

*NAVODILA ZA OBRAVNAVO BOLNIKA S  
CREUTZFELDT – JAKOBOVO BOLEZNIJO*

2. izdaja

Ljubljana, februar 2015

# **NAVODILA ZA OBRAVNAVO BOLNIKA S CREUTZFELDT – JAKOBOVO BOLEZNIJO**

**Urednici:** Nuška Čakš Jager, Alenka Kraigher

**Pripravili:**

Prof. dr. Mara Popović, dr. med., spec. patologije  
Izr. prof. prim. dr. Alenka Kraigher, dr. med., spec. epidemiologije  
Doc. dr. Gorazd Bernard Stokin, dr. med., spec. nevrologije  
Izr. prof. dr. Aleš Kogoj†, dr. med., spec. psihiatrije  
Nuška Čakš Jager, dr. med., spec. javnega zdravja

**Založnik:**

Nacionalni inštitut za javno zdravje, Trubarjeva 2, Ljubljana

**Leto izdaje:**

2015

**Elektronski vir,** dostopno na [www.nijz.si](http://www.nijz.si)

Uporaba in objava podatkov, v celoti ali deloma, dovoljena le z navedbo vira.

---

## Kazalo

<b>Seznam kratic .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Uvod.....</b>	<b>5</b>
<b>2. Dosedanja spoznanja o etiopatogenezi prionskih boleznih .....</b>	<b>5</b>
<b>3. Glavne značilnosti Creutzfeldt-Jakobove bolezni .....</b>	<b>6</b>
3.1 Oblike Creutzfeldt-Jakobove bolezni .....	6
Sporadična Creutzfeldt-Jakobova bolezen (sporadična oblika).....	6
Iatrogena Creutzfeldt-Jakobova bolezen (iCJB) .....	7
Variantna Creutzfeldt-Jakobova bolezen (vCJB) .....	8
Družinska/genetska Creutzfeldt-Jakobova bolezen (d/gCJB).....	9
3.2 Pogostnost Creutzfeldt-Jakobove bolezni .....	9
3.3 Prenosljivost bolezni .....	10
3.4 Povzročiteljeva odpornost in ukrepi.....	10
<b>4. Redkejšje oblike humanih prenosljivih spongiformnih encefalopatij .....</b>	<b>11</b>
<b>5. Diagnostična obravnava ob sumu na Creutzfeldt- Jakobovo bolezen .....</b>	<b>12</b>
5.1 Klinična slika.....	12
5.2 Diferencialna diagnostika.....	12
5.3 Diagnostična merila humanih prenosljivih spongiformnih encefalopatij in mednarodna klasifikacija bolezni .....	13
5.4 Patomorfološke značilnosti Creutzfeldt-Jakobove bolezni.....	13
5.5 Razvrstitev prenosljive spongiformne encefalopatije po klasifikaciji .....	15
<b>6. Zdravljenje Creutzfeldt-Jakobove bolezni .....</b>	<b>15</b>
<b>7. Previdnostni ukrepi.....</b>	<b>16</b>
7.1 Za splošno populacijo.....	16
7.2 Pri obravnavi bolnika s sumom na Creutzfeldt-Jakobovo bolezen .....	17
<b>8. Prijava primera suma na TSE pri človeku .....</b>	<b>18</b>
<b>9. Obdukcija v primeru suma na TSE pri človeku .....</b>	<b>18</b>
<b>10. Svetovanje svojcem .....</b>	<b>19</b>

<b>11.</b>	<b>Strokovna skupina za obravnavo TSE pri človeku.....</b>	<b>19</b>
<b>12.</b>	<b>Zdravnikove naloge ob stiku z bolnikom s sumom na prionsko bolezen.....</b>	<b>19</b>
<b>13.</b>	<b>Sklep .....</b>	<b>20</b>

## **Priloge**

1.	Diagnostični kriteriji periodičnih oster-val kompleksov, značilnih za sporadično obliko Creutzfeldt-Jakobove bolezni .....	21
2.	Diagnostična merila (klasifikacija) Creutzfeldt-Jakobove bolezni in drugih humanih prenosljivih spongiformnih encefalopatij .....	22
3.	Epidemiološke značilnosti CJB v Sloveniji .....	25
4.	Primerjava sporadične in variantne oblike Creutzfeldt-Jakobove bolezni.....	27
5.	Epidemiološka anketa (A81.0).....	29
6.	Nevrološka anketa (A81.0) .....	31
7.	Obrazec za 14-3-3 diagnostično preiskavo .....	33
8.	Prijava bolnika pri katerem poteka diagnostika prionske bolezni.....	35
9.	Prijava ovrženega suma na prionsko bolezen (MKB-10 A 81.0) .....	36

<b>Literatura .....</b>	<b>37</b>
-------------------------	-----------

## Seznam kratic

AB	.....	Alzheimerjeva bolezen
BSE	.....	bovina spongiformna encefalopatija
CJB	.....	Creutzfeldt-Jakobova bolezen
▫ d/g	.....	družinska / genetska CJB
▫ iCJB	.....	iatrogena CJB
▫ sCJB	.....	sporadična CJB
▫ vCJB	.....	variantna CJB
EEG	.....	elektroencefalogram
FFI	.....	smrtna družinska nespečnost (ang. <i>Fatal familial insomnia</i> )
GSS	.....	Gerstmann-Sträussler-Scheinkerjev sindrom
MR	.....	magnetna resonanca
PrP	.....	prionska beljakovina
▫ PrP <sup>C</sup>	.....	celična (normalna) PrP
▫ PrP <sup>Sc</sup>	.....	konformacijsko spremenjena (patološka) PrP <sup>C</sup>
▫ PrP <sup>res</sup>	.....	na proteolizo odporen delček PrP <sup>Sc</sup>
PRNP	.....	gen, ki kodira PrP
TSE	.....	prenosljive spongiformne encefalopatije (ang. <i>transmissible spongiform encephalopathies</i> )

# 1. Uvod

Creutzfeldt-Jakobova bolezen (CJB) je najpogostnejša prionska bolezen oziroma prenosljiva spongiformna encefalopatija (TSE) pri človeku.

Kot številne druge prenosljive bolezni smo CJB po veljavnih zakonih v Sloveniji obvezani slediti, analizirati dejavnike tveganja in izvajati potrebne ukrepe za preprečevanje prenosa. Slovenija kot polnopravna članica Evropske unije sodeluje v projektu EUROCID (The European and Allied Countries Collaborative Study Group of CJD), ki združuje evropske in druge države pri nadziranju in pojavljanja prionskih bolezni pri človeku, zdravstveno oskrbo in diagnostiko, ter je Evropski uniji dolžna poročati o vsakem primeru človeške prionske bolezni (1).

Zloženska je namenjena zdravnikom, predvsem nevrologom, psihiatrom, geriatrom, internistom in družinskim zdravnikom ter drugim zdravstvenim delavcem, ki se pri svojem delu srečujejo z bolniki s sumom na CJB. Z zloženko želimo ponuditi čim bolj enostaven način prepoznavanja, vodenja in prijavljanja sumov na to bolezen ter predstaviti smernice za preprečevanje njenega prenosa.

## 2. Dosedanja spoznanja o etiopatogenezi prionskih bolezni

To so redke nevrodegenerativne bolezni, ki nastanejo zaradi kopičenja prionov v osrednjem živčevju. **Prion** je leta 1982 opredelil Stanly B. Prusiner kot 'beljakovinski kužni delec brez nukleinske kisline' in njegova definicija še danes velja (2). Za številne dokaze, ki jo podpirajo, je Prusiner leta 1997 dobil Nobelovo nagrado za medicino. Pri prionu gre natančneje za konformacijsko spremenjeno prionsko beljakovino ali **PrP<sup>sc</sup>**, ki je delno odporna proti proteolizi, nagnjena h polimerizaciji in odlaganju v možganih (3). Proti proteolizi odporni del PrP<sup>Sc</sup> je označen kot PrPres in pomemben za določitev seva priona. PrP<sup>Sc</sup> lahko nastane v možganih zaradi napake v genu za prionsko beljakovino (PRNP), ki se nahaja na kromosomu 20 (4,5), ali zaradi domnevno spontane posttranslacijske spremembe v konformaciji normalne celične prionske beljakovine (PrPC), ki se nahaja na celični membrani

nevronov. Slednja pri vnosu PrP<sup>Sc</sup> v možgane (iatrogeno ali pri poskusih na živali) vpliva na PrPC tako, da spremeni konformacijsko obliko, se polimerizira, odlaga in povzroči bolezen (3). Možgani, ki ne vsebujejo PrPC (transgenske PRNP miši tipa knock-out oz. miši brez PRNP), ne morejo razviti bolezni po vnosu kužnine (6, 7). Poleg številnih mutacij PRNP, ki povzročajo različne, vendar redke oblike genskih TSE (8), je pomemben polimorfni kodon 129 z možnim zapisom za metionin ali valin ali oba, ki vpliva na dovzetnost za bolezen, klinično sliko, histopatološke spremembe v možganih in molekularno klasifikacijo prionskih bolezni oziroma določitev seva priona (9,10,11).

### 3. Glavne značilnosti Creutzfeldt-Jakobove bolezni

#### 3.1 Oblike Creutzfeldt-Jakobove bolezni (9)

##### Sporadična Creutzfeldt-Jakobova bolezen (sporadična oblika)

- *Vzrok/povzročitelj:* kopičenje PrP<sup>Sc</sup> v možganih iz še nepojasnjene vzroka.
- *Klinična slika:* Najpogosteje se začne kot hitro napredujoča demenca, ki jo spremlja mioklonus. Postopoma se ji pridruži poljuben skupek simptomov in znakov, ki kažejo na okvaro vida, malih možganov in piramidnega ali ekstrapiramidnega sistema ali obeh. V pozni fazi bolezni nastopi akinetični mutizem.
  - *Starost ob pojavu prvih simptomov:* povprečno 67 let (od 14 do 92 let).
  - *Trajanje bolezni od pojava prvih simptomov do smrti:* povprečno 6 mesecev (od nekaj tednov do 2 let; le 5 do 10% bolnikov živi več kot 2 leti) (12).
- *Diagnostika*
  - *EEG:* Osnovna možganska električna aktivnost je slabše izražena, počasnejša, občasno ostrejša. Po večkratnem snemanju so pri več kot 70 % bolnikov opazne periode trifaznih ostrih valov (13). EEG kriteriji, značilni za sCJB, so prirejani po Steinhoffu in Knightu (WHO/EMC/ ZDI/98.9; priloga 1).
  - *MR:* Sekvenca T2 pogosto prikaže simetrično hiperintenzivnost putamnov in glav kavdatusov, ki je na sekvenci T1 isointenzivna in se ne obarva po

kontrastu. Spremembe so najboljše in zgodaj vidne z metodo DWI (diffusion weighted imaging) (14).

