

Madoń Barbara, Mikos Eryk, Nowaczek Justyna, Wasyluk Martyna, Wilczek Natalia. Prion diseases: Fatal familial insomnia. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021;11(9):29-36. e-ISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2021.11.09.004>
<https://apcz.umk.pl/czasopisma/index.php/JEHS/article/view/JEHS.2021.11.09.004>
<https://zenodo.org/record/5387300>

The journal has had 5 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. § 8. 2) and § 12. 1. 2) 22.02.2019.
© The Authors 2021;

This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 15.08.2021. Revised: 15.08.2021. Accepted: 28.08.2021.

PRION DISEASES: FATAL FAMILIAL INSOMNIA

Barbara Madoń*, Eryk Mikos, Justyna Nowaczek, Martyna Wasyluk, Natalia Wilczek

*Student Research Circle at the Chair and Department of Epidemiology and Clinical Research Methodology,
Medical University of Lublin*

*barb.madon@gmail.com

Introduction. Fatal familial insomnia (FFI) is one of the transmissible spongiform encephalopathies characterized by neuronal loss, sleep impairment, subsequent non-specific disturbances of autonomic nervous system (e.g. tachycardia) and endocrine dysfunctions. It is fatal autosomal dominant prion disease, which is extremely rare- FFI affects only about one person per milion annually. The aim of this study is to review the literature and systematize knowledge about fatal familial insomnia.

Brief description of the state of knowledge. The causative agent of this disease is a misfolded version of the physiological prion protein called PrP(Sc) in the brain. Major vulnerable regions in FFI are mediodorsal and anterior ventral nuclei of the thalamus. Average survival time after the onset of symptoms is 18 months. Hence molecular mechanisms involved in pathogenesis are poorly understood, the disease is incurable yet. However, there are a number of therapeutic options currently under investigation, e.g. immunotherapy or doxycycline usage.

Conclusions. Subsequent researches are essential to improve understanding of fatal familial insomnia. The prime issue is to develop functioning therapeutic or preventive treatment. While some of presented therapeutic approaches appears promising, all of them require profound research.

Key words: prion diseases; fatal familial insomnia; neurodegeneration; FFI treatment; prion

WPROWADZENIE

Choroby prionowe (również *transmissible spongiform encephalopathies*, TSEs) to grupa chorób, które są zaraźliwe, postępujące i zawsze śmiertelne [1]. Ich podstawą jest gromadzenie przez tkankę ośrodkowego układu nerwowego heterogennych agregatów nieprawidłowo złożonego białka opornego na proteazę (PrPSc) [2]. Jego nagromadzenie wywołuje początek choroby, która stopniowo powoduje degenerację neuronów i ich wakuolizację. TSE mogą występować w postaci choroby wrodzonej, dziedzicznej genetycznie lub jako choroba występująca sporadycznie. Przenoszą się z człowieka na człowieka, ale również transmisją odzwierzęcą. Mogą stanowić zagrożenie dla ludzi ze względu na nowe odmiany prionów nieustannie pojawiające się wśród zwierząt hodowlanych i wciąż nieistniejące leczenie [1].

Co roku na choroby prionowe zapada około 1-2 osoby na milion [1], jednak mimo ich rzadkości, wyróżniamy szeroki zakres ich fenotypów klinicznych i patomorfologicznych. Wśród TSE występujących u ludzi wymienia się chorobę Creutzfeldta-Jakoba (CJD), kuru, chorobę Gerstmana, Strausslera i Scheinkera oraz śmiertelną bezsenność rodzinną. Kuru zostało niemalże wyeliminowane dzięki zakazowi rytualnego kanibalizmu w rejonie Papui-Nowej Gwinei, dla której jest endemiczne. Większość zapadalności na choroby prionowe stanowi z kolei CJD [1]. Śmiertelna bezsenność rodzinna (*fatal familial insomnia, FFI*) jest poważnym zaburzeniem snu, charakteryzuje się dysautonomią, zaburzeniami motorycznymi i behawioralnymi w połączeniu z atrofią jąder wzgórza i oliwki, progresującą w trakcie choroby na inne obszary mózgu [3]. Późniejszymi objawami choroby są również m.in. tachykardia i nadciśnienie [4], tak nieswoiste objawy znacznie opóźniają rozpoznanie choroby. Pierwsze opisy śmiertelnej bezsenności rodzinnej pochodzą z 1765 roku, kiedy u mężczyzny z Włoch pojawiły się objawy mogące wskazywać na tę chorobę. Jednak dopiero w 1986 opisano jej etiologię, patofizjologię i możliwy przebieg. Do tej pory wiele zagadnień związanych z FFI pozostaje niewyjaśnionych, nie istnieje również żadne skuteczne leczenie, co sprawia, że choroba ta zawsze jest śmiertelna [4].

