

Creutzfeldtova-Jakobova nemoc – přehled epidemiologických dat hlášených v letech 2018–2022 v České republice

Creutzfeldt-Jakob disease – overview of epidemiological data reported in the years 2018–2022 in the Czech Republic

Monika Liptáková, Zdenka Mandáková, Jan Kynčl

Souhrn • Summary

Creutzfeldtova-Jakobova nemoc (CJN) patří do skupiny prionových onemocnění. Výzkum CJN v České republice provádí Národní referenční laboratoř lidských transmisivně spongiformních encefalopatií a CJN při Ústavu patologie a molekulární medicíny Fakultní Thomayerovy nemocnice v Praze. Od roku 2018 do roku 2022, bylo do celostátního Informačního systému infekční nemoci (ISIN) nahlášeno celkem 90 případů úmrtí CJN, z toho 81 případů sporadické CJN a 9 případů genetické formy CJN (gCJN). Hlášení případů CJN do ISIN splňuje cíle, kterými jsou sledování výskytu onemocnění CJN a trendy vývoje. Zejména kvůli výskytu gCJN je žádoucí kromě zlepšování laboratorní diagnostiky onemocnění zjištění podrobné osobní a rodinné anamnézy. Provedení důsledného epidemiologického šetření je nezbytné k odhalení případných onemocnění spojených s konzumací potravin kontaminovaných původcem bovinní spongiformní encefalopatie, tj. variantní CJN a také iatrogeních onemocnění. Cílem článku je stručně upozornit na problematiku prionových onemocnění a shrnout informace o případech hlášených do ISIN v letech 2018–2022.

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) belongs to the group of prion diseases. CJD research in the Czech Republic is carried out by the National Reference Laboratory of Human Transmissible Spongiform Encephalopathies and CJD at the Department of Pathology and Molecular Medicine of the Thomayer University Hospital in Prague. From 2018 to 2022, a total of 90 CJD deaths were reported to the national Information System of Infectious Disease (ISIN), including 81 cases of sporadic CJD and 9 cases of the genetic form of CJD (gCJD). Reporting of CJD cases to the ISIN fulfils the objectives of monitoring the occurrence and evolution of the disease. Especially due to the occurrence of gCJD, it is necessary to improve the diagnosis of the disease, including the establishment of a detailed personal and family history. The implementation of a rigorous epidemiological investigation is necessary to detect possible diseases associated with the consumption of food contaminated with the causative agent of bovine spongiform encephalopathy, i.e. variant CJD and also iatrogenic diseases. The aim of the article is to briefly draw attention to the issue of prion diseases and to summarize information on cases reported to ISIN in 2018–2022.

Zprávy CEM (SZÚ, Praha). 2022; 31(11–12): 459–462

Klíčová slova: Creutzfeldtova-Jakobova nemoc, sporadická CJN, genetická CJN, prion, epidemiologie

Keywords: Creutzfeldt-Jakob disease, sporadic CJD, genetic CJD, prion, epidemiology

ÚVOD

Prionová onemocnění jsou přenosná, progresivní a fatální neurodegenerativní poruchy spojené s ukládáním patologicky změněného „infekčního“ prionového proteinu (PrP) [1, 2].

Přehled lidských prionových onemocnění je uveden v **tabulce 1** [2, 3].

Creutzfeldtova-Jakobova nemoc (CJN) je nejčastější prionovou chorobou člověka [2, 4]. CJN je vzácná, rychle progredující fatální porucha centrálního nervového systému, která se vyskytuje ve třech základních formách jako sporadická, genetická a získaná, kterou lze dále dělit na iatrogení a variantní [2].