- *Analiza likvorja:* Pri več kot 80 % bolnikov z značilno klinično sliko sCJB je prisotna beljakovina 14-3-3, pri podobnem odstotku bolnikov je koncentracija beljakovine tau izrazito povečana ( $\geq 1400$  pg/ml), več kot 93 % občutljivost doseže sočasna preiskava obeh beljakovin (15). Prisotnost ali spremenjena koncentracija katerekoli beljakovine ni izključno specifična za sCJB.
- *Molekularna diagnostika* (16)
  - Polimorfizem kodona 129 PRNP:
    - okoli 35 % zdravih in 80 % zbolelih za sCJB je homozigotov za metionin.
  - Sevi prionov: Ker so molekule PrP<sup>Sc</sup> pri enem osebkju lahko tako neglikozilirane kot tudi glikozilirane z enim ali dvema sladkorjema, je slika PrP<sup>Sc</sup> v Western blotu pri različnih oblikah sCJB različna. Slednje potrjuje obstoj različnih sevov prionov. Za določitev seva prionov je potrebna ugotovitev stanja glikozilacije PrP<sup>Sc</sup> z Western blotom in zapis na kodonu 129. Ugotavljanje seva priona pomaga pri boljšem razumevanju različnih oblik sCJB.
- *Diagnostična merila:* glejte prilogo 2.

### **Iatrogena Creutzfeldt-Jakobova bolezen (iCJB)**

- *Vzrok/povzročitelj:* Kopičenje PrP<sup>Sc</sup> v možganih je posledica vnosa PrP<sup>Sc</sup> v telo z zdravljenjem (I) s hipofiznimi hormoni, pridobljenimi iz hipofize umrlih s CJB, ali (II) po presadku roženice ali dure, pridobljenih od umrlih s CJB, ali (III) z uporabo nevrokirurških inštrumentov, okuženih s PrP<sup>Sc</sup>.
  - *Inkubacijska doba:* 1 do 30 let, dolžina je odvisna od poti vnosa povzročitelja v telo.
- *Klinična slika:* kot pri sCJB.
- *Diagnostika:* kot pri sCJB.
- *Diagnostična merila:* glejte prilogo 2.



## Variantna Creutzfeldt-Jakobova bolezn (vCJB)

- *Vzrok/povzročitelj:* Kopičenje PrP<sup>Sc</sup> v možganih je posledica vnosa PrP<sup>Sc</sup> v telo z zaužitjem mehansko obdelanega govejega mesa (kot so hamburgerji, mesne pite, klobase), zbolelih živali za bovino spongiformno encefalopatijo (BSE), ali s transfuzijo krvi, pridobljene od človeka v predklinični fazi vCJB.
  - *Inkubacijska doba:* neznano dolga.
- *Klinična slika* (9, 17, 18): Najpogosteje se začne z napredujočo psihiatrično simptomatiko, vključno z znaki depresije, halucinacij, osebnostne spremenjenosti in čustvene nestabilnosti, katerim se pridružijo vztrajna bolečina obraza ali udov, disestezije in ataksija. Demenca in mioklonus nastopita pozneje. Akinetični mutizem je značilen za pozno fazo bolezn.
  - *Starost ob pojavu prvih simptomov:* v povprečju 28 let (v razponu od 12 do 51 let, le en bolnik je bil star 71 let).
  - *Trajanje bolezn od pojava prvih simptomov do smrti:* v povprečju 14 mesecev (od 6 do 42 mesecev).
- *Diagnostika:*
  - *EEG:* Osnovna možganska električna aktivnost je slabše izražena, počasnejša in brez značilnosti. Posnetek, združljiv s sCJB, ne izključuje vCJB (19).
  - *MR:* Sekvence T2 pogosto prikažejo simetrično hiperintenzivnost pulvinarjev v primerjavi s putamnoma, kavdatusoma ali možgansko skorjo (pulvinarjev znak) (20), čemur je občasno pridružena tudi hiperintenzivnost mediodorsalnih talamičnih jeder (znak hokejske palice).
  - *Analiza likvorja:* Pri manj kot 50 % bolnikov z značilno klinično sliko vCJB je prisotna beljakovina 14-3-3, pri več kot 80 % takih bolnikov pa je koncentracija beljakovine tau izrazito povečana ( $\geq 1400$  pg/ml) (21). Prisotnost ali spremenjenja koncentracija katerekoli beljakovine ni specifična izključno za vCJB.
  - *Molekularna diagnostika:*
    - Polimorfizem kodona 129 PRNP:
      - Vsi zboleli, ki so imeli razvito klinično sliko, znani do konca leta 2008 (16,22,23), so homozigotni na metionin.

- Sev priona: Značilen zapis v Western blotu PrPres je enak kot pri bovine spongiformni encefalopatiji (glejte sliko 3b) in je eden od dokazov, da je vCJB posledica zaužitja povzročitelja BSE (24).
- Dokaz PrPSc v limfnem tkivu z Western blotom ali imunohistokemijo (v mandljih, bezgavkah, vranici, slepiču) razlikuje vCJD od sCJD, vendar biopsija v diagnostične namene ni priporočljiva zaradi nevarnosti iatrogenega prenosa.
  - *Diagnostična merila:* glejte prilogo 2.

### **Družinska/genetska Creutzfeldt-Jakobova bolezen (d/gCJB)**

- *Vzrok:* mutacija PRNP, ki se deduje avtosomno dominantno.
- *Klinična slika:* kot pri sCJB.
- *Diagnostika:* kot pri sCJB.
  - *Molekularna diagnostika:* analiza PRNP pokaže mutacijo, odgovorno za nastanek bolezni in stanje na kodonu 129.
  - *Diagnostična merila:* glejte prilogo 2.

## **3.2 Pogostnost Creutzfeldt-Jakobove bolezni**

Creutzfeldt-Jakobova bolezen je daleč najpogostnejša človeška prenosljiva spongiformna encefalopatija (TSE), ki se pri nas in v svetu pojavlja zelo redko z incidenco 1 do 2 primera na milijon prebivalcev na leto. Delež sCJB je 80 % vseh primerov CJB (9,16). Druga najpogostnejša oblika je dCJB (do 15 % vseh primerov CJB) in se največ pojavlja na Slovaškem in pri v Libanonu rojenih Judih (1, 9). V Sloveniji smo do 31. 12. 2014 prepoznali 56 primerov zanesljive sCJB, en primer dCJB in le 1 primer redke genetske prionske bolezni (**Gerstmann-Sträussler-Scheinkerjev sindrom GSS**). Drugih oblik CJB v Sloveniji nismo zasledili (priloga 3).

Prvega bolnika z vCJB so ugotovili v Veliki Britaniji, zbolel je leta 1994. Do februarja 2009 sta bili diagnozi zanesljive oziroma verjetne vCJB postavljeni pri skupno 211 primerih. Kar 167 jih je bilo ugotovljenih v Veliki Britaniji, med njimi so se trije okužili s transfuzijo krvi od darovalca v predklinični fazi bolezni. Med 44 zbolelimi zunaj Velike Britanije (23 v

Franciji, pet v Španiji, štiri na Irskem, po trije v ZDA in na Nizozemskem, dva na Portugalskem in po eden v Saudski Arabiji, Italiji, Kanadi in na Japonskem) jih je 6 v času inkubacije več kot 6 mesecev bivalo v Veliki Britaniji v letih 1980 do 1996. Incidenca vCJB v Veliki Britaniji upada (leta 2000 so zabeležili 28 primerov, 2005, 2006 in 2007 pa le še po 5 primerov) (1, 22).

**Predvidevanja različnih strokovnjakov o gibanju incidence vCJB v prihodnosti se močno razlikujejo.** Glede na trenutno veljavno teorijo o vzročni povezanosti vCJB in bovine spongiformne encefalopatije (BSE) strokovnjaki pričakujejo posamezne nove primere v državah, v katerih se je slednja pojavila. V Veliki Britaniji so pričakovanja različna: od popolnega zatona bolezni v naslednjih nekaj desetletjih do pojava več tisoč novih primerov (25). Ob tem so se pojavili tudi prenosi vCJB s transfuzijo krvi, ki so močno povečali zavedanje strokovne javnosti o nevarnosti prenašanja bolezni s krvnimi pripravki, presajenimi organi in zdravili, pri katerih se v proizvodnji uporabljajo človeška in bovina tkiva.

### 3.3 Prenosljivost bolezni

- **Z okuženo hrano živalskega izvora.** Posredni dokazi kažejo na prenos povzročitelja BSE s hrano na človeka.
- **Z diagnostičnimi in terapevtskimi postopki.** Opisanih je prek 360 prenosov bolezni s človeka na človeka, in sicer z zdravljenjem z rastnim hormonom, redkeje gonadotropnim hormonom, pridobljenim iz kadavrskih hipofiz, s presaditvijo roženice in trde možganske opne, z nevrokirurškimi inštrumenti in pri vCJB s transfuzijo krvi (16, 26).
- **Za zdravstvene delavce je nevarnost za prenos bolezni ob upoštevanju varnostnih ukrepov zanemarljiva.**

### 3.4 Povzročiteljeva odpornost in ukrepi

Velik problem pomeni izredna povzročiteljeva odpornost proti običajnim postopkom razkuževanja in sterilizacije. Upoštevati je potrebno pravila dobre prakse za preprečevanje bolnišničnih okužb.

## 4. Redkejšje oblike humanih prenosljivih spongiformnih encefalopatij (99)

### Gerstmann-Sträussler-Scheinkerjev sindrom (GSS) (27, 28)

- *Vzrok:* družinska/genetska bolezen z značilnimi mutacijami PRNP.
- *Klinična slika:* Najpogosteje se začne s cerebelarnimi znaki, katerim se pridružita prizadetost piramidnega sistema in v kasnejši fazi demenca.
  - *Trajanje bolezni od pojava prvih simptomov do smrti:* 3 mesece do 17 let.