STAN WIEDZY

Epidemiologia. FFI jest niezwykle rzadką chorobą, występującą u około 40 rodzin na całym świecie. Większość z nich pochodzi z Chin, jednak to w Hiszpanii i Niemczech odnotowano najwyższe rozpowszechnienie FFI w stosunku do liczebności populacji [5]. W związku z tym, że połowa chorych jest z Zachodniej Europy, przeprowadzono badanie, w którym udział wzięli pacjenci z FFI pochodzący z Niemiec, Hiszpanii i Włoch. Wyniki wykazały dwa niezależne zdarzenia mutacyjne wspólne dla wszystkich badanych [6]. Z kolei inne badania opisały pacjentów z kilku państw europejskich, Kanady i USA, wśród których mutacja związana z FFI (D178N) pojawiła się niezależnie u każdego spokrewnionego i niespokrewnionego zbadanego nosiciela [7,8].

Objawy śmiertelnej bezsenności rodzinnej najczęściej występują u chorych w wieku 36-62 lata (średnio 51) [3], opisano również przypadki dużo młodszych pacjentów (18 lat) [9], jednak są to przypadki ekstremalnie rzadkie [3]. Średnia przeżycia po pojawieniu się pierwszych objawów choroby to około 18 miesięcy [3]. FFI dotyka w takim samym stopniu mężczyzn i kobiety [10].