Tabulka 1: Lidská prionová onemocnění

sporadická	sporadická Creutzfeldtova-Jakobova nemoc (sCJN)
	sporadická fatální insomnie
	variabilní proteáza-senzitivní prionopatie
získaná	iatrogení Creutzfeldtova-Jakobova nemoc (iCJN)
	variantní Creutzfeldtova-Jakobova nemoc (vCJN)
	kuru
dědičná	genetická Creutzfeldtova-Jakobova nemoc (gCJN)
	Gerstmannův-Sträusslerův-Scheinkerův syndrom (GSS)
	fatální familiární insomnie

Onemocnění CJN typicky způsobuje kombinaci kognitivní a motorické dysfunkce a je spojeno s rychlou progresí, přičemž většina postižených jedinců umírá během několika měsíců od nástupu příznaků [5]. Onemocnění obvykle trvá několik měsíců, obecně méně než jeden rok. Doba trvání onemocnění musí být u sCJN kratší než dva roky; delší trvání než 2 roky může být u gCJN [2, 6].

Celosvětová incidence sCJN se uvádí jeden až dva případy na 1 milion obyvatel za rok [2, 7].

Nejčastěji se ve světě, i v České republice (ČR) vyskytuje sporadická forma CJN. V letech 2000–2017 bylo v souvislosti s CJN nahlášeno do celostátního systému EpiDat, předchůdce Informačního systému infekční nemoci (ISIN) v ČR 211 úmrtí a 12 suspektních případů [8].

Od roku 2001 se provádí diagnostika prionových onemocnění v ČR v Národní referenční laboratoři (NRL) lidských transmisivních spongiformních encefalopatií (TSE) a CJN při Ústavu patologie a molekulární medicíny Fakultní Thomayerovy nemocnice v Praze [9]. NRL je zaměřena na diagnostiku a diferenciální diagnostiku TSE a neurodegenerativních onemocnění pro celou ČR.

Mezinárodní surveillance programy CJN byly zahájeny v polovině 90. let, kdy se objevila vCJN, onemocnění spojené s bovinní spongiformní encefalopatií (BSE) [5]. Tyto programy monitorují trendy v epidemiologii CJN a zmírňují rizika pro veřejné zdraví [5].

Metodický pokyn k zajištění hlášení, diagnostiky a léčení CJN a nové varianty této nemoci (nvCJN) zveřejněný ve Věstníku MZ ČR částka 3/2001 nebyl zrušen, zůstává i nadále v platnosti (<https://www.mzcr.cz/vestnik/vestnik-3-2001-2/>)

Provedení důsledného epidemiologického šetření je nezbytné k odhalení případných onemocnění spojených s konzumací potravin kontaminovaných původcem BSE a také iatrogeních onemocnění.

Doporučený pracovní postup pro ošetřování pacientů s podezřením na CJN, nvCJN a režim dekontaminace a sterilizace také zůstává v platnosti (<https://www.sneh.cz/soubory/clanky/4.pdf>).

Vzhledem k tomu, že poslední analýza dat případů CJN hlášených v ČR zahrnovala období let 2000–2017 [8], cílem práce bylo popsat případy nahlášené do ISIN za období let 2018–2022.

Metody:

V ČR podléhá povinnému hlášení každý i suspektní případ lidské přenosné transmisivní spongiformní encefalopatie (CJN, vCJN) podle § 62 zákona č. 258/2000 Sb., o ochraně veřejného zdraví. Osoba poskytující péči hlásí CJN místně příslušnému orgánu ochrany veřejného zdraví standardním způsobem jako všechna infekční onemocnění. Pitva u zemřelých osob s podezřením na CJN je na našem území povinná.

Orgán ochrany veřejného zdraví provádí retrospektivní šetření všech hlášených i suspektních CJN formou dotazníku, který je součástí epidemiologického šetření a následně je zaslán do Státního zdravotního ústavu (SZÚ). Vypracování dotazníku je podmíněno metodickým pokynem Ministerstva zdravotnictví ČR podle věstníku č. 3/2001.

Zdrojem dat o výskytu CJN z let 2018–2022 je ISIN.