### Smrtna družinska nespečnost (FFI –Fatal familial insomnia) (27)

- *Vzrok:* družinska/genetska bolezen z značilno mutacijo na kodonu 178 z metioniom na ustreznem alelu kodona 129.
- *Klinična slika:* Vodilna simptoma sta nespečnost in disavtonomija, katerima se sčasoma pridruži poljubni skupek simptomov in znakov, ki kažejo na okvaro piramidnega ali ekstrapiramidnega sistema ali obeh, prizadetost malih možganov, mioklonus in v poznejši fazi demenca ter akinetični mutizem.
  - *Trajanje bolezni od pojava prvih simptomov do smrti:* 1 do 2 leti.

### Kuru

Kuru je humana oblika TSE, ki se je prenašala med člani plemena Fore iz Papue Nove Gvineje z zaužitjem možganov umrlih, okuženih s to boleznijo (29). Po prenehanju kanibalizma v 50-tih letih 20. stoletja je število novo zbolelih močno upadlo. Med 1996 in 2004 je zbolelo še 11 ljudi, kar kaže na dolgo inkubacijsko dobo bolezni (4,5 do 56 let) (30).

## 5. Diagnostična obravnava ob sumu na Creutzfeldt-Jakobovo bolezen

### 5.1 Klinična slika

Klinična slika bolnikov s Creutzfeldt-Jakobovo boleznijo je lahko zelo raznolika, zato uporabljamo klinična merila, ki so skupaj s preostalimi metodami (EEG, MRI, analizo likvorja) ključnega pomena pri diagnostiki (prilogi 2 in 4). Poznamo več **kliničnih oblik sCJB**, ki se razlikujejo po območjih največje prizadetosti možganov in posledično po simptomih in znakih. Pri *Heidenhainovi obliki* so tako v ospredju motnje vida zaradi prizadetosti zatilnega režnja, pri *Brownell-Oppenheimerjevi obliki* prednjači ataksija kot posledica prizadetosti malih možganov, pri *Stern-Garcijini obliki* gre za prizadetost ekstrapiramidnega sistema, pri *Jakobovi obliki* za frontopiramidno okvaro in pri *Mizutanijevi obliki* za panencefalopatično sliko. Najpogosteje opisane simptome in znake sCJB lahko razdelimo na **prodromsko obdobje** ter **3 bolezenske faze** (31): prvo ali zgodnjo, drugo in tretjo ali terminalno. Tretjina bolnikov s sCJB prestane prodromsko obdobje, v katerem so prisotni nespecifični simptomi, kot so utrujenost, težave s spanjem, zmanjšan apetit, glavobol, vrtoglavica in osebnostne spremembe. Po več tednih mu sledi obdobje s simptomi in znaki, značilnimi za zgodnjo fazo bolezni, v kateri ima 48 % bolnikov kognitivni upad, 33 % okvaro malih možganov, 29 % osebnostne spremembe, 19 % motnje vida in 13 % vrtoglavico. V drugi fazi bolezni je opaziti simptome in znake difuzne okvare hemisfer velikih možganov, med katerimi so vidnejši frontalni znaki, halucinacije, spastična tetrapareza in mioklonus, ki nastopi v vseh fazah bolezni, čeprav je najpogostejši v pozni drugi ali tretji oziroma terminalni fazi bolezni. V zadnji ali terminalni fazi bolezni, ki je skupna tudi drugim oblikam CJB, prevladuje akinetični mutizem. **Pri drugih oblikah** je treba omeniti nekoliko večjo raznolikost kliničnih slik pri g/dCJB (32), predvsem pa poudariti značilnost nevropsihiatričnih in senzoričnih simptomov pri vCJB (18, 33).

### 5.2 Diferencialna diagnostika

Creutzfeldt-Jakobovo bolezen je treba ločiti predvsem od drugih potencialno ozdravljivih bolezni, ki povzročajo hitro napredujoče demence, kot so različne **infekcijske, avtoimune, neoplastične in paraneoplastične bolezni osrednjega živčevja**. Razmejiti jo je treba tudi od

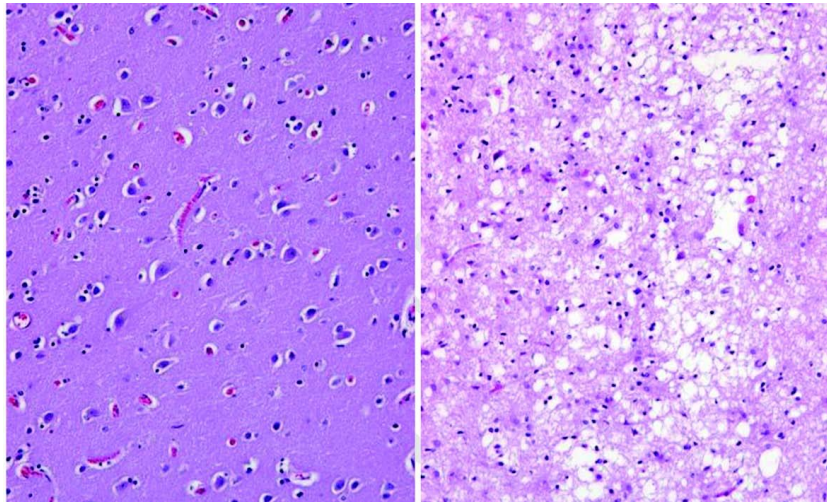
nekoliko manj pogostnih **nevrodegenerativnih boleznih** z značilnimi kliničnimi slikami, ki povzročajo počasneje napredujoče demence. Med prvimi moramo omeniti predvsem herpetični encefalitis in njegove druge nevtropne oblike, vključujoč HIV, bakterijske in druge okužbe osrednjega živčevja, kot so Whipplova bolezen, nevroborelioza in tuberkuloza, Hashimotova encefalopatija, Sjögrenova bolezen osrednjega živčevja, nevrolypus in nevosarkoidoza, različni tumorji, med katerimi naj omenimo predvsem limfome centralnega živčevja, limbični encefalitis, subakutni sklerozantni panencefalitis in redkejša toksična in metabolna encefalopatija. Med nevrodegenerativnimi boleznimi je treba upoštevati Alzheimerjevo bolezen (AB), bolezen Lewyjevih telesc, demence zaradi možganskožilnih boleznih, frontotemporalne in druge lobarne ter talamične demence.

Pri nas postavljeni klinični sumi na CJB, ki so bili patološko ovrženi, so kazali patološke spremembe značilne za AB (najpogosteje v kombinaciji z dodatno patologijo), Binswangerjevo bolezen, multiinfarktno demenco z neopredeljeno tauopatijo, pelagro, herpetični encefalitis, paraneoplastični encefalitis, Whipplovobolezen centralnega živčevja, trombozo vertebralne arterije, tuberkulozo osrednjega živčevja in leptomeningealno karcinomatozo.

### **5.3 Diagnostična merila humanih prenosljivih spongiformnih encefalopatij in mednarodna klasifikacija boleznih (Priloga 2)**

### **5.4 Patomorfološke značilnosti Creutzfeldt-Jakobove boleznih**

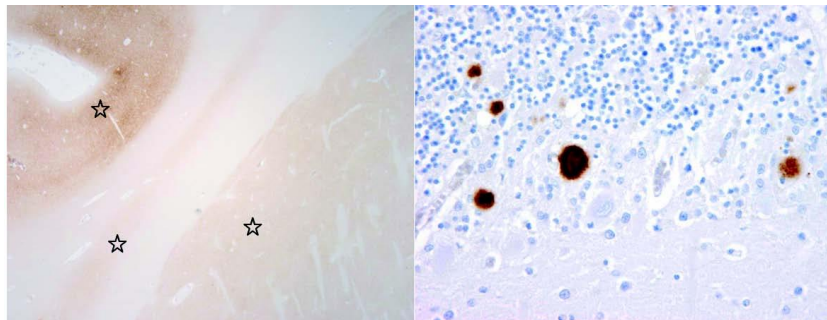
Zanesljiva diagnostika Creutzfeldt-Jakobove boleznih temelji na dokazu prionov v možganih po bolnikovi smrti, zato je treba ob ugotavljanju značilnih histoloških sprememb, ki niso specifične zanjo (spongiformna degeneracija nevtropila, izginjanje nevtroinov in reaktivna astroglijoza) (slika 1), nujno uporabiti imunohistokemijsko metodo s protitelesi, ki označijo odlage PrPSc v histoloških rezinah. Razlikujemo več imunohistokemijskih tipov odlaganja prionov v možganih. Najpogostejši je sinaptični tip (slika 2a), le pri 10 % zbolelih se prioni odlagajo v obliki amiloidnih leh kuru (slika 2b).



*Slika 1a*

*Slika 1b*

*Slika 1. Mikroskopske spremembe pri sCJB (b) v primerjavi z normalno skorjo možganov (a): spongiformna degeneracija nevropila (vakuole), zmanjšano število nevronov, reaktivna astrogliozna. Standardno barvanje HE.*

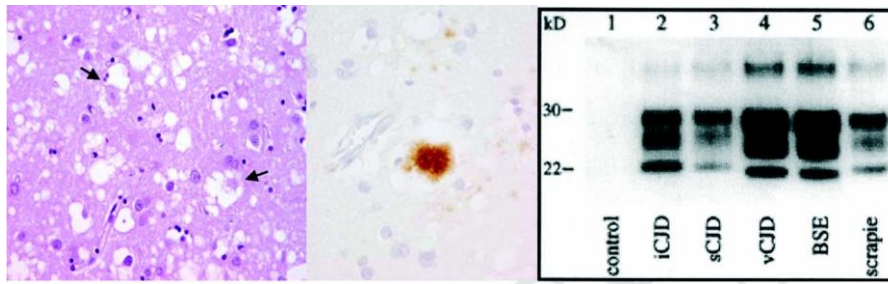


*Slika 2a*

*Slika 2b*

*Slika 2. Imunohistokemijska tipa odlaganja prionov v možganih umrlih zaradi sCJB: sinaptični tip odlaganja v sivi možganovini (zvezdice) (a) in amiloidne odlage PrPSc v obliki leh kuru v skorji malih možganov (b) (rjava barva).*

Pri sumu na vCJB je možna zanesljiva diagnoza pri živem bolniku, vendar je potrebna biopsija tonzil ali slepiča, kar pa ni priporočljivo zaradi možnosti iatrogenega prenosa bolezni na druge kirurške bolnike. Histološke spremembe v možganih pri vCJB so bolj specifične. Prioni se odlagajo v obliki značilnih floridnih leh (slika 3a), katerih sredica vsebuje amiloidne agregate PrPSc (slika 3b). Western blot PrP<sup>res</sup> (slika 3c) in analiza PRNP z ugotavljanjem stanja na polimorfem kodonu 129 sta pomembni preiskavi za določanje seva priona, ki je značilen za vCJB.



