, kohas ja ajas orienteeritud, haiguskriitika oli vaid osaliselt säilinud. Sõnade käepärasus oli häiritud, esines nii motoorse kui ka sensoorse afaasia elemente, keerulisematest korraldustest arusaamine oli raskendatud. Kõne oli mõõdukalt düsartriline, kiirustav, kõik sõnad polnud selgesti eristatavad. Olulist nasaalsust ega hüpofooniat ei esinenud. Kurgurefleks vallandus, oli bilateraalselt elav. Bulbuste liikuvus oli vaba. Nägemisvälju ei saanud usaldusväärset testida, kuna korraldustest arusaamine oli häiritud. Kõnnak oli ebakindel, kaasliigutused olemas, vasakul veidi vähem. Täheledatav oli kerge kõnnakuataksia, samas jäsemetaksiat ei esinenud. Posturaalselt ja siht-

liigutusel (sõrme-nina-testil) esines kiire sagedusega külgühtlane treemor. Selgelt väljendunud rigiidsus oli tuntav mõlemal pool, vasemal rohkem kui paremal, samas olulist hüprobradükineesiat ei esinenud, aga pigem esines apraksia. Patsient oli pareesideta, mõlemal pool vallandusid plantaarrefleksid, kõõlusperiostaalrefleksid olid mõlemal pool võrdselt elavad. Tundlikkusehäireid ei esinenud. Arvestades kukkumisi, tehti ortostaasitest, kus posturaalset hüpotensiooni ei ilmnenud. Vaimse seisundi miniuuringul (MMSE) kogus ta 17 punkti 30 võimalikust (probleemid korraldustest arusaamisega, lause kirjutamisega, kujundite kopeerimisega, arvutamisega). Üksikuid lihtsamaid tehteid kümne piires oli ta suuteline tegema, ei suutnud õigesti kirjutada oma nime ega etteöeldud sõnu, kellatesti ei olnud võimeline tegema.

Neuropsühholoogi läbiviidud kognitiivsetel testidel jäi sooritustase igakülgsest kehvaks. Testimist segasid samas mitmed piirangud (nt käelisi ülesandeid apraksia tõttu ei saanud teha, esinesid raskused küsimuste ja ülesannete mõistmisel). Sageli esines impulsiivsust, vastused olid pigem juhuslikud ja lahenduskäigud läbi mõtlemata. Võrreldes eelneva testimisega 6 kuud tagasi ilmnesid suurimad erinevused verbaalses voolavuses ja sõnalises töötluses, kus seekord oli tulemus eelnevaga võrreldes veelgi kehvem. Mälutestide tulemustes olid muutused mõlemasuunalised. Võrreldes eeldatava normikohase tasemega viitas testide tulemus tugevale tagasilangusele, samas selle põhjal täpset diagnostilist hinnangut anda ei saanud ühtlaselt madala baastaseme tõttu. Tooniandvad olid frontaalsele kahjustusele omased jooned (kvalitatiivselt iseloomustas testide sooritust impulsiivsus, vastused kippusid olema kohati väga konkreetseid, kaldus persevereerima, rikkuma reegleid jms).

Objektiivses leius esines kokkuvõttes mõõdukas kognitiivne defitsiit (afaasia, apraksia, amneesia, düseksekutiivsed jooned), ekstrapüramidaalne sündroom (rigiidsus, treemor, düsartria), tserebellaarne sündroom ja algavad pseudobulbaarparalüüsi nähud. Patsiendil esines võimalik kortikaalne nägemishäire, mida tavatestidega täpsustada ei õnnestunud. Müokloonust ega teisi vastutahtelisi liigutusi ei esinenud ega õnnestunud provotseerida.