Údaje o počtu obyvatel v jednotlivých krajích ČR byly čerpány z dat Českého statistického úřadu ke dni 1. 1. 2022 (<https://www.czso.cz/esu/czso/pocet-obyvatel-v-obcich-k-112022>).

Diagnóza CJN byla potvrzena Národní referenční laboratoří TSE CJN. Pro analýzu dat byl použit MS Excel.

Výsledky:

Celkem bylo v ISIN v letech 2018 až 2022 nahlášeno 90 úmrtí s dg. CJN, z toho 86 případů bylo nahlášeno jako potvrzený případ a 4 pravděpodobné případy (**Tabulka 2**). Všechny případy byly hlášeny jako diagnóza A81.0 podle Mezinárodní klasifikace nemocí dle platné 10. verze. Dle pitevních protokolů a údajů z ISIN se v 9 případech jednalo o genetickou formu CJN.

Nejvyšší počet úmrtí byl v roce 2022 s počtem 37 případů, jedná se o předběžná data ke dni 31. 12. 2022 (**Tabulka 2**).

Počty úmrtí za celé sledované období v souvislosti s CJN podle jednotlivých krajů jsou prezentované v **tabulce 3**.

Tabulka 2. Počet úmrtí v souvislosti s Creutzfeldtovou-Jakobovou nemocí v ČR, 2018–2022 (předběžná data ke dni 31. 12. 2022)

Rok	Muži	Ženy	Celkem
2018	7	9	16
2019	6	7	13
2020	8	6	14
2021	6	4	10
2022	15	22	37

Tabulka 3. Počet případů (úmrtí) na Creutzfeldtovou-Jakobovu nemoc, zastoupení podle krajů, ČR 2018–2022 (předběžná data ke dni 31. 12. 2022)

Kraj	počet případů CJN	počet obyvatel v kraji	průměrná roční incidence CJN na 100 000 obyvatel
Hl. m. Praha	14	1 275 406	0,22
Středočeský	3	1 386 824	0,04
Jihočeský	10	637 047	0,31
Plzeňský	6	578 707	0,21
Karlovarský	7	283 210	0,49
Ústecký	2	798 898	0,05
Liberecký	7	437 570	0,32
Královéhradecký	5	542 583	0,18
Pardubický	1	514 518	0,04
Vysočina	4	504 025	0,16
Jihomoravský	7	1 184 568	0,12
Olomoucký	4	622 930	0,13
Zlínský	4	572 432	0,14
Moravskoslezský	16	1 177 989	0,27
Celkem	90	10 516 707	0,17

Nejvyšší incidence CJN v ČR byla hlášena v krajích Karlovarský, Liberecký a Jihočeský, naopak nejnižší incidence v uvedeném období byla v kraji Pardubickém, Středočeském a Ústeckém (**Tabulka 3**).

Celkem 34 (37,8 %) dotazníků bylo vloženo přímo do ISIN jako příloha k jednotlivému případu v elektronické podobě (ve formátu word nebo pdf). Poštou do SZÚ bylo doručeno 17 dotazníků (18,9 %), dále poštou a zároveň v ISIN bylo vloženo 5 dotazníků (5,5 %). Kontrolou bylo zjištěno, že chybí celkem 34 dotazníků (37,8 %) u případů CJN nahlášených do ISIN, z toho nejvíce z HS hl. m. Prahy (12).

U sporadické CJN nebyly zjištěny žádné rizikové faktory, které by se podílely na vzniku nemoci. Onemocnění se vyskytuje ve větší míře ve vyšším věku. Z hlášených 90 onemocnění byly dotazníky k dispozici u 62 % případů. Z dotazníků byly zjištěny různé operace v anamnéze u 37 pacientů, včetně oční operace u 11 pacientů. Ve sledovaném období bylo vykááno onemocnění u 58letého chirurga z Prahy, bez dalších podrobností, dotazník nebyl k dispozici. Dále onemocněla 66 letá zdravotní sestra z domova pro seniory v Praze, u které byla potvrzena genetická forma onemocnění.

