

Creutzfeldt-Jakobova bolest u kliničkoj praksi: prikaz bolesnice

**Zdravko ANDRIĆ, mr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog**
**Tomislav BAICA, dr. med., specijalist
neurolog**
**Dobrinka PETKOVIĆ, dr. med., specijalist
infektolog**
**Irena GAŠPARIĆ, dr. med., specijalist
neurolog**
**Borislav VUKOVIĆ, mr. sc., dr. med.,
specijalist neurolog**

Opća županijska bolnica Požega,
Osječka 107, Požega

Ključne riječi

Creutzfeldt-Jakobova bolest
elektroencefalografija
prioni

Key words

Creutzfeldt-Jakob disease
electroencephalography
prions

Primljeno: 2013-06-27

Received: 2013-06-27

Prihvaćeno: 2013-09-19

Accepted: 2013-09-19

Uvod

Prioni su sitne čestice građene od aminokiselina. Sama riječ izvedba je od engleskih riječi *proteinaceous infectious particle*, a čiji je naziv uveo 1982. godine Stanley B.

Prikaz bolesnika

Bolesnica kod koje smo postavili dijagnozu sporadičnog oblika Creutzfeldt-Jakobove bolesti (CJB) prezentirala se vrlo kratkim tijekom bolesti od pojave prvih simptoma pa sve do smrti. Bolest je u ove 56-godišnje bolesnice započela konfuzijom, dezorijentacijom, zaboravljivošću i nesanicom koji su trajali svega nekoliko dana prije hospitalizacije na Odjel psihijatrije Opće bolnice Požega. Produblјivanje psihičkih smetnji i mentalno propadanje brzo se nastavilo tijekom hospitalizacije, uz progresivni razvoj neurološke simptomatologije: sve učestalijih tikova, povremenih mioklonusa, neobičnih grimasa lica i nesuvislih krikova uz razvoj retencije urina. Bolesnica je uskoro postala nekontaktilna. Nalazi inicijalno učinjenih laboratorijskih pretraga krvi i cerebrospinalnog likvora, uz MSCT i MR mozga te EEG, bili su uredni ili nespecifični, kao i nalazi seroloških testova na neurotropne viruse, B. burgdorferi i bartonele. U trećem tjednu hospitalizacije učinjen je kontrolni EEG kojega je nalaz pokazao trifazični šiljak-val kompleks, karakterističan za CJB. Naknadno učinjeni testovi karakteristični za dokaz CJB potvrdili su dijagnozu: pozitivan NSE (16,1 µg/L), Tau-protein (>1200 µg/mL) i S-100B protein (>4,25 µg/L) uz pozitivan 14-3-3 protein. U nedostatku specifičnog liječenja, a uz primijenjene mjere simptomatskog liječenja i skrbi, bolesnica je umrla četiri i pol mjeseca od pojave prvih simptoma bolesti.

Creutzfeldt-Jakob disease in clinical practice: a case report

Case report

We describe a 56-year-old female patient presenting with a very short course of disease since the onset of symptoms until death that was diagnosed with Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). The disease began with confusion, disorientation, forgetfulness and insomnia that lasted only several days prior to the admission to the Department of Psychiatry of the General Hospital Požega. Progression of mental disorders and mental decline rapidly continued during hospitalization with progressive development of neurological symptoms: more frequent tics, periodic myoclonus, unusual facial grimaces and incoherent screams with development of urinary retention. The patient soon became unconscious. Routine initial laboratory findings of blood and CSF tests, with brain MSCT and MRI and EEG findings, were either normal or nonspecific, as well as serological tests to neurotropic pathogens, B. burgdorferi and Bartonella. During the third week of hospitalization, the control EEG finding showed a triphasic spike-wave complex, characteristic of CJD. Subsequently performed CSF tests for detection of characteristic proteins confirmed the diagnosis: NSE was 16.1 µg/L, Tau-protein >1200 µg/mL, S-100B protein >4.25 µg/L, with a positive 14-3-3 protein. In the absence of specific treatment, and after implementing all the measures of symptomatic treatment and care, the patient died four and a half months after the onset of the disease.