Slika 3a

Slika 3b

Slika 3c

*Slika 3. Mikroskopske, imunohistokemične in molekularno biološke značilnosti vCJB.*

- a) Značilne floridne lehe, sestavljene iz amiloidne PrPSc sredice in okolnih vakuol (puščici).  
 b) Imunohistokemijski prikaz PrPSc v sredici floridne lehe. c) Western blot PrPrespri različnih oblikah CJB, BSE in praskavca (spongiformne encefalopatije ovc, koz). Western blot pri vCJB je enak kot pri BSE in se razlikuje od drugih oblik CJB (povzeto po literaturi (244)).*

## 5.5 Razvrstitev prenosljive spongiformne encefalopatije po klasifikaciji

**MKB-10:** A 81.0 Creutzfeldt-Jakobova bolezen

## 6. Zdravljenje Creutzfeldt-Jakobove bolezni

Vse njene oblike so neozdravljive. Zdravljenje je le simptomatično.



## 7. Previdnostni ukrepi

### 7.1 Za splošno populacijo

#### Ukrepi za zagotovitev varnosti hrane

Ukrepe za zagotovitev varnosti hrane predpisujeta slovenska in evropska zakonodaja, ki urejata preprečevanje vnosa bovine spongiformne encefalopatije (BSE) v državo. Predpisi zajemajo sistem nadzora pri uvozu krme za živali, živalskih izdelkov in živali, obenem prepovedujejo prehranjevanje prežvekovalcev s kostno in kostnomesno moko ter zahtevajo aktivno spremljanje možnosti pojava BSE pri govedu.

#### Ugotovljeni primeri BSE v Sloveniji

Do konca leta 2012 smo v Sloveniji ugotovili 8 primerov BSE pri govedu. Prvi primer je bil ugotovljen novembra 2001; peti primer so odkrili pri kravi, uvoženi v Slovenijo iz Nemčije, zadnji primer pa je bil potrjen v letu 2007. Šest živali je poginilo ali so bile zaradi bolezni evtanazirane, bolezen pri dveh pa smo ugotovili po rednem zakolu. Vse živali z ugotovljeno BSE, razen ene, so bile rojene pred uvedbo popolne prepovedi krmljenja prežvekovalcev z živalskimi proteini leta 2000, zadnja je bila rojena januarja 2000 (34, 34, 36).

#### Ukrepi za zagotovitev varnosti zdravil

Proizvajalci zdravil in uvozniki morajo izdati zagotovilo, da so tvegani izdelki izdelani po postopku, ki uničuje prione, ali da izdelek ne izvira iz specificirane tvegane snovi.

#### Ukrepi za zagotovitev varnosti krvi

Ker zanesljivega diagnostičnega testa za zaznavo asimptomatičnih bolnikov s CJB in vCJB še ni na voljo, je treba pri **presejanju krvodajalcev** uporabljati naslednje ukrepe:

- izločanje dajalcev krvi, ki so v obdobju 1980–1996 skupno 12 mesecev ali več prebivali na ozemlju Velike Britanije ali Irske;
- izločanje dajalcev, ki imajo v družinski anamnezi sorodnike s CJB ali katero drugo TSE;
- izločanje dajalcev, ki so jim presadili možgansko ovojnico ali očesno roženico, oziroma so bili zdravljeni z rastnim hormonom človeškega izvora.

Za zagotovitev učinkovitega javnozdravstvenega ukrepanja mora imeti vsaka država vzpostavljen učinkovit sistem **sledenja transfundiranih krvnih pripravkov**, ki zanesljivo dokazuje povezavo med dajalcem in prejemnikom.

### **Ukrepi za zagotovitev varnosti invazivnih posegov in postopkov**

Vedno je treba skrbno pretehtati upravičenost invazivnih posegov in postopkov pri zdravljenju ljudi (npr. pri transfuziji krvi, transplantaciji celic, tkiv in organov), saj zanesljivega in uporabnega diagnostičnega testa za presejanje dajalcev na TSE zaenkrat še ni.

## **7.2 Pri obravnavi bolnika s sumom na Creutzfeldt-Jakobovo bolezen**

Pri bolniku s sumom na CJB naj bi opravili **zgolj nujne invazivne posege**, zato se praviloma **odrečemo biopsiji možganov in tonzil**. Med izvajanjem nujnih invazivnih posegov upoštevamo obstoječa navodila o previdnostnih ukrepih zaradi možnosti, da je tkivo kužno.

Kot poudarja Svetovna zdravstvena organizacija (SZO), običajni socialni stiki z bolnikom s sumom na CJB ne pomenijo dodatnega tveganja v primerjavi z osebami brez suma na to bolezen. Taki stiki so neinvazivni diagnostični testi (npr. rentgensko slikanje) ali postopki, ki segajo v nekužna tkiva (npr. cepljenje) za zdravstvene delavce, negovalno osebje, sorodnike ali skupnost. Ni razloga, da bi bolniku s sumom na CJB odrekli obravnavo v zdravstvenih ali negovalnih ustanovah ali na domu zaradi nevarnosti prenosa te bolezni. Niti jih ni potrebno izolirati; obravnavati jih je mogoče na odprtih oddelkih ali doma z upoštevanjem standardnih higienskih postopkov. Bolnikove odpadke je treba odlagati po navodilih uveljavljene dobre prakse. Prav tako niso potrebni posebni ukrepi, ko odvzemamo kri bolnikom s sCJB, niti pri

ravnanju s krvjo oziroma s predmeti, kontaminiranimi z njihovo krvjo. Tudi kontaminacija predmetov s katerokoli telesno tekočino, razen s cerebrospinalno tekočino, ne pomeni večjega tveganja kot pri drugih bolnikih (taki primeri so kotaminacija jedilnega pribora, sesalnih cevk, obvezilnega materiala za rane ipd.) (9).

## 8. Prijava primera suma na TSE pri človeku

V Sloveniji je po *Zakonu o nalezljivih boleznih (Ur. l. RS št. 69/95; UPB1 št. 33/2006)* prijava nalezljivih boleznih obvezna. Bolnika, pri katerem je med diagnostično obravnavo postavljen sum na TSE, je treba po *Pravilniku o prijavi nalezljivih boleznih in posebnih ukrepih za njihovo preprečevanje in obvladovanje (Ur. l. RS št. 16/1999)* prijaviti na **Nacionalni inštitut za javno zdravje** s priloženim obrazcem (priloga 8). Ker zanesljive diagnoze CJB oziroma druge prionske bolezni v času bolnikovega življenja najpogosteje ni možno postaviti, opredelimo klinični sum na to bolezen po diagnostičnih merilih (priloga 2).

## 9. Obdukcija v primeru suma na TSE pri človeku

V odpustnici iz bolnišnice in v kartoteki pri izbranem družinskemu zdravniku bolnika z možnim ali verjetnim sumom na TSE je treba navesti določbo *Odredbe o preventivnih ukrepih v zvezi s transmisivnimi spongiformnimi encefalopatijami (Ur. l. RS št. 2/2001, člen 4)*, ki obvezuje, da je treba v primeru suma na katerokoli obliko TSE v sklopu diagnostike bolezni **OBVEZNO opraviti obdukcijo na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani, ki ima prionski laboratorij, primeren za molekularno genetsko tipizacijo povzročitelja.** Inštitut za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani pošilja likvor v tujino za določanje beljakovine 14-3-3 in izvaja posmrtno diagnostiko kliničnih sumov na CJB.

## 10. Svetovanje svojcem

Lečeči zdravnik svojcem razloži naravo bolezni ter pomembnost njene prijave, sledenja in natančne diagnostike tako pred bolnikovo smrtjo kot po njej.

## 11. Strokovna skupina za obravnavo TSE pri človeku

Strokovno skupino sestavljajo zdravniki s področja nevrologije, nevropatologije, psihiatrije, infektologije, transfuziologije in epidemiologije po vzoru drugih držav Evropske unije in navodilih EUROCID ter ECDC. Nevrolog, centralni koordinator, na osnovi prijave sodeluje pri diagnostiki bolezni (EEG, MRI, analiza likvorja) ter pomaga, da so spoštovane zakonske odredbe o posmrtni diagnostiki.

Epidemiolog opravi epidemiološko poizvedovanje pri svojih umrlega s potrjeno obliko bolezni zaradi ugotavljanja dejavnikov tveganja, virov okužbe in poti njenega širjenja. Za vsakega bolnika je treba voditi dokumentacijo, vključno o preiskavah po smrti. Strokovna skupina mora nato polletno pregledovati zbrane podatke ter potrditi opredelitev bolezni, ki jo postavi nevrolog ob prvem obisku oziroma na podlagi kliničnega pregleda ter opravljenih diagnostičnih preiskav, ali po bolnikovi smrti na podlagi nevropatologovega poročila.

## 12. Zdravnikove naloge ob stiku z bolnikom s sumom na prionsko bolezen

- **Lečeči zdravnik** izpelje ustrezno diagnostiko in **opredeli sum v sodelovanju z nevrologom strokovne skupine** za CJB.
- **Pridobi vzorce** krvi, CSF in seča, ki jih skupaj z obrazcem (priloga 7) naslovi na Inštitut za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani, Oddelek z molekularno genetiko, Zaloška 4, 1000 Ljubljana.
- Po opredelitvi suma na možno ali verjetno CJB natančno **izpolni Obrazec za prijavo** bolnika, pri katerem poteka diagnostika možne ali verjetne prionske bolezni, in ga pošlje Centru za nalezljive bolezni, Inštitut za varovanje zdravja, Trubarjeva 2, 1000 Ljubljana, s pripisom ZAUPNO.