Nejvíce zemřelých v ČR v souvislosti s CJN bylo evidováno ve věkových skupinách 65–74 let (celkem 37 případů), dále 55–64 (celkem 24 případů) a 75+ (celkem 17 případů). Průměrný věk onemocnění v ČR činí 66 let (rozmezí 38–87). U nejmladší pacientky se jednalo o genetickou formu onemocnění.

V celkovém součtu 90 úmrtí ženy mírně převažují nad muži (48 ku 42), poměr žen k mužům činil 1,14.

Z celkového počtu 90 případů byly vyřazeny 4 případy s nepravděpodobně dlouhou dobou trvání onemocnění (3

roky a více). Průměrná doba od prvních příznaků po úmrtí činila v ČR 18,9 týdnů (min. 2,7 – max. 98,1 týdnů) – **graf 1**.

Graf 1. Délka trvání onemocnění u jednotlivých případů, Creutzfeldtova - Jakobova nemoc, ČR 2018–2022 (předběžná data k 31. 12. 2022)

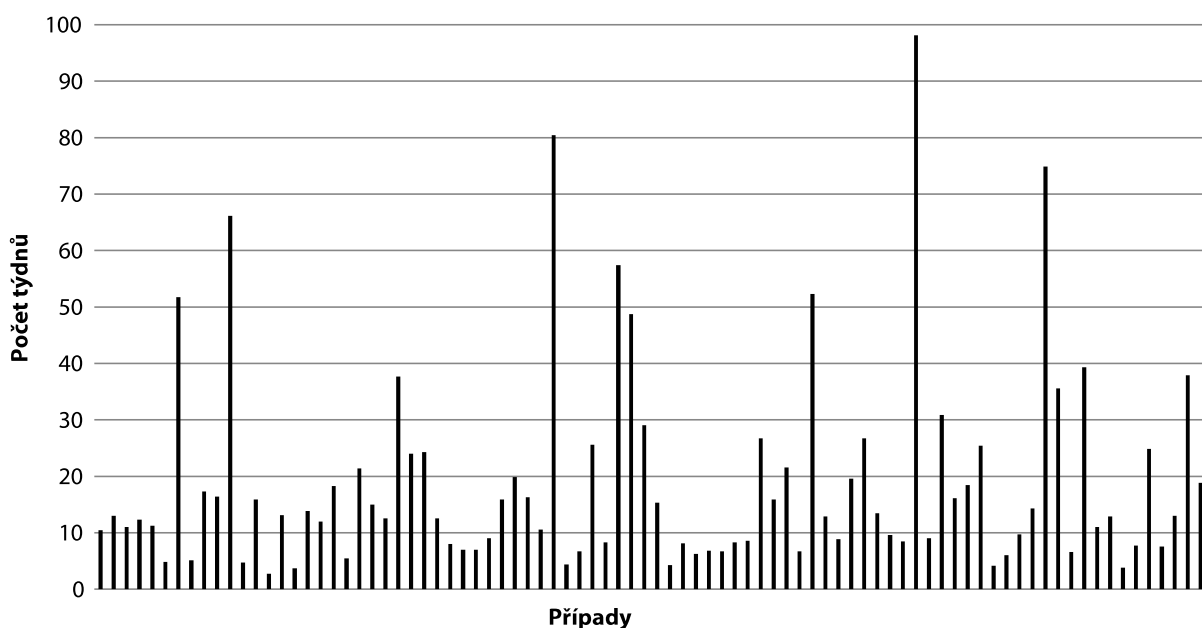
DISKUSE

Prionová onemocnění, nejčastěji sCJN, představují vzácnou příčinu syndromu demence. Na možnost jejich výskytu je nutné pomýšlet především v případě rychlého rozvoje demence v kombinaci s dalšími neurologickými příznaky a v kontextu nálezů pomocných vyšetřovacích metod (elektroencefalografie=EEG, likvorologické vyšetření a magnetická rezonance mozku). Diagnostika prionových onemocnění zůstává obtížná vzhledem k rozmanitosti kombinace klinických projevů a možnosti potvrzení definitivní diagnózy až posmrtně [10]. Definitivní diagnóza prionových onemocnění je založena na průkazu PrP v mozkové tkáni. Rutinně se toto vyšetření provádí z autopsie mozku [10].