Prusiner koji je za otkriće priona dobio Nobelovu nagradu [1]. Prioni su odgovorni za tzv. prijenosne spongiformne encefalopatije. Kod ljudi uzrokuju Creutzfeldt-Jakobovu bolest (CJD), varijantu Creutzfeldt-Jakobove bolesti (vCJD), Gerstmann-Sträussler-Scheinkerovu bolest, obi-

teljsku smrtonosnu nesanicu i kuru. Ova zadnja nastala je uslijed obrednog kanibalizma u plemenu Fore u Papui Novoj Gvineji. Zanimljivo je da su od kurua oboljevale samo žene i djeca, što se kasnije dovelo u vezu s običajem da u obredima kanibalizma žene i djeca jedu mozak i iznutrice dok bi muškarci jeli meso, zbog čega su znatno rjeđe oblijevali. Prioni također uzrokuju bolesti i kod sisavaca od kojih su poznati bovina spongiformna encefalopatija kod krava, scrapie kod ovaca, te kronična razorna bolest jelena i sobova [2], a moguće je inficirati i koze, a bolest se ponaša s tipičnom kliničkom slikom scrapieja [3].

Sve poznate prionske bolesti prvenstveno zahvaćaju mozak te su smrtonosne i neizlječive [4]. Veliki korak prilikom istraživanja napravljen je otkrivanjem prionskih proteina koji su otporni na proteazu (PRP, od engl. *protease resistant proteins*). Utvrđeno je da zaraženo tkivo kod scrapieja sadrži dvije vrste proteina: PrP^c (c od engl. *cellular*, stanični) i PrP^{Sc} (Sc od engl. *scrapie*) koji predstavlja infektivnu česticu odgovornu za nastanak bolesti. Prionski protein ima važnu ulogu u procesu adhezije stanica i intracelularnom signaliranju *in vivo* i može biti involviran u komunikaciji između neurona [5].

U patogenezi bolesti važna je promjena konformacijske strukture prionskog proteina. Prion ušavši u domaćina uzrokuje navedenu promjenu normalne strukture prionskog proteina u takozvanu prionsku formu. Navedeno dovodi do razaranja stanične membrane i posljedične smrti neurona [6]. Patološki supstrat sastoji se od plakova amiloida pri čemu se razara normalno tkivo te nastaje tzv. vakuolizacija; mozak dobiva karakterističan spongiforman izgled. Uz to nastaje astrocitoza uz neočekiveni izostanak upalnog odgovora [7]. Period inkubacije za prionske bolesti je relativno dug i iznosi 5 – 20 godina [8].

CJB se uobičajeno dijeli na familijarni, sporadični i iatrogeni oblik te novu varijantu CJB. Sporadični oblik obuhvaća 85 % slučajeva dok 15 % obuhvaća familijarni oblik. Iatrogeni oblik pak nastaje kontaminacijom uslijed medicinskih postupaka; opisani su slučajevi nastali uslijed liječenja hormonom rasta, transplantacijom rožnice i/ili dure, radom s inficiranim perifernim tkivima, transfuzijom konzerviranih krvnih stanica ili putem kontaminiranih kirurških instrumenata [9]. Sporadični oblik pojavljuje se u srednjoj i starijoj životnoj dobi, a najčešće u sedmom desetljeću života [10, 11]. Poremećaj kognitivnih funkcija, odnosno znakovi progresivne demencije, obično su prvi klinički simptomi bolesti, no bolest može početi i psihijatrijskim poremećajima (psihoza, anksioznost, depresija, paranoja, opsesivno-kompulzivno ponašanje), poremećajima vida (kortikalna sljepoća, vizualne halucinacije), piramidnim ili ekstrapiramidnim simptomima te karakterističnim mioklonizmima. Upravo su kombinacija progresivne demencije i mioklonizama karakteristični simptomi koji bi trebali pobuditi sumnju na CJB. Na žalost, bolest je neizlječiva i završava smrću najčešće u trajanju od dvije godine [12].