Laboratoorsed uuringud olid oluliste niheteta. Seroloogiliste uuringute tulemused erinevate närvisüsteemi haaravate infektsioonide tekitajate suhtes olid negatiivsed. Tuumorimarkeri CA15-3 sisaldus seerumis oli veidi suurenenud (31 kU/l), vaskuliidile jt süsteemsetele sidekoehaigustele viitavad markerid olid normiväärtustes. Neuraalsete antigeenide IgG-d ja autoimmuunse entsefaliidi IgG-d veres ega liikvoris ei esinenud. Liikvoris oli tsütoos 0, valgusisaldus 0,18 g/l ja ka teised liikvorist määratud analüüside, sh t-tau, p-tau ja 14-3-3 valgus väärtused olid normivahe-mikus. Patsiendil oli välistatud analüüsidesiga Wilsoni tõbi ja geenianalüüsiga Huntingtoni tõbi. Ka raua ainevahetusehäiretele analüüsides põhjal viited puudusid.

Visualiseerivatest uuringutest sai paraneoplastilise protsessi kahtluse tõttu tehtud kogu keha positronemissioontomograafia-kompuutertomograafia (FDG-PET ja KT), mis oli põhjusliku leiuta.

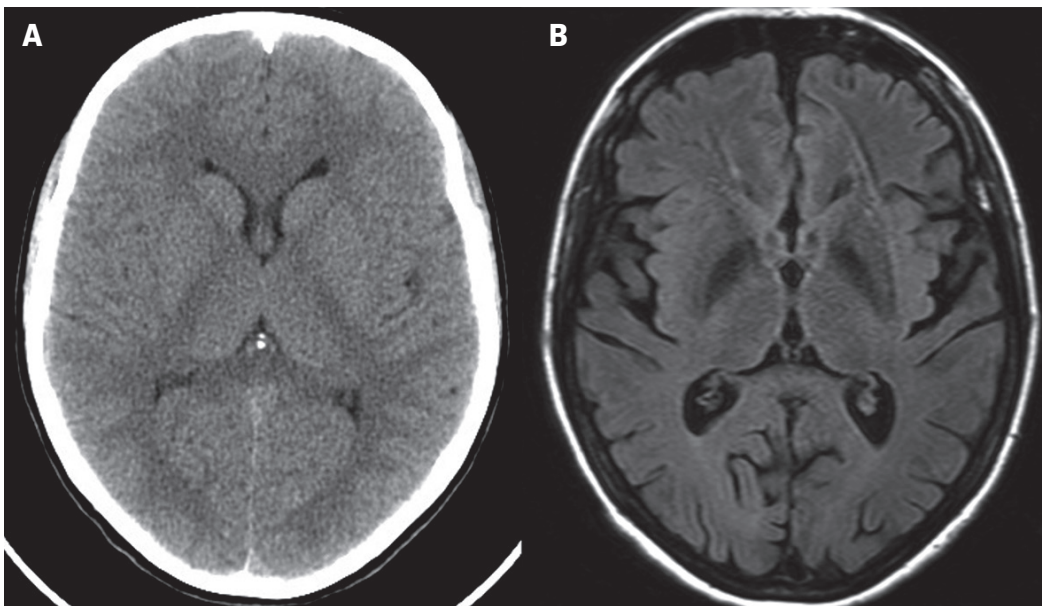
Pea MRT-l ilmnes sümmeetriline, kõiki ajusagaraid haarav mõõdukas ajuatroofia nii suur- kui ka väikeaju osas, perifeersed liikvoriruumid olid oluliselt laienenud (vt joonis 1). Patoloogilisi koldelisi muutusi ega olulist difusioonimuutust ajuparenhüümis

ega ajukooses ei esinenud. Ajuarterid olid normipärase joonise ja kontuuriga.

Patsiendile tehti peaaegu FDG-PET-uuring, kus visuaalselt oli metaboolne aktiivsus vähenenud mõlemal pool parietaalsel, temporaalsel ja oksipitaalsel (vt joonis 2). Enam väljendunud leid oli nähtav biparietaalsel.

Kuigi info isa ja isapoolsete sugulaste kohta oli puudulik, konsulteeriti meditsiinigeneetikuga, arvestades võimalikku pärilikku haigust ja käsitletud juhul autosoom-dominantset pärandumismustrit. Kliinilise pildi põhjal ei saanud välistada pCJT-d ja raualadestushaigusi. Arvesse tulid lisaks täiskasvanueas avalduvad neurometaboolsed haigused (vt ka allpool diagnostilist arutelu).