Terapeutické ovlivnění sCJN, stejně jako všech prionových onemocnění, není možné. K zajištění co největšího komfortu pacienta a jeho důstojného umírání je kladen důraz na terapii symptomatickou (terapie analgetická) a paliativní péči. Důležitá je také péče o rodinné příslušníky (podpora a doprovázení rodiny, genetické a psychologické poradenství v případě genetických forem) [10].

V roce 2022 jsme pozorovali nárůst počtu případů hlášených v ISIN (celkem 37 případů) v porovnání s předchozími lety, kdy nejvyšší počet případů (29) byl hlášen v roce 2016 ([Výskyt vybraných hlášených infekcí v České republice, leden - prosinec 2021](#)). U některých onemocnění vykázaných v ISIN v roce 2022 došlo k úmrtí k podzim nebo koncem roku 2021.

Graf 1: Délka trvání onemocnění u jednotlivých případů, Creutzfeldtova-Jakobova nemoc, ČR 2018–2022 (předběžná data k 31. 12. 2022)



Dle údajů NRL bylo od roku 2001 do roku 2020 potvrzeno 305 případů sporadické a genetické TSE včetně 8 vzácných případů GSS syndromu. V ČR navíc od ledna 2007 testuje imunologická laboratoř NRL vzorky mozku od všech dárců rohovky za účelem zvýšení bezpečnosti transplantací rohovky. Všechny 6590 testovaných vzorků mozkové tkáně dárců rohovky bylo negativních na depozita prionových proteinů. Rutinní používání diagnostických kritérií včetně biomarkerů je navíc dostatečně robustní a ani pandemie covid-19 dle údajů NRL nijak negativně neovlivnila dohled nad TSE v ČR [2].

V letech 2000–2017 bylo nahlášeno do celostátního systému EpiDat (předchůdce ISIN) 211 úmrtí a 12 suspektních případů v souvislosti s CJN [8]. Z porovnání počtu případů CJN diagnostikovaných v NRL [2] a hlášených do systému EpiDat nebo ISIN je zřejmé, že všechny případy nebyly vykázaný v notifikačním systému hygienické služby a existuje prostor pro zlepšení hlášení dat CJN do ISIN.

V porovnání s předchozím článkem, kdy do SZÚ byla zaslána pouze polovina dotazníků [8], ve sledovaném období z hlášených 90 onemocnění byly dotazníky k dispozici u 62 % případů. Pouze polovina chybějících dotazníků se týkala případů vykázaných v ISIN v období pandemie covid-19, tj. v letech 2020–2022.

V případě chybějícího dotazníku je vhodné uvést do poznámky do „červené hlášky“ do ISIN důvod chybějícího dotazníku. Jinak není zřejmé, jestli nemocný (zemřelý) žil sám nebo se nepovedlo kontaktovat rodinného příslušníka nebo praktického lékaře ev. ošetřujícího lékaře pro účely epidemiologického šetření a případ byl vložen do ISIN na základě pitevního protokolu z NRL pracoviště, bez doplnění dalších informací.

ZÁVĚR

Vzhledem k obavám ze sekundárního přenosu krevními produkty a chirurgickým zákrokem zůstává vCJN prioritou pro surveillance v Evropě. V současnosti celosvětově dochází k rostoucímu počtu sporadických a dědičných případů CJN a důkazy o patogenezi onemocnění sCJN mimo nervový systém naznačují možnost iatrogenního přenosu [5]. Objevující se důkazy ze studií distribuce periferních tkání využívajících vysoce citlivé testy naznačují, že všechny formy lidského prionového onemocnění nesou teoretické riziko iatrogenního přenosu [5].