Etiologia i patofizjologia. *Fatal familial insomnia* (FFI) jest to genetyczna choroba prionowa dziedziczona w sposób autosomalny dominujący [4]. Jej przyczyną jest mutacja genu białka prionowego (PRNP) zlokalizowanego na krótkim ramieniu (p) chromosomu 20 [4]. W kodonie 178 genu PRNP dochodzi do zastąpienia kwasu asparaginowego (Asp) przez asparaginę (Asn) [4]. Dodatkowo, obecność metioniny (Met) w kodonie 129 zmutowanego genu jest odrębna dla FFI w porównaniu z waliną (Val) w tej samej pozycji w przebiegu rodzinnej choroby Creutzfeldta-Jakoba (fCJD) [11]. Gdy metionina znajduje się również w kodonie 129 niezmutowanego allelu (Met-Met), choroba ma tendencję do bardziej agresywnego przebiegu niż w przypadku, gdy pozycja jest zajęta przez walinę (Met-Val) [4]. W śmiertelnej bezsenności rodzinnej dochodzi do ogniskowej utraty neuronów oraz glejozy atroficytowej w strukturach mózgowych [3]. Badania sugerują, że początek FFI zależy od przekroczenia krytycznej ilości konwersji PrP do wadliwego białka prionowego [12,13]. Choroba pozostaje neuropatologicznie niejednoznaczna, jednak badania wskazują na skłonność do zajmowania jąder wzgórza: przednich, brzusznych i przyśrodkowych oraz oliwek dolnych [3]. Badanie *in vivo* z fluorodeoksyglukozowo-pozytonową tomografią emisyjną (FDG-PET) wykazały, że wzgórze jest pierwszą zaatakowaną strukturą, jeszcze przed klinicznymi objawami choroby [14,15]. W początkowej fazie FFI wadliwe białko prionowe odkłada się również w pniu mózgu, jednak wzgórze bardziej podatne jest na dalsze zmiany zwyrodnieniowe [3]. W większości przypadków obserwuje się zajęcie: kory śródwęchowej, kory obręczy i hipokampa, a stopień gąbczastości i astrogliozy jest dodatnio skorelowany z czasem trwania choroby [3]. Podwzgórze i istota szara okołowodociągowa mogą wykazywać glejozę astrocytarną bez utraty neuronów [3]. Zaobserwowano, że płaty: ciemieniowy, skroniowy i czołowy zajmowane są w wyższym stopniu w porównaniu z płatem potylicznym [4]. Ostatnie badania wykazały również spójny wzorzec nieprawidłowości neurooftalmologicznych we wczesnym stadium FFI [16]. Nagrania wideo przedstawiają mimowolne, arytmiczne, chaotyczne i wielokierunkowe sakkadowe ruchy gałek ocznych przypominające sakkadowe intruzje i sakkadową dysmetrię przerzutową [16]. Immunohistochemia PrP (PrPres) oporna na proteinazę K wykazuje bardzo skąpe lub brak immunoreaktywności PrPres we wzgórzu i dolnych oliwkach, jednak obserwacje wskazują na obecność małych ziarnistych osadów i synaptycznego osadzania PrPres w obszarach korowych [3,17]. Elektroforeza żelowa i Western blot całkowitych homogenatów mózgu ujawniają specyficzny wzór charakteryzujący się słabym prążkiem nieglikozylowanego PrPres o stałej ruchliwości i silnym monoglikozylowanym i diglikozylowanym PrPres [3,17]. Immunoreaktywne prążki wskazują, że PrPres w FFI jest silnie glikozylowany w porównaniu z innymi chorobami prionowymi [3,17]. Glikozylowane pasma znikają i powodują wzrost intensywności pasma nieglikozylowanego po trawieniu PNGazą [3]. PrPres jest wykrywalny w FFI w niższym stopniu niż w innych ludzkich chorobach prionowych [18]. Odkrycie polimorfizmów i mutacji PRNP oraz charakterystyka typów PrPSc o odrębnych właściwościach fizykochemicznych dostarczyły potężnych narzędzi molekularnych do diagnozowania osób cierpiących na FFI oraz charakterystyki chorób prionowych.

Diagnostyka. Postawienie diagnozy śmiertelnej bezsenności rodzinnej wymaga obecności zaburzeń neuropsychiatrycznych oraz zdiagnozowanego chorego w wywiadzie rodzinnym (lub krewnego bez potwierdzonej diagnozy, u którego objawy kliniczne z dużym prawdopodobieństwem wskazują na FFI) [3]. Do ostatecznego potwierdzenia diagnozy konieczne jest wykrycie mutacji PrP [5]. Badanie krwi chorych może wykazać podwyższone stężenie kortyzolu w osoczu, a wydzielanie hormonu wzrostu i melatoniny traci właściwą korelację z rytmemi dobowymi [3]. Poza tym pomocne mogą być trzy inne badania - polisomnografia, obrazowanie mózgu oraz badanie płynu mózgowo-rdzeniowego. Polisomnografia jest pomocnym badaniem na wczesnych etapach rozwoju FFI [19]. Pozwala na wykrycie postępującego pogorszenia się architektury snu, na co wskazuje zanik wrzecion

snu, kompleksów K i skrócenie całkowitego czasu snu [20]. Na początku choroby dochodzi do zniekształcenia snu wolnofalowego, a następnie skrócenia fazy REM [21], podczas której wskaźnik atonii jest bardzo niski. Podczas całego okresu trwania snu obserwuje się nagłe zmiany faz snu i ciągłe ruchy ciała [26]. Z kolei encefalografia w początkowych stadiach choroby może nie ujawniać żadnych odstępstw od normy [3]. Z czasem, gdy choroba progresuje w stronę demencji, w EEG zauważalne jest uogólnione spowolnienie [3,19], któremu w zaawansowanych stadiach choroby mogą towarzyszyć okresowe dwufazowe lub trójfazowe zsynchronizowane kompleksy fali ostrej [19].