Võimaliku geneetilise dementsussündroomi diagnostikaks tehti patsiendile TÜ Kliinikumi kliinilise geneetika keskuse molekulaardiagnostika laboris geenipaneeli analüüs nn järgmise põlvkonna sekveneerimismetoodikaga (ingl *next generation sequencing*, NGS). Analüüs tehti NextSeq-i sekvenaatoril, kasutades paneeli *TruSight One Expanded* (mõlemad Illumina Inc, San Diego, CA, USA), mis katab 6700 pärilike monogeensete haigustega seostatud geeni. Pärast bioinformaatilist andmetöötlust



**Joonis 1.** A – patsiendi pea KT normipärase leiuga aastast 2005 (tehtud peavalu näidustusel). B – sama patsiendi pea MRT aastast 2018 dorsomediaalse talamuse ja *pulvinar*'i tasemelt, et illustreerida basaaltuumade normipärasest signaali ja suuraju atroofiat. Peale ajuatroofia MRT-l muud CJT-le iseloomulikke leidu ei esinenud. Kortikaalne signaal, sh DWI ja ADC kujutistel, oli samuti veenva leiuta (ei ole joonisel näidatud).

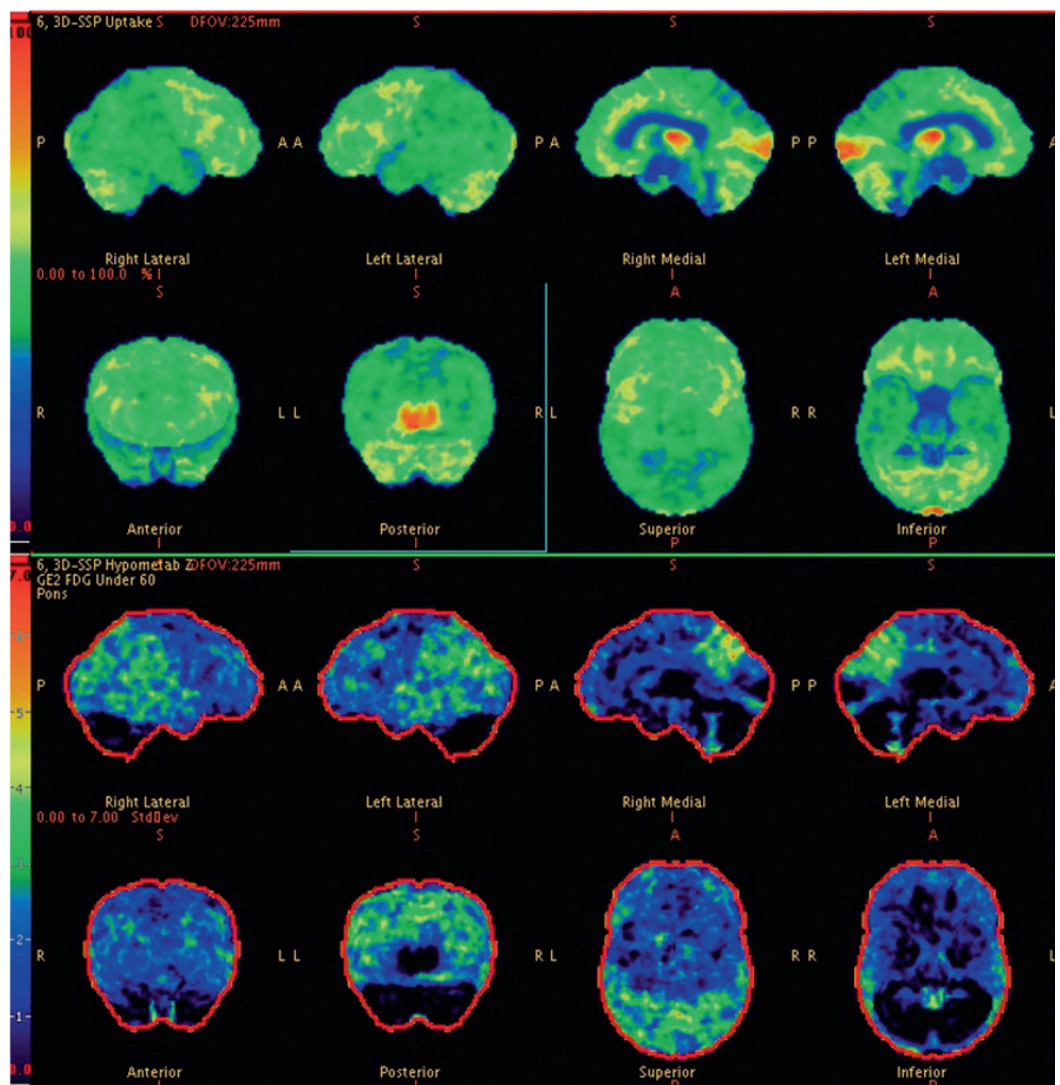


keskenduti pärilike dementsussündroomide geenide otsimisele (30 geeni). Selgesti patsiendi kliiniliste sümptomitega seostatavaid geenimuutusi NGSi paneeluuringuga ei leitud. Välistamaks NGS-metoodikaga tuvastamatuid kordusjärjestuste muutusi *PRNP* geenis, tehti ka selle geeni amplifikatsioon polümeraasahelreaktsiooniga (PCR) järgneva geelektroforeesi ja Sangeri järgi sekveneerimisega. Geelektroforeesil ilmestus patsiendi DNA amplifikatsioonil tekkinud kaks erineva pikkusega PCR-produkti – üks kontroll-DNaga sama pikkusega ning teine pikem produkt, mis viitas