U bolesnika s CJB u likvoru su prisutni blaga pleocitoza i poremećaj funkcije hematokliktorske barijere, koji nisu specifični. Obično je prisutno povišenje enzima koji su marker raspada neurona: neuron-specifične enolaze i S-100B proteina. Praćenje ovih proteina povezano je s progresijom bolesti kao i njihovo opadanje u zadnjim stadijima bolesti [13]. Visoke vrijednosti 14-3-3 proteina prisutne su u CJB (95 % specifičnost, 93 % osjetljivost). No visoke vrijednosti evidentiraju se i kod moždanog udara, traumatskog oštećenja mozga ili pak neposredno nakon epileptičkog napada [14]. U nalazu EEG-a opisuju se obično trifazični periodični šiljak-val kompleksi, a u početku se nalazi theta i delta aktivnost u ranijim fazama [15]. U većini slučajeva karakterističan nalaz EEG-a razvija se obično oko 12 tjedana no ima i slučajeva s karakterističnim EEG-om i nakon 3 mjeseca od početka bolesti. Iako je navedeni obrazac karakterističan za CJB, može se pojaviti i u vCJB te u neurodegenerativnim bolestima, kao što je Alzheimerova bolest [16]. Na MR mozga u većini slučajeva se evidentira generalizirana kortikalna atrofija, a u bazalnim ganglijima evidentirani su karakteristični hiperintenziteti. Od 2010. godine razvijen je novi model detekcije priona. Tim znanstvenika iz New Yorka izradio je posebnu metodu koja se naziva SOFIA (od engl. *surround optical fiber immunoassay*), a služi detektiranju specifičnih protutijela na PrP^{Sc} [17].

Nova varijanta CJB povezuje se s ingestijom tvari životinjskog podrijetla životinja zaraženih bovinom spongiformnom encefalopatijom [18]. Najveći broj takvih slučajeva opisan je u Ujedinjenom Kraljevstvu [19]. Godine 2004. otkriveno je da nova varijanta CJB može biti prenesena i transfuzijom krvi [20]. Klinička slika obilježena je psihijatrijskim simptomima, nema karakterističnog nalaza EEG-a, a bolest traje znatno dulje u odnosu na sporadični oblik. Jedan od važnijih testova za dokaz bolesti je nalaz biopsije tonzila.

U kliničkom razmatranju važno je istaknuti da je sindrom progresivne demencije prvi koji bi trebao pobuditi sumnju kliničara na CJB, iako diferencijalno-dijagnostički u obzir treba uzeti i druge oblike demencije, kao što su Alzheimerova bolest (AD), vaskularna demencija (VD) i Lewy body demencija (LBD). Karakteristični trifazični šiljak-val kompleks opisan je i u AD i u LBD. U bolesnika mlađe životne dobi u obzir treba uzeti i encefalitis [21]. Diferentnog liječenja za sada nema, iako su u novije vrijeme počeli eksperimenti s genskom terapijom, do sada bez ozbiljnijih rezultata, te je za sada bolest redovito smrtonosna [1 – 22].

Prikaz bolesnice

Bolesnica u dobi od 56 godina zaprimljena je preko hitne službe na Odjel psihijatrije Opće bolnice Požega krajem siječnja 2013. godine nakon što je nekoliko prethod-