Spośród technik neuroobrazowania do diagnostyki FFI przydatna jest pozytonowa tomografia emisyjna z fluorodeoksyglukozą (FDG-PET) i emisyjna tomografia komputerowa pojedynczego fotonu (SPECT). FDG-PET obrazuje hipometabolizm we wzgórzu i korze obręczy we wczesnych etapach FFI (niekiedy nawet rok przed wystąpieniem objawów) [22] i rozprzestrzenianie się obniżonej aktywności tkanki wraz z postępem choroby [19]. Z kolei SPECT ujawnia spadek transporterów dopaminy i serotoniny w regionie wzgórza i podwzgórza [23]. Opierając się o przeprowadzone badania można wnioskować, że FFI zaczyna się rozwijać we wzgórzu [24]. Sugerują one również, że FDG-PET i SPECT mogą służyć do przewidzenia wieku zachorowania na SBD, a także do oceny potencjalnego leczenia.

W celu wykrycia FFI w płynie mózgowo-rdzeniowym konieczne jest wykrycie biomarkerów 14-3-3, S100b lub enolazy swoistej dla neuronów i tau, które świadczą o uszkodzeniu neuronu [5]. Niestety mają one niską czułość, przez co są niediagnostyczne. Jednak badanie RT-QuIC, opierające się na bezpośrednim wykryciu białek prionu (PrPTSE) pozwala na wykrycie FFI z większym prawdopodobieństwem [25].

Przebieg. Pierwsze objawy śmiertelnej bezsenności rodzinnej pojawiają się średnio w 51 roku życia [3]. Przebieg śmiertelnej rodzinnej bezsenności można podzielić na cztery etapy [27]. Pierwszym z nich jest niespecyficzna faza zwiastunowa, objawiająca się nasilającą się bezsennością, zaburzeniami snu, spadkiem wagi, nadmierną potliwością, astenią, zmęczeniem, depresją, nerwowością, rozkojarzeniem [3,13]. Często u chorych występuje *agrypnia excitata*, czyli bezsenność z towarzyszącym jej pobudzeniem (niespokojne ruchy kończyn, nietypowe wokalizacje, okresy bezdechu) [3]. Początkowe objawy FFI mogą być mylące i błędnie interpretowane jako parasomnia snu REM (REM sleep behavior disorder – RBD [26], otępienie z ciałami Lewy'ego (dementia with Lewy bodies - DLB) lub reakcja na stres [3,28]. Innymi symptomami mogą być zaburzenia psychiatryczne, takie jak ataki paniki, fobie, paranoja [4].

W drugim stadium, trwającym średnio 5 miesięcy, dochodzi do nasilenia wcześniejszych objawów oraz pojawienia się halucynacji wzrokowych [4]. Obserwowana jest również nadaktywność współczulnego układu nerwowego: gorączka wieczorna, nadciśnienie, wzmożona potliwość na całym ciele i łzawienie, tachykardia, hiperwentylacja, impotencja [3, 26, 28,29]. Może wystąpić też drastyczny spadek wagi [3].

Trzecia faza charakteryzuje się całkowitą bezsennością i zaburzeniami cyklu snu i czuwania. Trwa średnio 3 miesiące [4].

W ostatniej, czwartej fazie pacjent doświadcza nagłego pogorszenia funkcji poznawczych, demencji, braku zdolności mówienia, kontaktowania się i ruchu. Około osiemnaście miesięcy od ujawnienia się choroby, dochodzi do zapadnięcia w śpiączkę i śmierci chorego [4]. Nagła i wczesna śmierć jest zazwyczaj wynikiem bezdechu lub niewydolności układu krążenia [3].

Leczenie. Obecnie nie jest znane żadne skuteczne postępowanie terapeutyczne u chorych na śmiertelną bezsenność rodzinną. Tradycyjne leki stosowane przy objawach bezsenności pozostają nieskuteczne wobec FFI [3]. U pacjentów stosowane jest głównie leczenie, które pozwala zmniejszyć nasilenie objawów, lecz nie wpływa ono na etiologię choroby. Chorzy pozostają pod opieką paliatywną, korzyści przynosi również zapewnienie pacjentom i ich

rodzinom opieki psychospołecznej. Zasadniczym wydaje się także zaprzestanie przyjmowania leków, które mogą spowodować nasilenie objawów takich jak dezorientacja, zaburzenia pamięci oraz bezsenność [3,4]. Rozważane jako jedna z opcji terapeutycznych, która może mieć znaczenie m.in. w opóźnieniu progresji chorób prionowych, są małe cząsteczki, takie jak polisiarczan pentozanu, chinakryna i amfoterycyna B. Wyniki badań z użyciem powyższych substancji nie są jednak jednoznaczne. Konieczne jest przeprowadzenie dodatkowych badań na większej populacji chorych [3,4].