insertsioonile (vt joonis 3). Sangeri järgi sekveneerimine kinnitas 6 oktapeptiidse korduse (144 nukleotiidi) insertsiooni. Lisaks määrati PRNP 129. koodoni genotüüp, kus selgus metioniini kodeeriva koodoni homosügootsus. See molekulaarne leid kinnitas patsiendil pCJT diagnoosi.

## ARUTELU

Kliinilises leius prevaleeris kirjeldatud haigusjuhu puhul progresseeruv kognitiivne defitsiit ja ekstrapüramidaalne häire, tserebellaarsele haaratusele viitas kõnnakuataksia. Parkinsonistlikku sündroomi ei



**Joonis 2.** Aju metaboolne aktiivsus FDG-PET-kujutistel võrdluses eakohase normaalandmebaasiga (kvantitatiivselt võrreldud *pons*'i piirkonnaga): parietaalsel (dex 2,86; sin 2,99); temporaalsel (dex 2,32; sin 2,32); oksipitaalsel (dex 2,25; sin 2,52); frontaalsel (dex 1,58; sin 1,84); tagumises tsingulaarkäärus (dex 1,87; sin 1,97). Arvulise väärtuse eeldatav norm on umbes 2. Uuring on tehtud 60 min pärast 120 MGq FDG süstimist.

olnud veel võimalik diagnoosida. Arvatav kortikaalne nägemishäire võis olla viiteks CJT-le, kuid seda ei õnnestunud tavapäraste meetoditega täpsustada patsiendil esineva kognitiivse defitsiidi tõttu. Patsiendil ei esinenud müokloonusi, muid vastutahtelisi liigutusi, närvisüsteemi püramidaalsete jt struktuuride sümptomaatilist haaratust. Kirjeldatud sümptomaatika ja neuroloogiline leid sobivad pCJT-le. Sümptomid ja haiguse kestus pCJT korral on varieeruvad, sõltudes mutatsioonidest. Insertioonidest põhjustatud pCJT korral võib haiguse kestus sümptomite tekkest olla isegi kümnekond aastat, sh suuremate korduste arvu juures (6, 7). On leitud, et patsientidel, kel haigus algab varem, on üldjuhul pikem haiguse kulg (8).