- **Svetuje bolniku in njegovim sorodnikom.** Obvesti jih, da jih bosta v naslednjih tednih obiskala **nevrolog in epidemiolog** strokovne skupine, s katerima bo sodeloval.
- **Poskrbi, da je po bolnikovi smrti opravljena obdukcija na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani.** Zapis o tem mora biti vstavljen v zdravstveno dokumentacijo, obvestilo pa posredovano izbranemu osebnemu zdravniku oz. zdravniku DSO, v katerega je bil bolnik premeščen iz bolnišnice.

## 13. Sklep

Creutzfeldt-Jakobova bolezen je redka in še vedno malo poznana. Z izpostavljanjem problemov in s predlaganimi rešitvami želimo skupno s slovenskimi zdravniki in drugimi zdravstvenimi delavci oblikovati in uvesti standardizirano celovito obravnavo bolnikov s CJB, ki naj bi omogočila prepoznavanje vseh primerov, njihovo ustrezno diagnostiko in epidemiološko obravnavo ter uvedla ustrezno dobro prakso za prepoznavanje vCJB.

Končni cilji so: ohranjanje visoke stopnje zaščite prebivalstva pred vCJB in drugimi prionskimi boleznimi, zagotavljanje visoke kakovosti zdravstvene oskrbe bolnikov s CJB in boljše razumevanje prionskih bolezni.

# Priloge

## Priloga 1

### **Diagnostični kriteriji periodičnih oster-val kompleksov, značilnih za sporadično obliko Creutzfeldt-Jakobove bolezni**

(WHO/EMC/ZDI/98.9)

- 1) striktno periodična aktivnost  
variabilnost interkompleksnega intervala  $< 500$  ms  
periodična aktivnost trajanja  $> 10$  s
- 2) bi- ali trifazna morfologija periodičnih kompleksov
- 3) trajanje večine kompleksov med 100 in 600 ms
- 4) generalizirani ali lateralizirani in neregionalni ali asinhroni periodični kompleksi

## Priloga 2

### DIAGNOSTIČNA MERILA Creutzfeldt-Jakobove bolezni (CJB) in drugih humanih prenosljivih spongiformnih encefalopatij (TSE) ()

#### SPORADIČNA CJB

<p style="text-align: center;"><b><u>Zanesljiva</u></b></p> <p style="text-align: center;">Nevropatološka in imunocitokemična potrditev</p> <p style="text-align: center;"><b><u>Verjetna</u></b></p> <p style="text-align: center;">I + 2 od II + III <b>ali</b> Možna sCJB + 14-3-3</p> <p style="text-align: center;"><b><u>Možna</u></b></p> <p style="text-align: center;">I + 2 od II + trajanje manj kot 2 leti</p>	<p><b>I</b> I hitro napredujoča demenca</p> <p><b>II</b> <b>A</b> mioklonus <b>B</b> motnje vida ali cerebelarni znaki <b>C</b> Piramidni ali ekstrapiramidni znaki <b>D</b> akinetični mutizem</p> <p><b>III</b> tipični EEG</p>
--	---

## IATROGENA CJB ali NAKLJUČNO PRENESENA CJB Z ZDRAVLJENJEM

<p style="text-align: center;"><b><u>Zanesljiva</u></b></p> <p style="text-align: center;">zanesljiva CJB s prepoznavnim iatrogenim dejavnikom tveganja (glejte desni stolpec)</p> <p style="text-align: center;"><b><u>Verjetna</u></b></p> <p style="text-align: center;">progresivni predominantno cerebelarni sindrom pri prejemniku humanih hipofiznih hormonov</p> <p style="text-align: center;"><b>ali</b></p> <p style="text-align: center;">verjetna CJB s prepoznanim iatrogenim dejavnikom tveganja (glejte desni stolpec)</p>	<p><b>Relevantni dejavniki tveganja za izpostavitve za klasifikacijo iatrogene CJB</b></p> <p>Relevanco določamo na podlagi primerjave časov izpostavitve in začetka bolezni</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zdravljenje s humanim hipofiznim rastnim faktorjem</li><li>• presaditev roženice, kjer je njen dajalec klasificiran kot verjetni ali zanesljivi nosilec CJB</li><li>• izpostavitve nevrokirurškim inštrumentom, ki so bili predhodno uporabljeni pri bolniku z verjetno ali zanesljivo CJB</li></ul> <p>Seznam je začasen, ker se lahko pojavijo še neprepoznani mehanizmi prenosa.</p>
--	--

## GENETSKA TSE

<p style="text-align: center;"><b><u>Zanesljiva</u></b></p> <p style="text-align: center;">zanesljiva TSE + definitivna ali verjetna TSE pri sorodniku v 1. kolenu</p> <p style="text-align: center;"><b>ali</b></p> <p style="text-align: center;">zanesljiva TSE z mutacijo PRNP (glejste desni stolpec)</p> <p style="text-align: center;"><b><u>Verjetna</u></b></p> <p style="text-align: center;">progresivna nevropsihiatrična motnja + potrjena ali verjetna TSE pri sorodniku v 1. kolenu</p> <p style="text-align: center;"><b>ali</b></p> <p style="text-align: center;">progresivna nevropsihiatrična motnja + mutacija PRNP (glejte desni stolpec)</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>• PRNP mutacije, povezane z GSS fenotipom</li><li>• PRNP mutacije, povezane s CJB fenotipom</li><li>• PRNP mutacije, povezane s FFI fenotipom</li><li>• PRNP mutacije, povezane s PrP amiloidno angiopatijo</li><li>• PRNP mutacije, povezane z dokazano, a neklasificirano prionsko boleznijo</li><li>• PRNP mutacije, povezane z nevropsihiatričnimi motnjami, vendar prionska bolezen ni dokazana.</li></ul> <p>Pričakovano je prepoznavanje novih mutacij.</p>
---	--