nih dana pregledavana radi nejasne polimorfne simptomatologije. Misli da ima povišeni krvni tlak, no okolina je zamijetila da je naglo postala konfuzna, izrazito umorna, tromba. Psihijatar pregledom nalazi da je afebrilna, šutljiva, usporena, ukočenog misaonog tijeka, dezorganizirana u mislima, nižih nagonskih vitalnih dinamizama. Iz anamneze se doznaje da ranije nije teže bolovala niti je uzimala lijekove za kronične bolesti. Nalazi učinjenih rutinskih laboratorijskih pretraga (krvna slika, upalni parametri, jetreni enzimi, testovi koagulacije, urin, acidobazni status) su bili u granicama normale, kao i rentgenogram pluća i srca. Naknadno pristigli nalazi hormona štitnjače i nadbubrežne žlijezde te vrijednosti bakra bili su uredni. EEG učinjen po prijemu (Slika 1) pokazuje osnovnu cerebralnu aktivnost miješane alfa frekvencije 8–9 Hz, amplitude 50–60 μ V, uz povremeno interpoliranje sporijih, te zašiljenih theta valova frekvencije 6–7 Hz, amplituda do 70 μ V i difuzno delta valova frekvencije 2–3 Hz amplitude do 100 μ V, nešto izraženije postranično lijevo; nije bilo registriranih paroksizama.

Nalazi MSCT i MR mozga učinjeni u našoj ustanovi, bili su u granicama normale bez vidljivih svježih patomorfoloških supstrata. Započeto je liječenje nižim dozama neuroleptika i sedativa, no svakodnevno se zdravstveno stanje bolesnice pogoršavalo: postala je konfuznija, smetenija, pospanija, do nivoa teže somnolencije, uz razvoj retencije urina. Kontrolni EEG učinjen tri tjedna po prijemu (Slika 2) pokazao je osnovnu cerebralnu aktivnost theta frekvencije 4–6 Hz, te povremeno delta valove frekvencije 1–2 Hz s elementima šiljak-val kompleksa, ponekad u intervalima od svake 2–3 sekunde.

Kontrolni pregled neurologa 20 dana po prijemu pokazuje da je bolesnica poremećene svijesti do nivoa sopora uz prisutne elemente dezinhibicije, prisutna je desnostrana hemiplegija, poremećaj tonusa po ekstrapiramidnom tipu, te kognitivno propadanje u sklopu sindroma progresivne demencije nepoznate etiologije. Pristigli nalazi mikrobiološke dijagnostike seruma i likvora na neurotropne uzročnike (virus morbila, HSV, EBV, VZV, *B. burgdorferi*, *Bartonella henselae* i *quintana*) učinjenih u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu bili su negativni ili pokazali nesigifikantne anamnestičke (IgG) titrove. Bolesnica se premješta na Odjel neurologije radi nastavka obrade sada pod temeljitom sumnjom na CJB.

Kontrolni laboratorijski nalazi bili su uredni, kao i nalaz cerebrospinalnog likvora: likvor bistar i bezbojan, stanice 2/3, ukupni proteini 0,57 g/L, GUL 4,5 mmol/L, kloridi 128 mmol/L, CRP u likvoru 0,1 mg/L, laktat 1,8 mmol/L, likvor bakteriološki sterilan. Rezultati seroloških testova seruma specifičnih za CJB učinjenih u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu bili su izrazito povišeni (Tablica 1).

Bolesnica postaje febrilna, no ponovljenom radiološkom obradom se ne nađe upalno žarište, a u laboratorijskim nalazima upalni parametri su i dalje niskih vrijednosti. Ponovljena je i lumbalna punkcija, ali je nalaz cerebrospinalnog likvora opetovano bio uredan. U neurološkom statusu došlo je do daljnjeg pogoršanja: bolesnica razvija tetraparezu uz dekortikacijsku fleksiju u laktovima i šakama, minimalno grimasira pri bolnim podražajima, miotatski refleksi simetrično su oslabljeni uz obostrano atipičan plantarni odgovor te povremenu tendenciju flek-



Slika 1. Nalaz EEG bolesnice s Creutzfeldt-Jakobovom bolesti kod prijema u bolnicu (na početku bolesti)

Figure 1. EEG finding in a patient with Creutzfeldt-Jakob disease on admission to the hospital (at disease onset)