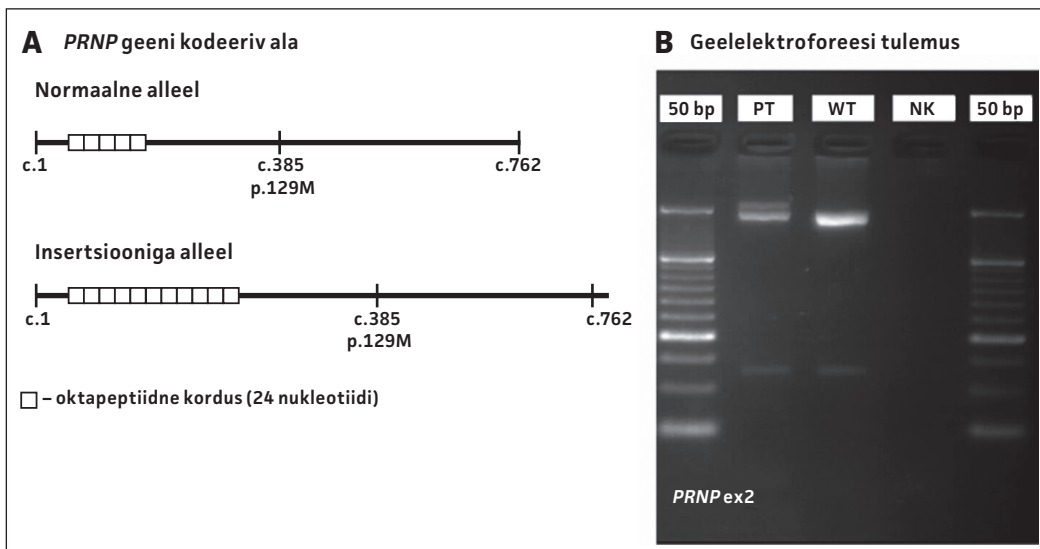
EEG ei andnud täiendavaid diagnostilisi viiteid CJT-le. Pseudoperioodiliste lainete esinemine pCJT korral ei ole sage, enam on seostatud nende esinemist *PRNP* geeni 200. koodoni mutatsiooniga (9), samuti on leitud pseudoperioodiliste lainete positiivne korrelatsioon vanusega (10). Ka epileptiformseid muutusi EEG-l ei esinenud.

Pea MRT-l basaaltuumade piirkonnas veenvaid muutusi, võrreldes eelnevate,

6kuulise intervalliga tehtud uuringutega, polnud tekkinud. Dünaamikas ilmnes progresseeruv suur- ja väikeaju atroofia. Kirjeldatud patsiendil ei leidunud DWI-ega FLAIR-režiimis ajukoos suurenenud signaaliintensiivsusega muutusi, mis päriliku CJT korral pole ebatavaline. MRT tundlikkus pCJT puhul on väike ja see sõltub mutatsioonist. Insertioonidega pCJT patsientidel on kirjeldatud, et MRT tundlikkus on 36% ja veelgi väiksem, s.t 20%, kui lisaks esineb *PRNP* geeni 129. koodoni metioniini homosügootsus (6). Difusioonirestriktioon, mida peetakse CJT puhul üheks tundlikumaks, võib olla osa autorite hinnangul enam leitav haiguse varasemas staadiumis ja see võib kaduda haiguse progresseerumisel, kui neuronid hävinevad ja süveneb ajuatroofia (11).

Aju FDG-PET kinnitab ulatuslikku hüpometabolismi mõlemas poolkeras, enam parietaalsel, vähem temporo-okspitaalsel. Kirjeldatud juhul oli peaaju FDG-PET leid iseloomulik CJT-le ehk uuringu tulemus toetas diagnoosihüpooteesi (12).