Celosvětově jsou hlášeny případy onemocnění osob iCJN po velmi dlouhé inkubační době. Další obavy vyvstávají v souvislosti s možnými zoonózami, jako jsou chronické chřadnutí jelenovitých (chronic wasting disease) a prionové onemocnění velbloudů, které mohou skrývat potenciál pro zoonotický přenos na člověka a novými poznatky, která naznačují možnost přenosu jiných poruch nesprávného ukládání proteinů [5].

Autoři zahraniční práce [5] doporučují, aby sledování prionových onemocnění zůstalo prioritou veřejného zdraví, a to i v případech, kdy mají přednost jiné priority, jako je např. covid-19.

Důsledné epidemiologické šetření je nezbytné k odhalení případných iatrogenních onemocnění, proto je žádoucí vkládat vyplněné dotazníky rovnou do ISIN nebo je zasílat do SZÚ.

Prionová onemocnění představují skupinu vzácných neurodegenerativních onemocnění postihujících lidi i zvířata, vyznačujících se dlouhou inkubační dobou, rychle progredujícími příznaky a infaustní prognózou bez možnosti ovlivnění průběhu terapií. Terapie se zaměřuje především na symptomatickou léčbu, komfort pacienta, důstojné umírání a podporu rodiny. Významným krokem je zlepšování možností laboratorní diagnostiky. V případě výskytu prokázáného dědičného onemocnění je možné genetické poradenství a podpora rodinných příslušníků.

Poděkování

Autoři děkují za spolupráci všem, kteří se podílejí na surveillance CJN v ČR, bez jejich podkladů by nemohl vzniknout tento článek.

LITERATURA

- [1] Imran M, Mahmood S. An overview of human prion diseases. *Viol J.* 2011; 8(1): 1-9.
- [2] Jankovska N, Rusina R, Bruzova M, Parobkova E et al. Human Prion Disorders: Review of the Current Literature and a Twenty-Year Experience of the National Surveillance Center in the Czech Republic. *Diagnostics.* 2021; 11(10): 1821.
- [3] Asher DM, Gregori L. Human transmissible spongiform encephalopathies: historic view. *Handb Clin Neurol.* 2018; 153: 1-17.
- [4] Sikorska B, Knight R, Ironside JW, Liberski PP. Creutzfeldt-Jakob disease. *Adv Exp Med Biol.* 2012; 724, 76-90.
- [5] Watson N, Brandel JP, Green A, Hermann P et al. The importance of ongoing international surveillance for Creutzfeldt-Jakob disease. *Nat Rev Neurol.* 2021; 17(6): 362-379.
- [6] Mader EC, El-Abassi R, Villemarette-Pittman NR, Santana-Gould L et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with focal findings: caveats to current diagnostic criteria. *Neurol Int.* 2013; 5(1): e1.
- [7] Uttley L, Carroll C, Wong R, Hilton DA et al. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(1): e2-e10.
- [8] Kolářová K, Marešová M, Mandáková Z, Kynčl J. Prion diseases with a focus on Creutzfeldt-Jakob disease, a summary of the incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in the Czech Republic over the last 17 years, 2000–2017. *Epidemiol Mikrobiol Imunol.* 2018; 67(4): 155-160.
- [9] Rohan Z, Parobková E, Johanidesová S, Koukolík F et al. Lidské prionové nemoci v České republice–10 let zkušeností s diagnostikou. *Cesk Slov Neurol N.* 2013; 76/109(3): 300-306.
- [10] Lukoszová T. Kazuistiky sporadické varianty Creutzfeldtovy-Jakobovy nemoci. *Neurol. praxi.* 2017; 18(5): 342-345.

MUDr. Monika Liptáková
MUDr. Zdenka Mandáková
MUDr. Jan Kynčl, Ph.D.

Oddělení epidemiologie infekčních nemocí, CEM-SZÚ