Przeprowadzone przez J. Burchell oraz P. Panegyres analizy w 2016 r. sugerują, iż potencjalny wpływ na opóźnienie lub nawet odwrócenie progresji chorób prionowych może mieć immunoterapia. Zastosowanie szczepionek zawierających komórki dendrytyczne (DC) oraz adopcyny transfer fizjologicznych CD4+ limfocytów T specyficznych dla białka prionowego, mogą w przyszłości stanowić kluczowe rozwiązanie w leczniczym aspekcie FFI. Z uwagi na potencjalnie duże ryzyko wystąpienia poważnych skutków ubocznych wynikających z immunizacji czynnej, bardziej obiecujące wydają się prowadzone obecnie badania nad strategiami immunizacji biernej. Jednak i w tym przypadku, pojawiają się pewne ograniczenia, wynikające z jej potencjalnie korzystnego działania jedynie we wczesnym stadium choroby [3].

W 2013r. G. Forloni i wsp. rozpoczęli we Włoszech profilaktyczne badania kliniczne, których głównym założeniem jest 10-letnia ekspozycja osób, będących bezobjawowymi nosicielami choroby, na leczenie farmakologiczne doksycykliną. Zastosowanie antybiotyku o działaniu anti-prionowym, jakim jest doksycyklina, niesie ze sobą nadzieję na przełom w związku z potencjalną terapią dla pacjentów obciążonych genetycznie mutacją, która wiąże się z ryzykiem rozwoju FFI. Zakończenie badania szacowane jest na rok 2023 [30].

Pomimo, iż opracowanie efektywnej i bezpiecznej terapii wciąż stanowi dla współczesnej medycyny ogromne wyzwanie, ostatecznie dokonania mogą okazać się przełomowe w aspekcie zrozumienia klinicznych i molekularnych aspektów FFI. Jednakże nadal istnieje konieczność wykonania większej ilości badań, aby pogłębić wiedzę na temat tej rzadkiej choroby, niosąc tym samym nadzieję dla grupy pacjentów, którzy się z nią zmagają. **Diagnostyka różnicowa.** Proces diagnostyczny stawia przed specjalistami spore wyzwanie, z uwagi na nieswoistą symptomatologię, która pokrywa się z przebiegiem innych chorób neurodegeneracyjnych, w szczególności, tych wywołanych przez priony [4].

Konieczne wydaje się przede wszystkim wykluczenie schorzenia równie szybko postępującego i nieuchronnie prowadzącego do śmierci, jakim jest choroba Creutzfeldta-Jakoba (CJD). Jej objawy, takie jak dezorientacja połączone z utratą pamięci oraz pojawiające się w późniejszym czasie mioklonie i ataksja, pokrywają się z symptomami obserwowanymi w przebiegu FFI. Wyróżnia się typ sporadyczny (sCJD), będący najczęstszą postacią choroby, a także rzadziej występujące formy tj. rodzinna, nabyta i wariant choroby CJD [1, 4, 31, 32].

Białko prionowe stanowi także podstawę do rozwoju zespołu Gerstmann-Sträusslera-Scheinkera (GSS), charakteryzującego się postępującą ataksją mózdkową oraz zaburzeniami poznawczymi, ale także choroby kuru przebiegającej z nasilonym drżeniem, ataksją oraz dyzartrią [32, 33, 34].