14-3-3-alk ega tau-valgud liikvoris ei andnud täiendavaid viiteid. pCJT korral ei pruugi liikvorist leida 14-3-3-alku,



**Joonis 3.** A – skemaatiline kujutis patsiendil esinevatest *PRNP* geeni alleelidest: ühes alleelis esineb 6 oktapeptiidse korduse insertioon, teine alleel on normaalse pikkusega. Mõlemas alleelis esineb 129. koodonis metioniinile vastav järjestus (ATG). B – pärast *PRNP* 2. eksoni spetsiifiliste praimeritega polümeraasi ahelreaktsiooni (PCR) tehtud geelelektroforeesi kujutis, kus ilmestub patsiendil (PT) kaks erineva pikkusega alleeli. Kontroll-DNAs (WT) on mõlemad alleelid ühe pikkusega, kuid patsiendil eristub normist pikem alleel. NK – negatiivne kontroll (ilma DNAta reaktsioon), 50 bp – 50 nukleotiidi astmega marker.

mille esinemissagedus varieerub pCJT korral suuresti, sõltudes mutatsioonist (6). 14-3-3-alk pole spetsiifiline CJT-le, samas sobiva kliinilise leiu tingimustes toetab see diagnoosi. CJT korral kirjeldatud t-tau osakaalu suurenemist (13) ei esinenud samuti, tau kõikide fraktsioonide väärtused ja suhe jäid kirjeldatud juhul normi piiresse. Uue spetsiifilisema testina hiljuti kirjanduses kirjeldatud RT-QuIC ja S100b valgumääramine liikvorist ei olnud kättesaadavad.

Lähtuvalt kliinilisest pildist ja esmastest uuringutulemustest sai diferentsiaaldiagnostilises käsitluses mõeldud erinevatele infektsioonidele, autoimmuunhaigustele, paraneoplastilisele sündroomile jt potentsiaalselt ravitavatele seisunditele, kuid uuringute alusel oli võimalik öelda, et põletikulise etioloogiaga (infektsioosse, autoimmuunse ega paraneoplastilisega) polnud tegemist. Diagnoosidena tulid arvesse nii degeneratiivsed kui ka metaboolsed pärilikud haigused. Ravitavate võimalustena tulid arvesse ladestushaigused (vask, raud). Wilsoni tõbe analüüsides põhjal ei saanud diagnoosida, küll aga polnud võimalik täielikult välistada erinevaid raualadestushaigusi. Huntingtoni tõbi oli geenianalüüsiga välistatud. Arvestada tuleb noortel patsientidel toksiliste ja narkootiliste ainete võimalikku tarvitamist, kuigi patsient eitas seda. Mõeldud sai pärilikule Lewy kehakeste haigusele, arvestades ekstrapüramidaalseid nähte ja peaju FDG-PET hüpometabolismi mustrit. Kliiniliselt oli lisaks pCJT-le teoreetiliselt võimalik vCJT, kuna prioonhaiguste inkubatsiooniperiood võib olla pikk (aastakümneid), samas ei sobinud sellega haiguse kestus.

Järelejäänud diagnoosivõimalusi arvestades tehti patsiendile geenipaneeli sekveneerimine NGS-meetodil, mis võimaldas uurida erinevate pärilike dementsussündroomide etioloogiat ühel ajal. Samas on oluline arvestada iga analüüsimeetodi võimekuse ja piirangutega. NGS-tehnoloogia on arendatud punktmutatsioonide tuvastamiseks ja nii jäävad selle meetodikaga avastamata näiteks harvem esinevad kordusjärjestuste muutused. Kuna diferentsiaaldiagnostiliselt oli pCJT kahtlus ja on teada, et sellele geenile on iseloomulikud peale punktmutatsioonide

ka kordusjärjestuste muutuste esinemine, tehti lisaks *PRNP* geeni klassikaline geenianalüüs PCRi ja Sangeri järgi sekveneerimisega.

Päriliku CJT kahtluse kinnitaski täiendav *PRNP* geeni Sangeri konventsionaalsel meetodil sekveneerimine. Viimasega tuvastatud 6 oktapeptiidse korduse inserteerumine on kliinilise pildiga kooskõlas ja sobib haiguse varase avaldumisega (20ndates eluaastates). Samuti mõjutab haiguse varast avaldumist 129. koodoni metioniini homosügootsus. Patsiendil leitud geenimuutused on haigusseoselised, sobivad kliinilise pildiga ja pereanamneesiga isa kohta, kel tõenäoliselt esines sama haigus.