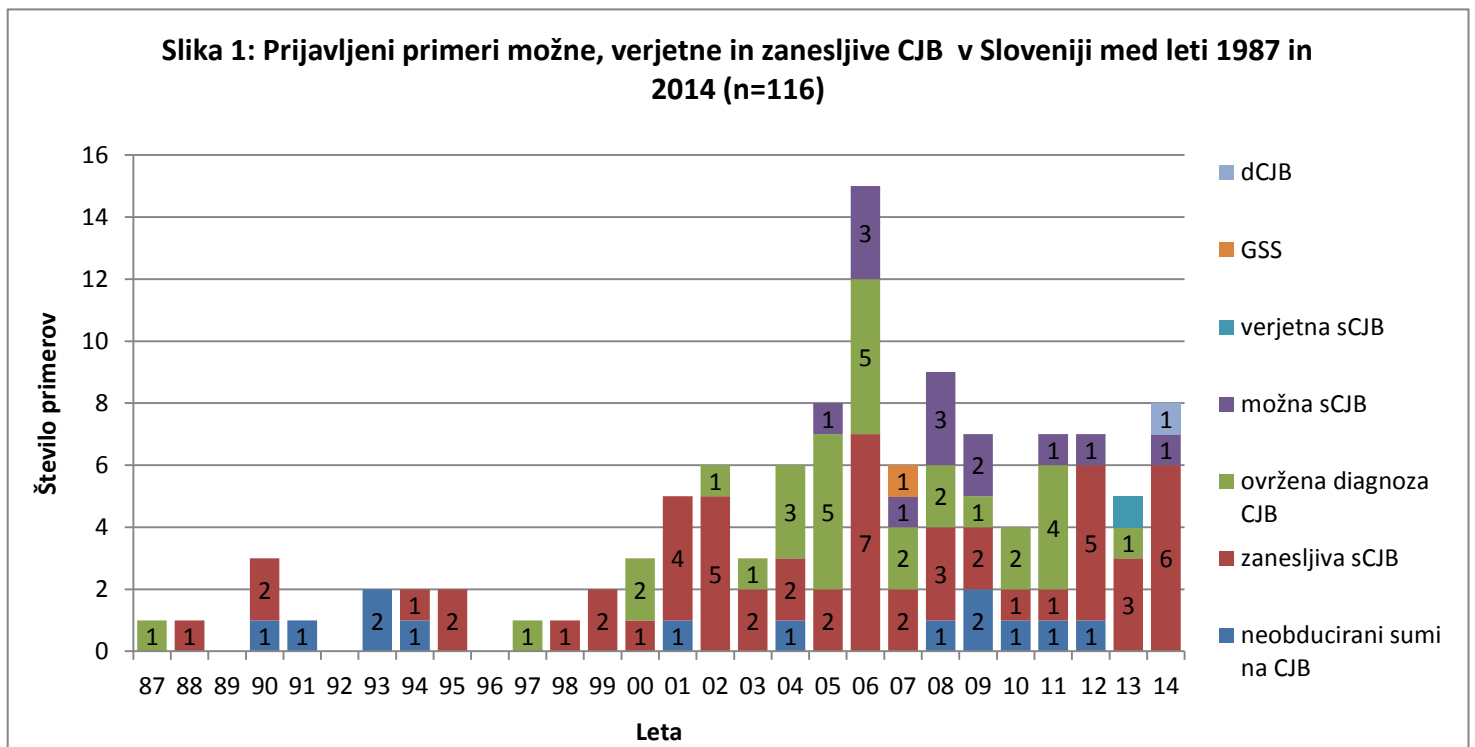


## VARIANTNA CJB

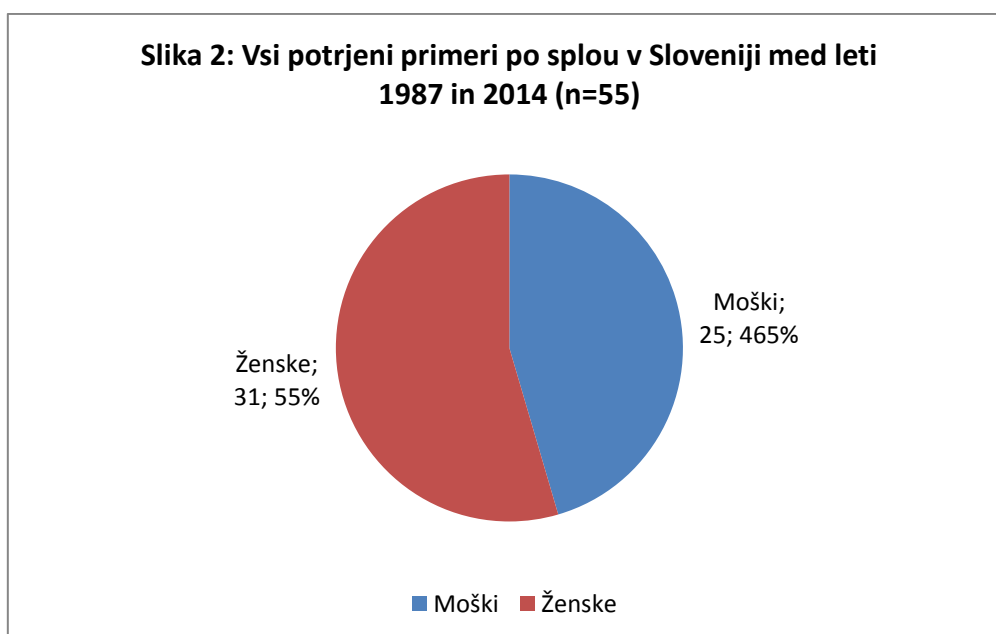
<p style="text-align: center;"><b><u>Zanesljiva</u></b></p> <p style="text-align: center;">IA + nevropatološka potrditev vCJD<sup>e</sup></p> <p style="text-align: center;"><b><u>Verjetna</u></b></p> <p style="text-align: center;">I + 4/5 od II + IIIA + IIIB <b>ali</b> I + IV A<sup>c</sup></p> <p style="text-align: center;"><b><u>Možna</u></b></p> <p style="text-align: center;">I + 4/5 od II + IIIA</p>	<p><b>I</b> <b>A</b> hitro napredujoča nevropsihiatrična klinična slika</p> <p><b>B</b> trajanje več kot 6 mesecev</p> <p><b>C</b> rutinska preiskava ne kaže na drugo bolezen</p> <p><b>D</b> negativna anamneza za iCJD</p> <p><b>E</b> demenca</p> <p><b>II</b> <b>A</b> zgodnji psihiatrični simptomi<sup>a</sup></p> <p><b>B</b> boleči senzorični simptomi<sup>b</sup></p> <p><b>C</b> ataksija</p> <p><b>D</b> mioklonus/horea/distonija</p> <p><b>E</b> demenca</p> <p><b>III</b> <b>A</b> neznačilen EEG za sCJB<sup>c</sup></p> <p><b>B</b> obojestranska hiperintenzivnost pulvinarjev na MRI</p> <p><b>IV</b> Pozitivna biopsija tonzil<sup>d</sup></p>	<p><b>a</b> depresija, anksioznost, apatija, odmaknjenost, halucinacije</p> <p><b>b</b> prava bolečina ali disestezija</p> <p><b>c</b> generalizirani periodični trifazni valovi</p> <p><b>d</b> izvajanje biopsije tonzil rutinsko <b>ni</b> priporočeno niti ob EEG, tipičnem za sCJD, a je lahko koristno, kadar so klinični znaki kompatibilni za vCJD in MRI ne kaže obojestranskih pulvinarnih znakov</p> <p><b>e</b> spongiformne spremembe in obsežni depoziti PrP s floridnimi plaki po vseh malih in velikih možganih</p>
---	---	---

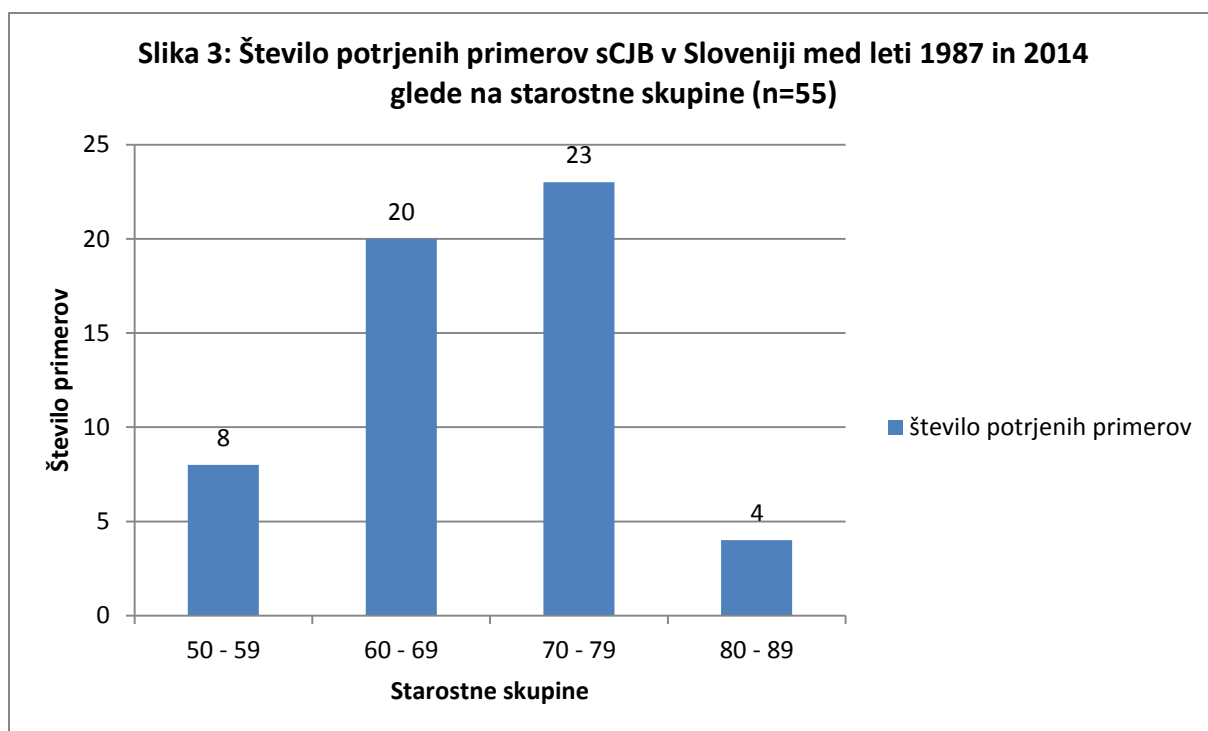
## Priloga 3

### Epidemiološke značilnosti CJB v Sloveniji od 1.1.1987 do 31.12.2014



Števili zanesljivih primerov sCJB in vseh prijav sta se v zadnjih 15 letih močno povečali. Vzrok za povečanje števila primerov je najverjetneje večje zavedanje zdravnikov o obstoju prionskih bolezni.





Do 31.12.2014 je bilo v Sloveniji ugotovljenih 56 primerov sCJB, 1 primer GSS in 1 primer dCJB. Najmlajši bolnik, pri katerem je bila potrjena zanesljiva sCJB, je bil star 51 let. Incidenca sCJB v zadnjih petih letih je 1,6 primera na milijon prebivalcev na leto in je primerljiva s stanjem v razvitem svetu. Za ugotavljanje dejanske incidence CJB so ključnega pomena pravilna diagnostika, klasifikacija primerov ter prijava bolezni. Po priporočilih Svetovne zdravstvene organizacije je za opredelitev dejanske incidence potrebno vsaj 2-krat večje število prijav možnih in verjetnih primerov glede na število zanesljivih primerov ter zadosten delež prijav bolnikov.

## Priloga 4

### Primerjava sporadične in variantne oblike Creutzfeldt-Jakobove bolezni (9,17)

	Sporadična CJB	Variantna CJB
<b>Incidenca</b>	1 do 2 na milijon prebivalcev	Do februarja 2009 je bilo v svetu skupno ugotovljenih 211 zanesljivih in verjetnih primerov – od tega 167 v Veliki Britaniji.
<b>Vzrok bolezni</b>	Neznan	BSE (posredni epidemiološki dokazi)
▫ Inkubacijska doba	/	Neznano dolga
<b>KLINIČNA SLIKA</b>	V ospredju je hitro napredujoči kognitivni upad.	V ospredju je nevropsihiatrična motnja, ki napreduje počasneje.
Prodromalna faza	nespecifični simptomi (utrujenost, motnje spanja, zmanjšan apetit, glavoboli, vrtoglavica, osebnostne spremembe)	
Zgodnja faza	kognitivni upad, cerebelarni znaki, motnje vida in vrtoglavica	depresija, anksioznost, odsotnost, razdražljivost, osebnostna spremenjenost, čustvena nestabilnost, deluzije, halucinacije, vztrajna bolečina obraza ali uda
Napredovala faza	ataksija, halucinacije, frontalni znaki, spastična tetrapareza, mioklonus	ataksija, horea, mioklonus, izguba telesne teže, delirij
Tretja, pozna ali vegetativna faza	demenca, akinetični mutizem, stupor, dizavtonimija in decerebrirana rigidnost	
▫ <b>Trajanje</b> bolezni	6 mesecev (nekaj tednov do 2 leti)	15 mesecev (6 do 42 mesecev)
<b>DIAGNOSTIKA</b>		
▫ <b>EEG</b>	Značilni <i>periodični trifazni ostri valovi</i> so prisotni pri 75 do 80 % bolnikov, po večkratnem snemanju.	Ne kaže za sCJB tipičnih period ostrih valov, ki pa se lahko pojavijo predvsem proti koncu bolezni.
▫ <b>MR</b>	<b>T2: simetrična hiperintenzivnost v putamnih in glavah kavdatusov</b> , ki je na T1 isointenzivna in se ne obarva po kontrastu (80-% specifičnost, 60-% občutljivost). <b>DWI:</b> spremembe vidne bolj zgodaj.	<b>T2 : pulvinarjev znak</b> (hiperintenzivnost pulvinarjevih jeder talamusa v primerjavi z intenzivnostjo signala v putamnu, kavdatusu). Znak je simetričen, lahko pa ima tudi obliko <i>hokejske palice</i> , če je kombinirana hiperintenzivnost pulvinarjev in mediodorsalnih talamicnih jeder (100% specifičnost, 78% občutljivost).