Ważne jest także, by odróżnić i wykluczyć inne możliwe przyczyny otępienia, które pojawia się w przebiegu FFI, m.in. powstałe w wyniku zakażeń (wirusem opryszczki, krętkiem kiły, boreliozą, aspergilozą mózgu czy encefalopatią HIV), nowotworów i zespołów paraneoplastycznych lub wskutek zaburzeń metabolicznych czy zatrucia metalami (w tym litem i metalami ciężkimi). Taki stan może zostać także spowodowany przez zapalenie mózgu Hashimoto, przewlekłe zapalenie opon mózgowych, otępienie z ciałami Lewy'ego czy też wodogłowie. Przed postawieniem ostatecznej diagnozy należy wziąć także pod uwagę pozostałe choroby neurodegeneracyjne wykazujące wolniejszy przebieg niż FFI, w tym

chorobę Alzheimerera, chorobę Picka, zwyrodnienie korowo-podstawne, zanik wieloukładowy, otępienie czołowo-skroniowe i rodzinne otępienie miokloniczne [4].

PODSUMOWANIE

Śmiertelna bezsenność rodzinna nie jest jeszcze w pełni poznaną chorobą. Postawienie diagnozy oraz opieka nad chorym wymaga współpracy specjalistów z różnych dziedzin, m. in. genetyki czy neurologii, ale również kadry wyspecjalizowanej w opiece paliatywnej, psychiatrii i psychologii. Należy również pamiętać o konieczności diagnozy osób spokrewnionych z pacjentem, u którego stwierdzono FFI oraz o zapewnieniu im opieki psychologicznej. Kwestią nadrzędną dla pracowników naukowych pozostaje praca nad leczeniem śmiertelnej bezsenności rodzinnej oraz rozwijaniem testowanych obecnie procedur terapeutycznych i prewencyjnych. Wiąże się to z koniecznością rozpoczęcia dogłębnych badań nad chorobą i mechanizmami, które leżą u jej podstaw.

Bibliografia:

- [1] Chen C, Dong XP. Epidemiological characteristics of human prion diseases. *Infect Dis Poverty*. 2016 Jun 2;5(1):47. doi: 10.1186/s40249-016-0143-8. PMID: 27251305; PMCID: PMC4890484.
- [2] Rossi M, Baiardi S, Parchi P. Understanding Prion Strains: Evidence from Studies of the Disease Forms Affecting Humans. *Viruses*. 2019 Mar 29;11(4):309. doi: 10.3390/v11040309. PMID: 30934971; PMCID: PMC6520670.
- [3] Llorens F, Zarranz JJ, Fischer A, Zerr I, Ferrer I. Fatal Familial Insomnia: Clinical Aspects and Molecular Alterations. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017 Apr;17(4):30. doi: 10.1007/s11910-017-0743-0. PMID: 28324299.
- [4] Khan Z, Bollu PC, Fatal Familial Insomnia, StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 01 Mar 2018, PMID: 29489284
- [5] 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. PMID: 29887141.
- [6] Rodríguez-Martínez AB, Alfonso-Sánchez MA, Peña JA, Sánchez-Valle R, Zerr I, Capellari S, Calero M, Zarranz JJ, de Pancorbo MM. Molecular evidence of founder effects of fatal familial insomnia through SNP haplotypes around the D178N mutation. *Neurogenetics*. 2008 May;9(2):109-18. doi: 10.1007/s10048-008-0120-x. Epub 2008 Mar 18. PMID: 18347820.
- [7] Dagvadorj A, Petersen RB, Lee HS, Cervenakova L, Shatunov A, Budka H, Brown P, Gambetti P, Goldfarb LG. Spontaneous mutations in the prion protein gene causing transmissible spongiform encephalopathy. *Ann Neurol*. 2002 Sep;52(3):355-9. doi: 10.1002/ana.10267. PMID: 12205650.
- [8] Lee HS, Goldfarb LG. Global distribution of fatal familial insomnia: founder or recurrent mutations. *Neurogenetics*. 2008 Oct;9(4):301-2; author reply 303-4. doi: 10.1007/s10048-008-0135-3. Epub 2008 Jun 21. PMID: 18568368; PMCID: PMC2583437.
- [9] Dimitri D, Jehel L, Dürr A, Lévy-Soussan M, Andreux V, Laplanche JL, Fossati P, Cohen D. Fatal familial insomnia presenting as psychosis in an 18-year-old man. *Neurology*. 2006 Jul 25;67(2):363-4. doi: 10.1212/01.wnl.0000225181.98341.74. PMID: 16864846.
- [10] Geschwind MD. Prion Diseases. *Continuum (Minneap Minn)*. 2015 Dec;21(6 Neuroinfectious Disease):1612-38. doi: 10.1212/CON.0000000000000251. PMID: 26633779; PMCID: PMC4879966.
- [11] Zarranz JJ, Digon A, et al., Phenotypic variability in familial prion diseases due to the D178N mutation. *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatry*. 2005;76:1491–6.