Artiklis on autoritele teadaolevalt kirjeldatud esimest geneetiliselt kinnitatud pCJT juhtu Eestis. Hiljuti Eesti Arstis avaldatud sCJT-juhu kirjeldus (14) erines vanuseliselt ja uuringutulemuste poolest. Geneetilised uuringud dementsussündroomide etioloogia täpsustamiseks on Eestis kliiniliste uuringutena tellitavad ja võivad aidata lahendada diferentsiaaldiagnostilisi küsimusi. Samuti võimaldab täpne geneetiline diagnoos nõustada pereliikmeid haiguse kordusriskide suhtes. Pereliikmetele on näidustatud meditsiinigeneetiku konsultatsioon.

Kirjeldatud haigusjuhu näitel ei pruugi päriliku CJT korral esineda liikvoris, EEG ja MRT leius tüüpilisi muutusi. Atüüpistel juhtudel (uuringutel CJT-le iseloomuliku leiu puudumine, pikem kestus) võibki diagnoosimine olla raske. Ebaselgetel juhtudel kasutatakse ajubiopsiat, milleks siinsel juhul polnud tänu geneetiliselt kinnitatud diagnoosile vajadust. Kuna sellisel haigel on kirurgiliste protseduuridega seoses võimalik defektse prioonvalgu edasikandumine, on käsitletud juhul igasuguste kirurgiliste vahelesegamiste korral vajalik instrumentide spetsiaalne käitlemine ja erimeetmed materjali käsitlemisel.

---

#### HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Artikkel on avaldatud patsiendi ja tema omaste nõusolekul. Artikli autoritel puudub huvide konflikt

---

#### TÄNUAVALDUS

Täname TÜ Kliinikumi fondihoidjat Reet Vanemat, kes otsis puudulike andmete põhjal patsiendi isa kohta infot, ning TÜ Kliinikumi kliinilise geneetika keskuse laborispetsialiste Marite Punaparti ja Maile Kivi artiklisse lisatud geelektroforeesi kujutise ettevalmistamise eest.

## SUMMARY

## A case of familial Creutzfeldt-Jakob disease with confirmed *PRNP* gene mutation

Janek Vilisaar<sup>1</sup>, Sander Pajusalu<sup>2,3</sup>, Ülle Murumets<sup>2</sup>, Jüri Hirmo<sup>4</sup>, Ülla Linnamägi<sup>1</sup>

This case report of a 28-year-old female with progressive dementia and extrapyramidal syndrome illustrates the diagnosis of familial CJD (fCJD), which can be challenging if diagnostic tests, such as electroencephalogram and brain MRI findings do not show typical features of the disease and cerebrospinal fluid 14-3-3 and tau proteins are within normal limits. Family history is important, however, these data were initially limited in this case. This is, to our knowledge, the first case of fCJD with confirmed *PRNP* mutation (6 octapeptide insertions and codon 129 Met/Met homozygosity as a modifying factor) diagnosed in Estonia. Genetic testing is readily available and helps to confirm the diagnosis in case of such suspicion.

