

## Případ č. 10

E 15276

Referuje: MUDr. Lucie Tučková

### **Klinické údaje:**

83-letý muž s atypickým parkinsonismem s fenotypem progresivní supranukleární paralýzy-parkinsonismu (PSP-P). První symptomy onemocnění se objevily v 66 letech věku. Onemocnění manifestovalo jako typická L-DOPA responsivní Parkinsonova nemoc. Stav postupně progredoval. Deset let po objevení se prvních symptomů se u pacienta vyvinula bulbární symptomatika, obtíže s chůzí s tendencí k náhlým pádům, paréza pohledu vzhůru, blefarospasmus, exekutivní dysfunkce a nakonec i další klinické znaky svědčící pro PSP-P. U pacienta byla pozitivní rodinná anamnéza stran parkinsonismu (oba rodiče a nejspíše i babička z otcovy strany).

### **Makroskopický popis:**

Při pitvě byla zjištěna difuzní atrofie mozku (1050 g) a depigmentace pigmentovaných jader mozkového kmene (substantia nigra a locus coeruleus). Nucleus subthalamicus byl zřetelný. Vedlejším nálezem byly těžké aterosklerotické změny v cévách Willisova okruhu a v bazálních gangliích koncového mozku oboustranně status cribrosus.

### **Mikroskopický popis a imunohistochemické vyšetření:**

V rutinním barvení HE byl prokázán úbytek neuronů v pigmentovaných jádrech mozkového kmene (substantia nigra a locus coeruleus) s kompenzatorní gliózou, v substantia nigra byla nalezena i klasická Lewyho tělíska. V imunohistochemickém vyšetření s protilátkou proti  $\alpha$ -synukleinu byla prokázána pozitivita v následujících oblastech: mesencefalon vč. substantia nigra, pons, oblongata, bazální ganglia, limbické oblasti (amygdala, hippocampus a g. cinguli) a nekortikální oblasti (frontální, temporální a parietální kortex). Ve strukturách mozkového kmene jsou patrná hojná patologická depozita charakteru neuronálních cytoplazmatických Lewyho tělísek, pale bodies a granulární cytoplazmatická pozitivita. Kromě toho jsou v neuropilu patrná i zrnka (dots) a hojně tenké a tlusté dystrofické Lewyho neurity. Podobné změny, byť menšího rozsahu, jsou přítomny i v bazálních gangliích, capsula interna a přilehlého insulárního kortexu. Hojná depozita jsou přítomna také v amygdale, zde převládají dots a dystrofické Lewyho neurity. Poměrně četná kortikální Lewyho tělíska a dystrofické neurity jsou i v g. cinguli. Patologická depozita jsou přítomna i ve strukturách hippocampu. V hlubokých vrstvách neokortexu (frontálního, temporálního a parietálního) jsou řídké početná kortikální Lewyho tělíska a ojedinělé dystrofické neurity. Kromě synukleinopatie byla lokalizovaně nalezena i depozita tau-proteinu charakteru threads a pretangles v amygdale a hippocampu. Depozita  $\beta$ -amyloidu byla nalezena pouze ve vzorku ze zadního hippocampu, v oblasti okcipitotemporálního gyru. CA oblasti hippocampu, amygdala a nekortikální oblasti (FKx, TKx) jsou bez depozit.

### **Diagnóza:**

Parkinsonova nemoc (Braak stage VI; nekortikální typ dle McKeitha) kombinovaná s minoritní alzheimerovskou patologií (A1B1C0).

### **Molekulárně genetické vyšetření:**

Sekvenací byly prokázány mutace genů *VPS35* a *FBXO7*.

### **Diferenciální diagnóza:**

Diferenciální diagnóza parkinsonismu je záležitost klinická. Je třeba zvážit všechny možné příčiny parkinsonismu a přihlédnout i k další symptomům onemocnění. Klinik diagnózu uzavírá jako "možnou" či "pravděpodobnou". Definitivní diagnózu stanovuje vždy až patolog post mortem.

### **Diskuze:**

$\alpha$ -synuklein je lipidy-vázající protein, tvořený 140 aminokyselinami, kódovaný genem *SNCA* na 4. chromozomu. Protein je hojně přítomen v CNS, především v neuronálních synapsích, ale i v podpůrné glii. Vyskytuje se však i v buňkách/tkáních mimo CNS, např. ve Schwannových buňkách, endoteliích, krevních elementech, hladké a kosterní svalovině. Fyziologické funkce proteinu nejsou zcela známy. V oblasti synapsí se protein podílí na transportu synaptických vezikul a uvolňování neurotransmiterů. Diskutována je i funkce chaperonu a podíl na produkci oxidativního stresu (jak neurotoxická, tak i neuroprotektivní funkce).