<b>14-3-3 v likvorju</b>	specifičnost 93 %, občutljivost 85 %	specifičnost 91-%, občutljivost 50-%
<b>Visoka raven beljakovin tau v likvorju</b>	specifičnost 90-%, občutljivost 94-%	specifičnost 94-%, občutljivost 80-%
<b>Molekularna diagnostika</b>	polimorfizem kodona 129 gena prionske beljakovine, od katerega so odvisne klinične in histopatološke značilnosti bolezni	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 79 % bolnikov je homozigotov za metionin</li> <li>○ različni sevi glede na sliko PrP<sup>res</sup> v Western blotu in kodon 129</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Vsi zboleli z razvito klinično sliko so bili homozigoti za metionin na kodonu 129 PRNP.</li> <li>○ le en sev glede na sliko PrP<sup>res</sup> v Western blotu in kodon 129</li> </ul>
<b>Patomorfološke značilnosti</b>	spongiformna degeneracija nevpila, izginjevanje nevronov, astrogljoza; različni imunohistokemijski tipi odlaganja PrP <sup>Sc</sup> ( <b>sinaptični</b> , perivakuolarni, perinevronsni, aksonski in lehe <b>kuru</b> pri 10 % primerov (slika 2)	spongiformna degeneracija nevpila, izginjevanje nevronov, astrogljoza in floridne lehe s centralnim odlaganjem PrP <sup>Sc</sup> (slika 3)

## Priloga 5

### Epidemiološka anketa (A81.0)

Primer prijavljen <input type="checkbox"/> DA <input type="checkbox"/> NE <input type="checkbox"/> ni podatka	Datum prijave __/__/____	Evidenčna številka (SUR) _____
Ustanova, ki je prijavila primer	Tel: _____	
	Fax: _____	
Kontaktna oseba za epidemiološko poizvedovanje:	Tel: _____	
	E-mail: _____	
Oseba, ki je opravila anketo	Datum anketiranja __/__/____	

#### EPIDEMIOLOŠKI DEL ANKETE

Splošni podatki o bolniku	
<b>Ime in priimek bolnika</b>	<b>Spol:</b> <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Ž
<b>Datum rojstva</b> __/__/____    EMŠO: _____	Država rojstva: _____
<b>Stalno prebivališče:</b>	Telefon: _____
<b>Začasno prebivališče:</b>	Telefon: _____
Zaposlitev (naslov): _____	
Delo, ki ga opravlja/je opravljal pred upokojitvijo: _____	
Poklic: _____	
<b>KOLEKTIV</b>	
<input type="checkbox"/> poklicna ali srednja šola <input type="checkbox"/> visoka šola ali fakulteta	
<input type="checkbox"/> internat ali študentski dom <input type="checkbox"/> dom starejših občanov <input type="checkbox"/> drugo:	
Naslov kolektiva: _____	

Klinični podatki	
Datum začetka bolezni __/__/____	Starost ob začetku bolezni: _____
<b>Zdravstvena ustanova, zdravnik:</b>	
Diagnoza in stanje bolnika:	
diagnoza _____	datum diagnoze __/__/____
diagnoza _____	datum diagnoze __/__/____
končna diagnoza (MKB) _____	datum diagnoze __/__/____
Klasifikacija primera	
1 možen    2 verjeten    3 potrjen	
Hospitalizacija DA NE	Datum hospitalizacije __/__/____
Bolnišnica, zdravnik: _____	
<b>Trajanje bolezenskih težav:</b> ____ dni	Datum odpusta iz bolnišnice __/__/____
Trenutno stanje: <input type="checkbox"/> živ <input type="checkbox"/> umrl <input type="checkbox"/> neznano	<b>Datum smrti</b> __/__/____

Anamneza o bivanju v drugih državah – predvsem bivanje v Veliki Britaniji (lokacije, nameni, trajanje, letnice):

Vprašanja o prehranskih in drugih navadah (vsaj za deset let):

- uživanje mesa (Obkroži: hamburger, govedina, kostni mozek, druge vrste)
- uživanje možganov in/ali limfatičnih organov (vranica, priželjc)
- druga živila (navesti pretežno katera):

- vegetarijanec
- uživanje želatine
- uporaba kozmetike (navesti katere):

prejemnik transfuzije (navesti letnice):

delo v mesarski stroki (letnice, opis del):

delo na farmi (vrsta farme, opis del, letnice):

navesti druge pomembne podatke, ki jih navaja bolnik ali svojci:

Ime, priimek in poklic osebe, ki je izpolnila vprašalnik:

\_\_\_\_\_

Podpis: \_\_\_\_\_

## Priloga 6

### Nevrološka anketa (A81.0)

Klasifikacija CJB					
CJB podtip:	<input type="checkbox"/> sporadična	<input type="checkbox"/> iatrogena	<input type="checkbox"/> familiarna	<input type="checkbox"/> nova varianta	<input type="checkbox"/> neznano
Stopnja potrditve diagnoze:	<input type="checkbox"/> možna	<input type="checkbox"/> verjetna	<input type="checkbox"/> potrjena	<input type="checkbox"/> neznano	<input type="checkbox"/> ovržena diagnoza
Če je <u>iatrogena</u> (viri iatrogene izpostavljenosti):					
Nevrokirurgija	<input type="checkbox"/> kirurški poseg v centralni živčni sistem in ovojnice	Datum: ___/___/___	Kraj: _____		
	<input type="checkbox"/> uporaba kortikalnih elektrod	Datum: ___/___/___	Kraj: _____		
	<input type="checkbox"/> poškodba glave	Datum: ___/___/___	Kraj: _____		
	<input type="checkbox"/> zobozdravstveni poseg	Datum: ___/___/___	Kraj: _____		
	<input type="checkbox"/> ni znano				
	<input type="checkbox"/> ni podatka				
Prejemnik:	<input type="checkbox"/> rastnega hormona	Datum: ___/___/___			
	<input type="checkbox"/> gonadotropina	Datum: ___/___/___			
	<input type="checkbox"/> dure mater	Datum: ___/___/___			
	<input type="checkbox"/> presadek roženice	Datum: ___/___/___			
	<input type="checkbox"/> ni znano				
	<input type="checkbox"/> ni podatka				
Če je familiarna:					
Ali je bila odvzeta kri za genetske analize:	<input type="checkbox"/> ne	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> ni znano	<input type="checkbox"/> ni podatka	
Ugotovljena mutacija (opisati):	_____				
_____					
Sorodnik v prvem kolenu ima potrjeno ali verjetno CJB, GSS ali FFI:	<input type="checkbox"/> ne	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> ni znano	<input type="checkbox"/> ni podatka	
Če DA, katero bolezen ima:	<input type="checkbox"/> CJB	<input type="checkbox"/> GSS	<input type="checkbox"/> FFI		
	(oblika): _____				
_____					
Če je variantna:	<input type="checkbox"/> uživanje kontaminiranega mesa				
	<input type="checkbox"/> ali gre za prejemnika transfuzije krvi bolnika, ki je kasneje obolel z vCJD?				
	Datum: ___/___/___	Podatki o dajalcu..:	_____		

#### Klinični in diagnostični podatki

##### Klinična znamenja:

Nagla progresivna demenca	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> ne	<input type="checkbox"/> ni podatka	<input type="checkbox"/> ni znano
Cerebelarni znaki	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> ne	<input type="checkbox"/> ni podatka	<input type="checkbox"/> ni znano
Mioklonus	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> ne	<input type="checkbox"/> ni podatka	<input type="checkbox"/> ni znano



Horea	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> ne	<input type="checkbox"/> ni podatka	<input type="checkbox"/> ni znano
Motnje vida	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> ne	<input type="checkbox"/> ni podatka	<input type="checkbox"/> ni znano
Piramidalni znaki	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> ne	<input type="checkbox"/> ni podatka	<input type="checkbox"/> ni znano
Ekstrapiramidalni znaki	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> ne	<input type="checkbox"/> ni podatka	<input type="checkbox"/> ni znano
Rigidnost	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> ne	<input type="checkbox"/> ni podatka	<input type="checkbox"/> ni znano
Primitivni refleksi	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> ne	<input type="checkbox"/> ni podatka	<input type="checkbox"/> ni znano
Motnje hoje	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> ne	<input type="checkbox"/> ni podatka	<input type="checkbox"/> ni znano
Disartrija	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> ne	<input type="checkbox"/> ni podatka	<input type="checkbox"/> ni znano
Disfagija	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> ne	<input type="checkbox"/> ni podatka	<input type="checkbox"/> ni znano
Disfazija	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> ne	<input type="checkbox"/> ni podatka	<input type="checkbox"/> ni znano
Akinetični mutizem	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> ne	<input type="checkbox"/> ni podatka	<input type="checkbox"/> ni znano
Krči/trzljaji	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> ne	<input type="checkbox"/> ni podatka	<input type="checkbox"/> ni znano
Parestezije/dizestezije	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> ne	<input type="checkbox"/> ni podatka	<input type="checkbox"/> ni znano
Vidne/slušne halucinacije	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> ne	<input type="checkbox"/> ni podatka	<input type="checkbox"/> ni znano
Blodnje	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> ne	<input type="checkbox"/> ni podatka	<input type="checkbox"/> ni znano
Depresija	<input type="checkbox"/> da	<input type="checkbox"/> ne	<input type="checkbox"/> ni podatka	<input type="checkbox"/> ni znano

Opis drugih simptomov, vključno z nenavadnimi:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Rezultati opravljenih diagnostičnih preiskav:

EEG: atipični EEG s tipičnimi periodičnimi valovi \_\_\_\_\_

pozitivni 14-3-3-CSF test \_\_\_\_\_

CT: atrofija možgan \_\_\_\_\_

MR: abnormalnost bazalnih ganglijev ali talamusa \_\_\_\_\_

Analize gena za PrP: mutacija kodona 129 \_\_\_\_\_

Patohistološke spremembe: spongiformna enceflopatija z obilnim nalaganjem PrP \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

PRILOŽITI KOPIJE IZVIDOV!!

Ime, priimek in poklic osebe, ki je izpolnila vprašalnik:

\_\_\_\_\_

Podpis: \_\_\_\_\_

## Priloga 7

### Obrazec za 14-3-3 diagnostično preiskavo

Accompanying clinical info 14-3-3 test of suspected CJD patient

(Zdravnike prosimo, da ob napotitvi vzorca likvorja obrazec izpolnijo v angleškem jeziku)

Demographic data

Name .....

Birth date .....

Request date .....

Address patient.....

Local reference.....

Neurologist .....

Clinical symptoms (please describe if present)

Yes No

Behavioral changes .....

Memory disturbances .....

Aphasia .....

Apraxia .....

Agnosia .....

Dysarthria .....

Cerebellar signs .....

Pyramidal signs .....