## KIRJANDUS / REFERENCES

1. Manix M, Kalakoti P, Henry M, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy. *Neurosurg Focus* 2015;39:E2.
2. Steinhoff B, Racker S, Herrendorf G, et al. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1996;53:162–6.
3. Steinhoff B, Zerr I, Glatting M, Schulz-Schaeffer W, Poser S, Kretzschmar H. Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2004;56:702–8.
4. Stenson P, Mort M, Ball E, Shaw K, Phillips A, Cooper D. The Human Mutation Database: building a comprehensive mutation repository for clinical and molecular genetics, diagnostic testing and personalized genomic medicine. *Hum Genet* 2014;133:1–9.
5. Croes E, Theuns J, Houwing-Duistermaat J, et al. Octapeptide repeat insertions in the prion protein gene and early onset dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1166–70.
6. Krasnianski A, Heinemann U, Ponto C, et al. Clinical findings and diagnosis in genetic prion diseases in Germany. *Eur J Epidemiol* 2016;31:187–96.
7. Schmitz M, Dittmar K, Llorens F, et al. Hereditary human prion diseases: an update. *Mol Neurobiol* 2017;54:4138–49.
8. Mead S, Poulter M, Beck J, et al. Inherited prion disease with six octapeptide repeat insertional mutation - molecular analysis of phenotypic heterogeneity. *Brain* 2006;129:2297–317.
9. Brown P, Gibbs CJ, Rodgers-Johnson P, et al. Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 1994;35:513–29.
10. Collins S, Sanchez-Juan P, Masters C, et al. Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2006;129:2278–87.
11. Eisenmenger L, Porter M, Carswell C, Thompson A, Mead S, Rudge P. Diffusion-weighted MRI signal abnormality in sporadic CJD increases in extent and intensity with disease duration. *JAMA Neurol* 2016;73:76–84.
12. Henkel K, Zerr I, Hertel A, et al. Positron emission tomography with [18F]FDG in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 2002;249:699–705.
13. Skillbäck T, Rosen C, Asztely F, Mattsson N, Blennow K, Zetterberg H. Diagnostic performance of cerebrospinal fluid total tau and phosphorylated tau in Creutzfeldt-Jakob disease: results from the Swedish Mortality Registry. *JAMA Neurol* 2014;71:476–83.
14. Milovidov A, Matsalu T, Kaarlõp M, Toomsoo T. Kiire kuluga dementsus, mis osutus Creutzfeldti-Jakobi tõveks: haigusjuhu kirjeldus. *Eesti Arst* 2018;97:213–18.
15. Zerr I, Kallenberg K, Summers D, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009;132:2659–68.

<sup>1</sup> Neurology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,  
<sup>2</sup> United Laboratories, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,  
<sup>3</sup> Department of Genetics, School of Medicine, Yale University, New Haven, UK,  
<sup>4</sup> Radiology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:  
 Janek Vilisaar  
 janek.vilisaar@kliinikum.ee

Keywords:  
 familial Creutzfeldt-Jakob disease, fCJD, *PRNP* gene, tau protein, genetic prion disease

### Subkliinilise hüpotüreoosi korral ei ole rutiinselt vaja rakendada ravi türoksiiniga

Subkliiniline hüpotüreoos on olukord, mil türeotroopse hormooni (TSH) sisaldus veres on suurenenud, kuid kilpnäärmehormooni türoksiini sisaldus normi piires. Kliinilises praktikas rakendatakse türoksiinravi sageli subkliinilise hüpotüreoosiga patsientidele, kel esinevad võimalikule kilpnäärmetalitluse puudlikkusele viitavad sümptomid: väsimus, depressiivsus, kõhukinnisus, teisiti seletamatu kaalu-

tõus. Analüüsi türoslikustatud uuringute andmeid, mis käsitlesid türoksiinravi tõhusust subkliinilise hüpotüreoosiga patsientide hüpotüreoosile viitavate sümptomite leevendamisel. Analüüsi 21 uuringu tulemusi, kus oli vaatluse all 2192 subkliinilise hüpotüreoosi patsienti vanuses 32–74 eluaastat. Keskmised TSH väärtused olid uurimisel vahemikus 4,4–12 µU/l. Vaatusalustel hinnati võimalikule hüpotüreoosile viitavate sümptomite ja nende dünaamikat: väsimus, depressiivsus, kognitiivsete võimete halvenemine, lihaskõhvi vähenemine, kehakaalu suur-

mine, vererõhk ja pulsagedus ning registreeriti patsiendi hinnang oma elukvaliteedile. Türoksiiniga ravitud patsientide rühmas ilmnis TSH sisalduse vähenemine veres väärtusteni 0,5–3,7 µU/l, samas ei ilmnenu jälgitud sümptomite vähenemist ega patsientide elukvaliteedi paranemist.

## REFEREERITUD

Feller M, Snel M, Moutzouri M, et al. Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018;320:1349–59.