$\alpha$ -synuklein je považován za konformačně nestabilní protein (protein postrádající stabilní 3D strukturu). Za fyziologických podmínek se vyskytuje jako směs nestrukturovaných forem,  $\alpha$ -helikálních struktur a  $\beta$ -skládaných listů, které jsou ve vzájemné rovnováze a které odolávají agregaci. Za patologických podmínek (např. mutace genu nebo změny vnitřního prostředí) dochází k převaze  $\beta$ -skládaných listů, což vede k agregaci proteinu s tvorbou nerozpustných fibril. To je spojeno s poruchou normální funkce proteinu v oblasti synapsí. Tzv. „dying-back“ mechanismem dochází k axonální degeneraci a následně i k degeneraci těla neuronu. Morfologickými koreláty těchto změn jsou Lewyho tělíčka a Lewyho neurity.

Parkinsonova nemoc je jedním z nejčastějších neurodegenerativních onemocnění, klinicky je charakterizované rigiditou, bradykinézou/akinézou, klidovým třesem a posturální instabilitou. Příčinou onemocnění je progresivní degenerace dopaminergního striatonigrálního systému, ale postiženy bývají i jiné funkční dráhy (nejen) v CNS. Nemoc byla poprvé popsána v r. 1817 Jamesem Parkinsonem v práci nazvané *Essay on the shaking palsy*. V etiologii onemocnění se nejčastěji uplatňuje kombinace environmentálních faktorů, buněčné metabolické dysfunkce a genetické predispozice. Jde o tzv. sporadickou formu nemoci (s pozdním nástupem), ta se vykytuje u více než 85% pacientů. Pacientů s tzv. familiární formou nemoci je méně než 10%, u těchto pacientů lze identifikovat kauzální genetické mutace. Nástup onemocnění je časný, před 50. rokem věku. Onemocnění se vykytuje po celém světě. Prevalence je nejvyšší u bělochů, střední u asiátů a nízká u černochů. Obě pohlaví jsou postižena zhruba stejně. Prevalence dramaticky stoupá s přibývajícím věkem (0,3% celkově v populaci, avšak ve věkové skupině nad 80 let je prevalence vyšší než 12%). Prognóza nemoci se se zavedením dopaminergní léčby výrazně zlepšila, avšak mortalita pacientů je oproti běžné populaci vyšší 1,8-3,1krát. Nutné je však přihlédnout i ke komorbiditám, zvláště u starších pacientů. Délka trvání nemoci od stanovení diagnózy do smrti je u různých, může dosahovat až 20 let. U pacientů se první symptomy objevují obvykle mezi 55. a 65. rokem věku, spektrum je však široké (20 až 80 let). Nástup nemoci je postupný, onemocnění často začíná nespecifickými tzv. premotorickými symptomy (únava, strnulost, gastrointestinální obtíže, poruchy močení, sexuální dysfunkce, poruchy nálady a spánku). Typické motorické symptomy (rigidita, bradykinéza/akinéza, klidový třes a posturální instabilita) se obvykle objevují za 2-3 roky, ale někdy i o mnoho let později. Pro diagnostiku Parkinsonovy nemoci neexistuje žádný specifický test. Diagnóza je založena na kombinaci klinického obrazu, zobrazovacích metod a biochemických měření. Léčba je symptomatická (a substituční), nikoliv však kauzální (tzn. že neovlivňuje patofyziologický proces).

**Literatura:**

1. Dickson DW, Weller RO et al. Neurodegeneration: The molecular pathology of dementia and movement disorders. Wiley-Blackwell. 2011. 191-223.
2. Kovacs GG et al. Neuropathology of neurodegenerative diseases. Cambridge Univ P. 2015. 149-175.
3. Menšíková K, Bareš M, Kaňovský P et al. Atypické parkinsonské syndromy. Galén. 2015. 41-84.
4. Bartoníková T, Menšíková K, Mikulicová L et al. Familial atypical parkinsonism with rare variant in VPS35 and FBXO7 genes. A case report. Medicine. 2016. 95:46.