Slika 2. Nalaz EEG bolesnice s Creutzfeldt-Jakobovom bolesti u uznapredovalom stadiju (nakon tri tjedna hospitalizacije)
Figure 2. EEG finding in a patient with advanced stage of Creutzfeldt-Jakob disease (after three weeks of hospitalization)

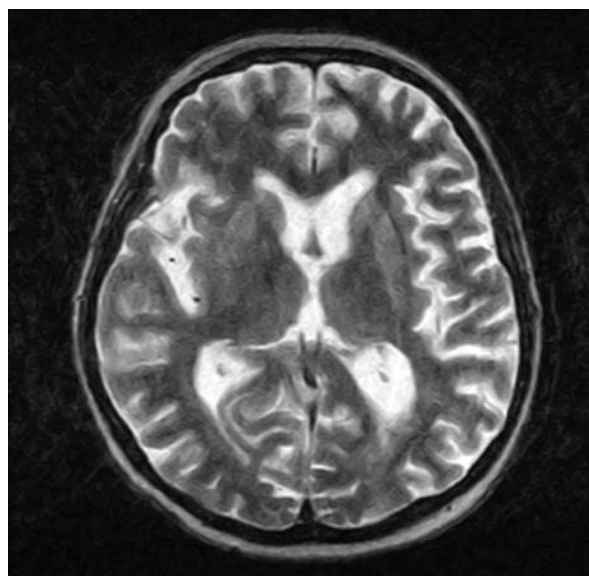
Tablica 1. Rezultati seroloških testova seruma naše bolesnice specifičnih za Creutzfeldt-Jakobovu bolest

Table 1. Serological test results characteristic of Creutzfeldt-Jakob disease in our patient

Pretraga / Test	Rezultat / Result	Vrijednost / Value	Jedinica / Unit	Metoda / Method	Referentne vrijednosti / Reference range
NSE	+	16,1	µg/L	EIA	0,0 – 15,5 µg/L
Tau-protein	+	>1200	pg/mL	EIA	80,0 – 149,8 pg/mL
S-100B protein	+	>4,25	µg/L	EIA	0,0 – 2,5 µg/L
14-3-3 protein	+			WB	

sije. Kontrolni MR mozga učinjen u našoj ustanovi 24. dana hospitalizacije pokazao je znakove difuzne kortikalne atrofije (Slika 3).

U nastavku, 25. dana hospitalizacije bolesnica je dogovorno premještena u Odjel za infektivne bolesti u sobu za izolaciju. U svakodnevnom radu s bolesnicom osoblje je koristilo jednokratnu zaštitnu odjeću, a sva metalna pomagala korištena u radu odbacivala su se zajedno s drugim infektivnim otpadom. Od lijekova, bolesnica je primala niskomolekularni heparin, sedative, analgetike i miorelaksanse. U narednom periodu učestale su epizode febriliteta za koje učinjenim dijagnostičkim testovima nisu nađeni uzroci. Višekratno kontrolirani osnovni laboratorijski nalazi, uključujući i upalne parametre, nisu pokazali značajnijih odstupanja od normalnih vrijednosti, a ponovljene hemokulture, urinokulture i druge mikrobiološke pretrage ostale su negativne. Usprkos tome, povremeno su empirijski ordinirani antimikrobni lijekovi zbog sumnje na nozokomijalnu infekciju. Epidemiološkom obradom pojava bolesti u prikazane bolesnice nije se mogla povezati niti s jednim do sada poznatim putem prijenosa. U ne-



Slika 3. Nalaz MR mozga naše bolesnice s Creutzfeldt-Jakobovom bolesti: difuzna kortikalna atrofija

Figure 3. Brain MRI in our patient with Creutzfeldt-Jakob disease: diffuse cortical atrophy

dostatku specifičnog liječenja, a uz primijenjene sve mjere simptomatskog liječenja i skrbi, bolesnica je umrla četiri i pol mjeseca od pojave prvih simptoma bolesti. Prema preporuci Službe za epidemiologiju Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo obdukcija tijela bolesnice nije provedena, pa je dijagnoza sporadičnog oblika CJB u naše bolesnice ostala nepotvrđena, iako prema kliničkom tijeku i nalazima vrlo vjerojatna.