- [12] Schenkein J, Montagna P. Self management of fatal familial insomnia. Part 1: what is FFI? *MedGenMed*. 2006 Sep 14;8(3):65.
- [13] Zerr I, Schmitz M. Genetic Prion Disease. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* University of Washington, Seattle; Seattle (WA): Mar 27, 2003.
- [14] Cortelli P, Perani D, Parchi P, et al. Cerebral metabolism in fatal familial insomnia: relation to duration, neuropathology, and distribution of protease-resistant prion protein. *Neurology* 1997; 49: 126– 133.
- [15] Cortelli P, Perani D, Montagna P, et al. Pre-symptomatic diagnosis in fatal familial insomnia: serial neurophysiological and 18FDG-PET studies. *Brain* 2006; 129: 668– 675.
- [16] Vincenzo Mastrangelo MD, Elena Merli MD, Janet C. Rucker MD, Eric R. Eggenberger DO, David S. Zee MD, Pietro Cortelli MD, PhD, *Neuro-Ophthalmological Findings in Early Fatal Familial Insomnia*, 02 January 2021, <https://doi.org/10.1002/ana.26008>
- [17] Capellari S, Strammiello R, Saverioni D, Kretschmar H, Parchi P. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease and fatal familial insomnia: insights into phenotypic variability and disease pathogenesis. *Acta Neuropathol*. 2011;121:21–37.
- [18] Schmitz M, Dittmar K, Llorens F, Gelpi E, Ferrer I, SchulzSchaeffer WJ, Zerr I. Hereditary human prion diseases: an update. *Mol.Neurobiol*. 2016 Jun;20
- [19] Gambetti P, Kong Q, Zou W, Parchi P, Chen SG. Sporadic and familial CJD: classification and characterisation. *Br Med Bull*. 2003;66:213-39. doi: 10.1093/bmb/66.1.213. PMID: 14522861.
- [20] Montagna P, Gambetti P, Cortelli P, Lugaresi E. Familial and sporadic fatal insomnia. *Lancet Neurol*. 2003 Mar;2(3):167-76. doi: 10.1016/s1474-4422(03)00323-5. PMID: 12849238.
- [21] Sforza E, Montagna P, Tinuper P, Cortelli P, Avoni P, Ferrillo F, Petersen R, Gambetti P, Lugaresi E. Sleep-wake cycle abnormalities in fatal familial insomnia. Evidence of the role of the thalamus in sleep regulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1995 Jun;94(6):398-405. doi: 10.1016/0013-4694(94)00318-f. PMID: 7607093.
- [22] Ortega-Cubero S, Luquín MR, Domínguez I, Arbizu J, Pagola I, Carmona-Abellán MM, Riverol M. Structural and functional neuroimaging in human prion diseases. *Neurologia*. 2013 Jun;28(5):299-308. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nrl.2011.03.012. Epub 2011 May 31. PMID: 21621879.
- [23] Klöppel S, Pirker W, Brücke T, Kovács GG, Almer G. Beta-CIT SPECT demonstrates reduced availability of serotonin transporters in patients with Fatal Familial Insomnia. *J Neural Transm (Vienna)*. 2002 Jul;109(7-8):1105-10. doi: 10.1007/s007020200093. PMID: 12111447.
- [24] Cortelli P, Perani D, Montagna P, Gallassi R, Tinuper P, Provini F, Avoni P, Ferrillo F, Anchisi D, Moresco RM, Fazio F, Parchi P, Baruzzi A, Lugaresi E, Gambetti P. Pre-symptomatic diagnosis in fatal familial insomnia: serial neurophysiological and 18FDG-PET studies. *Brain*. 2006 Mar;129(Pt 3):668-75. doi: 10.1093/brain/awl003. Epub 2006 Jan 6. Erratum in: *Brain*. 2008 Apr;131(4):1161. Federica, Provini [corrected to Provini, Federica]. PMID: 16399807.
- [25] Cramm M, Schmitz M, Karch A, Mitrova E, Kuhn F, Schroeder B, Raeber A, Varges D, Kim YS, Satoh K, Collins S, Zerr I. Stability and Reproducibility Underscore Utility of RT-QuIC for Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease. *Mol Neurobiol*. 2016 Apr;53(3):1896-1904. doi: 10.1007/s12035-015-9133-2. Epub 2015 Apr 1. PMID: 25823511; PMCID: PMC4789202.
- [26] Yang TW, Park B, Kim KT, Jun JS, Kim YS, Lee ST, Jung KH, Chu K, Lee SK, Jung KY. Fatal familial insomnia presenting with agrypnia excitata and very low atonia index level:

- A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May;97(18):e0646. doi: 10.1097/MD.00000000000010646. PMID: 29718878; PMCID: PMC6392909.
- [27] C. W. Lindsley, “Genetic and Rare Disease of the CNS. Part I: Fatal Familial Insomnia (FFI).,” *ACS chemical neuroscience*, vol. 8, no. 12. United States, pp. 2570–2572, Dec. 2017, doi: 10.1021/acscchemneuro.7b00463.
- [28] T. Fukuoka, Y. Nakazato, M. Yamamoto, A. Miyake, T. Mitsufuji, and T. Yamamoto, “Fatal Familial Insomnia Initially Developing Parkinsonism Mimicking Dementia with Lewy Bodies.,” *Intern. Med.*, vol. 57, no. 18, pp. 2719–2722, Sep. 2018, doi: 10.2169/internalmedicine.0573-17.
- [29] L.-Y. Wu *et al.*, “Expert Consensus on Clinical Diagnostic Criteria for Fatal Familial Insomnia.,” *Chin. Med. J. (Engl.)*, vol. 131, no. 13, pp. 1613–1617, Jul. 2018, doi: 10.4103/0366-6999.235115
- [30] Burchell JT, Panegyres PK. Prion diseases: immunotargets and therapy. *Immunotargets Ther.* 2016 Jun 16;5:57-68. doi: 10.2147/ITT.S64795. PMID: 27529062; PMCID: PMC4970640.
- [31] Forloni G, Tettamanti M, Lucca U, Albanese Y, Quaglio E, Chiesa R, Erbetta A, Villani F, Redaelli V, Tagliavini F, Artuso V, Roiter I. Preventive study in subjects at risk of fatal familial insomnia: Innovative approach to rare diseases. *Prion*. 2015;9(2):75-9. doi: 10.1080/19336896.2015.1027857. PMID: 25996399; PMCID: PMC4601344.
- [32] Manix M, Kalakoti P, Henry M, Thakur J, Menger R, Guthikonda B, Nanda A. Creutzfeldt-Jakob disease: updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy. *Neurosurg Focus*. 2015 Nov;39(5):E2. doi: 10.3171/2015.8.FOCUS15328. PMID: 26646926.
- [33] Krance SH, Luke R, Shenouda M, Israwi AR, Colpitts SJ, Darwish L, Strauss M, Watts JC. Cellular models for discovering prion disease therapeutics: Progress and challenges. *J Neurochem*. 2020 Apr;153(2):150-172. doi: 10.1111/jnc.14956. Epub 2020 Feb 3. PMID: 31943194.
- [34] Zhao MM, Feng LS, Hou S, Shen PP, Cui L, Feng JC. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease: A case report. *World J Clin Cases*. 2019 Feb 6;7(3):389-395. doi: 10.12998/wjcc.v7.i3.389. PMID: 30746381; PMCID: PMC6369391.
- [35] Mahat S, Asuncion RMD. Kuru. 2021 Jun 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan–. PMID: 32644529.