Extra-pyramidal signs

Speech problems .....

Mutism .....

Hallucinations .....

Parkinsonism .....

Falls .....

Loss of consciousness .....

Myoclonus .....

Frontal signs .....

Visual problems .....

Disinhibition .....

Hyperorality .....  
Utilization behaviour .....  
Distractibility .....  
Other symptoms .....  
Neuro-imaging  
CT .....  
NMR .....  
Spect .....  
Neurological tests (MMSE, ADAS Cog) .....  
Other investigations (please describe findings)  
EEG .....  
CSF .....  
Serum .....  
Remarks.....  
Clinical diagnosis  
.....  
Age of onset .....  
Progression .....  
Duration .....  
Signature Date

## Priloga 8

### Prijava bolnika pri katerem poteka diagnostika prionske bolezni

(MKB-10 A 81.0)

Ime in priimek bolnika: \_\_\_\_\_

Spol: M Ž

Datum rojstva: \_\_\_\_\_ (dd/mm/ll)

Kraj prebivališča (naslov): \_\_\_\_\_

Zaposlitev (opis del oziroma nalog): \_\_\_\_\_

Datum začetka bolezni: \_\_\_\_\_

Trenutno stanje (obkrožiti): živi/umrl/neznano (dd/mm/ll)

Datum smrti: \_\_\_\_\_ (dd/mm/ll)

Vrsta prionske bolezni:

a) *Sporadična Creutzfeldt Jakobova bolezen*: **(obkrožiti)** možna / verjetna / zanesljiva

b) Naključno prenesena prenosljiva spongiformna encefalopatija      verjetna /      zanesljiva

- pri bolniku, ki je v preteklosti prejemal hormone pridobljene iz pituitarne žleze mrliča.
- pri bolniku z anamnestičnim podatkom o prejemu trde možganske opne ali roženice.
- pri bolniku z anamnestičnim podatkom o opravljeni kranotomiji in/ali stereotaktičnem EEG z uvajanjem igle v možgane

c) Genetska prionska bolezen      verjetna /      zanesljiva

- dedna CJB
- Gerstmann-Straussler-Scheinkerjeva bolezen
- FFI (smrtna familiarna insomnija)

d) Varianta Creutzfeldt Jakobova bolezen: **(obkrožiti)** možna / verjetna / zanesljiva

Zdravnik prijavitelj: \_\_\_\_\_

Ustanova: \_\_\_\_\_

(Žig in podpis)

Datum prijave: \_\_\_\_\_ (dd/mm/ll)

## Priloga 9

### Prijava ovrženega suma na prionsko bolezen (MKB-10 A 81.0)

Ime in priimek bolnika:

Datum rojstva: (dd/mm/ll)

Spol: M Ž

Kraj prebivališča (naslov):

Zaposlitev (opis del oziroma nalog): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Datum začetka bolezni: (dd/mm/ll)

Datum smrti: (dd/mm/ll)

Nevropatološka diagnoza:

Patolog:

Ustanova: Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

(žig in podpis)

Datum prijave: (dd/mm/ll)

## Literatura

1. EUROCID. Dosegljivo na: <http://www.eurocid.ed.ac.uk/>
2. Prusiner S.B. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*, 1982; **216**(4542): 136-44.
3. Prusiner SB. Prions. *Proc Natl Acad Sci U S A*, november 1998; **95**(23): 13363 – 83.
4. Liao YC, Lebo RV, Clawson GA, Smuckler EA. Human prion protein cDNA: molecular cloning, chromosomal mapping, and biological implications. *Science*, julij 1986; **233**(4761): 364-7.
5. Basler K, Oesch B, Scott M in sod. Scrapie and cellular PrP isoforms are encoded by the same chromosomal gene. *Cell*, 1986: 417-28.
6. Weissmann C, Flechsig E. PrP knock-out and PrP transgenic mice in prion research. *Br Med Bull*, 2003; **66**: 43-60.
7. Weissmann C, Fischer M, Raeber A, Bueler H, Sailer A, Shmerling D, Rulicke T, Brandner S, Aguzzi A. The use of transgenic mice in the investigation of transmissible spongiform encephalopathies. *Rev Sci Tech*, april 1998; (1): 278 – 90.
8. Prusiner SB. Inherited prion diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*, maj 1994; **91**(11): 4611-4.
9. *WHO manual for surveillance of human transmissible spongiform encephalopathies including variant Creutzfeldt-Jakob disease*. 2003. Dosegljivo na: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545887.pdf>.
10. Collinge J, Palmer MS, Dryden AJ. Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*, 1991; **337**: 1441-2.
11. Windl O, Dempster M, Estibeiro JP, Lathe R, de Silva R, Esmonde T, Will R, Springbett A, Campbell TA, Sidle KC, Palmer MS, Collinge J. Genetic basis of Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom: a systematic analysis of predisposing mutations and allelic variation in the PRNP gene. *Hum Genet*, Sept 1996; **98**(3): 259-64.
12. Brown P in sod. Creutzfeldt-Jakob disease of long duration: clinicopathological characteristics, transmissibility, and differential diagnosis. *Ann Neurol*, 1984; **16**(3): 295-304.
13. Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G in sod. *Arch Neurol*, 1996; **53**: 162.
14. Tschampa H J, Kallenberg K, Urbach H in sod. *2005 Brain*, 2005; **128**: 2026. V: Schroter A, Zerr I in sod. *Arch neurol*, 2000; **57**: 1751.

15. Sanchez-Juan P in sod. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*, 2006; **67**(4): 637-43.
16. *WHO Guidelines on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies*. 2006. Dosegljivo na: <http://www.who.int/bloodproducts/TSEPUBLISHEDREPORT.pdf>.
17. Knight RS, Will RG. Prion diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, Mar 2004; 75 (Suppl 1): i 36-42.
18. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet*, Apr 1996; 347(9006): 921-5.
19. Yamada M. The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram. *Lancet*, 2006; **367** (9513): 874.
20. Zeidler M in sod. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*, 2000; **355**(9213): 1412- 8.
21. Green AJ in sod. Use of 14-3-3 and other brain-specific proteins in CSF in the diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001; **70**(6): 744-8.
22. Knight R. Update on vCJD and sCJD epidemiology. SEAC 99th meeting. 14th Dec.2007. Dosegljivo na: <http://seac992007.blogspot.com/2008/01/spongiform-encephalopathy-advisory.html>
23. Mead S, Joiner S, Desbruslais M, Beck JA, O'Donoghue M, Lantos P, Wadsworth JD, Collinge J. Creutzfeldt-Jakob disease, prion protein gene codon 129VV, and a novel PrPSc type in a young British woman. *Arch Neurol*; Dec 2007; 64(12): 1780-4.
24. Lasmézas CI, Fournier JG, Nouvel V, Boe H, Marcé D, Lamoury F, Kopp N, Hauw JJ, Ironside J, Bruce M, Dormont D, Deslys JP. Adaptation of the bovine spongiform encephalopathy agent to primates and comparison with Creutzfeldt-Jakob disease: implications for human health. *Proc Natl Acad Sci U S A*, mar 2001; 98(7): 4142-7.
25. Mayor S. Only a few more deaths from vCJD likely in UK. *BMJ*, 2005; **330**:164. Dosegljivo na: [http://www.bmj.com/cgi/reprint\\_abr/330/7484/maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=Only+a+few+more+deaths+from+vCJD+likely+in+UK&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT](http://www.bmj.com/cgi/reprint_abr/330/7484/maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&fulltext=Only+a+few+more+deaths+from+vCJD+likely+in+UK&searchid=1&FIRSTINDEX=0&resourcetype=HWCIT).
26. Aguzzi A, Glatzel M. Prion infections, blood and transfusions. *Nat Clin Pract Neurol*, 2006; **2**(6): 321-9.

27. Collins S, McLean CA, Masters CL. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, and kuru: a review of these less common human transmissible spongiform encephalopathies. *J Clin Neurosci*, sept 2001; 8(5): 387-97.
28. Bugiani O, Giaccone G, Piccardo P, Morbin M, Tagliavini F, Ghetti B. Neuropathology of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *Microsc Res Tech*, julij 2000; 50(1): 10-5.
29. Gajdusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea; the endemic occurrence of kuru in the native population. *N Engl J Med*, 1957; 257(20): 974-8.
30. Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, Beck J, Mead S, Thomas DJ, Alpers MP. Kuru in the 21st century-an acquired human prion disease with very long incubation periods. *Lancet*, junij 2006; 367(9528): 2068-74.
31. Brown P in sod. Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol*, 1994; 35(5): 513-29.
32. Taniwaki Y, Hara H, Doh-Ura K, Murakami I, Tashiro H, Yamasaki T, Shigeto H, Arakawa K, Araki E, Yamada T, Iwaki T, Kira J. Familial Creutzfeldt-Jakob disease with D178N-129M mutation of PRNP presenting as cerebellar ataxia without insomnia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, mar 2000; 68(3): 388.
33. Zeidler M, Johnstone EC, Bamber RW, Dickens CM, Fisher CJ, Francis AF, Goldbeck R, Higgs R, Johnson-Sabine EC, Lodge GJ, McGarry P, Mitchell S, Tarlo L, Turner M, Ryley P, Will RG. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: psychiatric features. *Lancet*, Sept 1997; 350(9082): 908-10.
34. Veterinarska uprava republike Slovenije. Letno poročilo 2006. Dosegljivo na: [http://www.vurs.gov.si/si/letna\\_porocila\\_vurs/](http://www.vurs.gov.si/si/letna_porocila_vurs/)
35. VURS. Avstrijski nacionalni laboratorij potrdil sum BSE (bovina spongiformna encefalopatija) pri 6 let stari kravi slovenskega izvora. Dosegljivo na: <http://www.vurs.gov.si/si/splosno/novice/novica/period/1174467317///browse/2/article/1609/5262/?cHash=714602993a>
36. Report on the monitoring and testing of ruminants for the presence of Transmissible Spongiform Encephalopathy (TSE) in the EU in 2006. Avgust 2006. Dosegljivo na: [http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/bse/annual\\_reps\\_en.htm](http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/bse/annual_reps_en.htm)
37. National Creutzfeldt-Jakob disease surveillance diagnostic criteria. In The National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit protocol for CJD surveillance across the UK. Dosegljivo na: <http://www.cjd.ed.ac.uk/>