Rasprava

Sva dosadašnja istraživanja prionskih bolesti i priona nisu u potpunosti isključila i mogućnost da je zapravo uzročnik bolesti virus. Već ranije elektronskom mikroskopskom sedimenta mozga otkrivene su čestice veličine 25–35 nm [22] koje bi mogle akomodirati genom 1–4 Kb što bi bilo dovoljno za kodiranje protektivnog nukleokapsida ili enzima potrebnog za replikaciju. To bi moglo biti suvislo objašnjenje – klasa tzv. *slow-virusa* – kao uzročnika transmisivnih spongiformnih encefalopatija i njegov prijenos na različite uzorke. Potvrda ove teorije bila bi vrlo važna za bržu dijagnozu, mogućnosti liječenja, ali i prevenciju bolesti [23]. U pokušajima izolacije infekcijskog agensa danas se koriste modeli staničnih kultura. Tako virusne ili prionske molekule mogu biti evaluirane na infektivnost, kao i posebna svojstva izoliranog soja [24].

Potencijalna visoka infektivnost uzročnog agensa zahtijeva i posebne mjere opreza u radu s osobama umrlim od CJB ili neke druge prionske bolesti, a neki autori ukazuju da bi se sve biopsije mozga radi demencije trebale uzeti u obzir kao mogući slučajevi CJB. Zbog toga bi se i obdukcija umrle osobe trebala ograničiti samo na mozak [25]. Kako je već ranije potvrđena CJB i smrt nekoliko patologa koji su se bavili obdukcijama osoba umrlih pod sumnjom na CJB [26], svakako je nužan posebno opremljen prostor za izvođenje obdukcije osoba umrlih pod sumnjom na prionsku bolest. Stoga je i u slučaju naše bolesnice preporučeno da se obdukcija ne provodi jer za sada u Hrvatskoj nema tako opremljene obdukcijske dvorane. Kako je u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu otvoren dijagnostički laboratorij specijaliziran za serološku dijagnostiku CJB, mišljenja smo da bi se u cilju postavljanja definitivne dijagnoze CJB ili neke druge prionske bolesti trebalo u istoj Klinici otvoriti specijaliziranu obdukcijsku dvoranu u kojoj bi se provodile obdukcije svih osoba umrlih pod sumnjom na prionsku bolest.

Zaključak

Prikazan je slučaj bolesnice kod koje smo postavili dijagnozu sporadičnog oblika CJB koja se prezentirala kratkim kliničkim tijekom u trajanju od četiri i pol mjeseca od pojave prvih simptoma bolesti do smrtnog ishoda. Psihijatrijskom, a potom i opsežnom neurološkom obra-

dom, isključena je do sada poznata neurološka bolest slične kliničke prezentacije. Progredirajuće psihičke smetnje bez adekvatnog odgovora na terapiju, uz pojavu neurološke simptomatologije, trebaju pobuditi sumnju na Creutzfeldt-Jakobovu bolest i prije pojave karakterističnog EEG nalaza. Serološki testovi mogu u vrlo ranoj fazi bolesti definirati dijagnozu i usmjeriti tijekom hospitalizacije. Važno je ubuduće češće pomišljati na CJB te ranije provoditi specifične dijagnostičke testove kako bi se otkrili i bolesnici s manje karakterističnom kliničkom slikom.

Literatura

- [1] Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216: 136–44.
- [2] Prusiner SB. Prions. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1998; 95: 13363–83.
- [3] Jung M, Lavtar P. Bovina spongiformna encefalopatija i mlijeko. *Infektol Glasn* 2008; 28: 153–6.
- [4] Levis V, Collins S, Hill AF, i sur. Novel prion protein insert mutation associated with proleonged neurodegenerative illness. *Neurology* 2003; 60: 1620–4.
- [5] Mead S, Webb TE, Campbell TA, i sur. Inherited prion disease with 5-OPRI: phenotype modification by repeat length and codon 129. *Neurology* 2007; 69: 730–8.
- [6] Warren JD, Schott JM, Fox NC, i sur. Brain biopsy in dementia. *Brain* 2005; 128: 2016–25.
- [7] Wilesmith JW, Wells GA, Cranwell MP, Ryan JB. Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological studies. *Vet Rec* 1988; 123: 638–44.
- [8] Will RG, Alperovitch A, Poser S, i sur. Descriptive epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in six European countries, 1993–1995. EU Collaborative Study Group for CJD. *Ann Neurol* 1998; 43: 763–7.
- [9] Brown P, Gibbs CJ Jr, Rodgers-Johnson P, i sur. Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 1994; 35: 513–29.
- [10] Zerr I, Poser S. Clinical diagnosis and differential diagnosis of CJD and vJCD. *APMIS* 2002; 110: 88–98.
- [11] Laplanche JL, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP, i sur. Molecular genetics of prion disease in France. French Research Group on Epidemiology of Human Spongiform Encephalopathies. *Neurology* 1994; 44: 2347–51.
- [12] Jimi T, Wakayama Y, Shibuya S, i sur. High levels of nervous system-specific proteins in cerebrospinal fluid in patient with early stage Creutzfeldt-Jacob disease. *Clin Chim Acta* 1992; 211: 37–46.
- [13] Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, i sur. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease. *Neurology* 2006; 67: 637–43.
- [14] Goldfarb LG, Brown P, Mitrova E, i sur. Creutzfeldt-Jacob disease associated with the PRNP codon 200Lys mutation: an analysis of 45 families. *Eur J Epidemiol* 1991; 7: 477–86.
- [15] Čorić L, Vargek-Solter V, Supanc V, i sur. Sporadic Creutzfeldt-Jacob disease in a patient with episodes of nonconvulsive status epilepticus: case report. *Acta Clin Croat* 2012; 51: 89–92.

- [16] SOFIA: An Assay Platform for Ultrasensitive Detection of PrPsc in Brain et Blood" SUNY. Downstate Medical Center. Retrieved 2011-08-19.
- [17] Zetterberg H, Blennow K. Elevated total tau/phospho-tau ratio in autopsy-proven Creutzfeldt-Jakob disease with negative 14-3-3 test results. *Neurol Sci* 2004; 25: 301-2.
- [18] Will RG, Ironside JW, Zeidler M, i sur. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921-5.
- [19] Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW. Pre-clinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004; 364: 527-9.
- [20] Van Everbroeck B, Dobbeleir I, De Waele M, De Deyn P, Martin JJ, Cras P. Differential diagnosis of 201 possible Creutzfeldt-Jacob disease patients. *J Neurol* 2004; 251: 298-304.
- [21] Špero M, Lazibat I. Creutzfeldt-Jakob disease: case report and review of the literature. *Acta Clin Croat* 2010; 49: 181-7.
- [22] Bignami A, Forno LS. Status spongiosus in Jakob-Creutzfeldt disease. Electron microscopic study of a cortical biopsy. *Brain* 1970; 93: 89-94.
- [23] Jung M. Spongiozna encefalopatija (1920. – 2010.). *Infektol Glasn* 2010; 30: 177-194.
- [24] Manuelidis L, Sklaviadis T, Manuelidis EE. Evidence suggesting that PrP is not the infectious agent in Creutzfeldt-Jakob disease. *EMBO J* 1987; 6: 341-7.
- [25] Yoshida H, Terada S, Ishizu K, i sur. An autopsy case of Creutzfeldt-Jakob disease with a V180I mutation of the PrP gene and Alzheimer-type pathology. *Neuropathology* 2010; 30: 159-64.
- [26] Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, Sobue G, Hashizume Y. Clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: accuracy based on analysis of autopsy-confirmed cases. *J Neurol Sci* 2009; 277: 119-23.