

Creutzfeldtova-Jakobova choroba v severnej časti stredného Slovenska: retrospektívna analýza súboru pacientov v rokoch 2006 až 2023

MUDr. Pavol Skáčík¹, prof. MUDr. Egon Kurča, PhD., FESO¹, doc. MUDr. Štefan Sivák, PhD.¹, RNDr. Dana Žáková, PhD.², MUDr. Alžbeta Janáková², MUDr. Marián Kyčina³, Mgr. Erika Hlavatá⁴, Mgr. Martina Danišková⁵

¹Neurologická klinika JLF UK a UNM, Martin

²Oddelenie priónových chorôb, SZU, Bratislava

³Neurologické oddelenie, Dolnooravská nemocnica s poliklinikou, Dolný Kubín

⁴Oddelenie epidemiológie, RÚVZ, Martin

⁵Oddelenie epidemiológie, RÚVZ, Dolný Kubín

Úvod: Creutzfeldtova-Jakobova choroba (CJD) je smrteľné rýchlo progredujúce neurodegeneratívne ochorenie patologicky charakterizované spongiformnou vakuolizáciou tkaniva mozgu. Slovenská republika predstavuje z celosvetového hľadiska krajinu s ojedinele vysokým výskytom CJD.

Materiál a metodika: V našej práci sme realizovali retrospektívnu analýzu súboru pacientov s CJD za časové obdobie takmer 18 rokov (2006 až 2023). Analyzovali sme demografické údaje, epidemiologickú anamnézu, klinický priebeh ochorenia a výsledky pomocných vyšetrení.

Výsledky: Po splnení vstupných kritérií sme definovali súbor 56 pacientov s definitívnou alebo pravdepodobnou diagnózou ochorenia. V 18 prípadoch išlo o pravdepodobnú formu ochorenia (bez histopatologickej konfirmácie, ale so 100,0% E200K pozitivitou). V našom súbore takmer úplne dominovala genetická forma CJD (96,4 % prípadov). Zvyšok predstavovala sporadická forma. Ochorenie sa vyskytovalo hlavne vo veku 50 až 70 rokov a ženy boli postihnuté častejšie ako muži. Klinický obraz sme rozdelili do štyroch fenotypov – cerebelárny, kognitívny, behaviorálny a atypický.

Záver: Štúdia potvrdzuje extrémne vysoký výskyt CJD v severnej časti stredného Slovenska. V prípadoch s definitívnou diagnózou (histopatologicky potvrdenou) presvedčivo dominuje genetická forma CJD. Sú prezentované aj ďalšie demografické, epidemiologické, klinické a paraklinické koreláty CJD.

Kľúčové slová: Creutzfeldtova-Jakobova choroba, humánne priónové ochorenia, syndróm rýchlo progredujúcej demencie, Slovenská republika.

Creutzfeldt-Jakob disease in the northern part of central Slovakia: a retrospective analysis of a patient cohort in the years 2006 to 2023

Introduction: Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a fatal, rapidly progressive neurodegenerative disease, pathologically characterized by spongiform vacuolation of brain tissue. From the global perspective, the Slovak Republic is a country with exceptionally high rates of CJD.

Material and methods: In the present study, we conducted a retrospective analysis of a cohort of CJD patients over a period of time of nearly 18 years (2006 to 2023). Demographic data, epidemiological history, clinical course of the disease, and results of auxiliary tests were analysed.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethics approval and consent to participate:

The authors attest that their study is in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. The authors also declare that their paper is in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Authors' contributions:

PS – 50 %; EK – 20 %; ŠS – 5 %; DŽ – 5 %; AJ – 5 %; MK – 5 %; EH – 5 %; MD – 5 %

Cit. zkr: *Neurol. praxi.* 2024;25(1):30-35

<https://doi.org/10.36290/neu.2024.006>

Článek přijat redakcí: 23. 10. 2023

Článek přijat k publikaci: 26. 1. 2024

prof. MUDr. Egon Kurča, Ph.D., FESO
kurca@unm.sk

Results: After meeting the inclusion criteria, we defined a cohort of 56 patients with a definitive or probable diagnosis of the disease. In 18 cases, there was the probable form of the disease (without histopathological confirmation, but with 100.0% positivity in E200K). Our cohort was almost completely predominated by the genetic form of CJD (96.4% of cases). The remainder was the sporadic form. The disease mostly occurred at the age of 50 to 70 years old, with females being affected more frequently than males. The clinical presentation was divided into four phenotypes: cerebellar, cognitive, behavioural, and atypical.

Conclusion: The study has confirmed extremely high rates of CJD in the northern part of central Slovakia. In cases with a definitive diagnosis (confirmed histopathologically), the genetic form of CJD predominates clearly. Additional demographic, epidemiological, clinical, and paraclinical correlates of CJD are also presented.

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, human prion diseases, rapidly progressive dementia syndrome, Slovak Republic.

Úvod

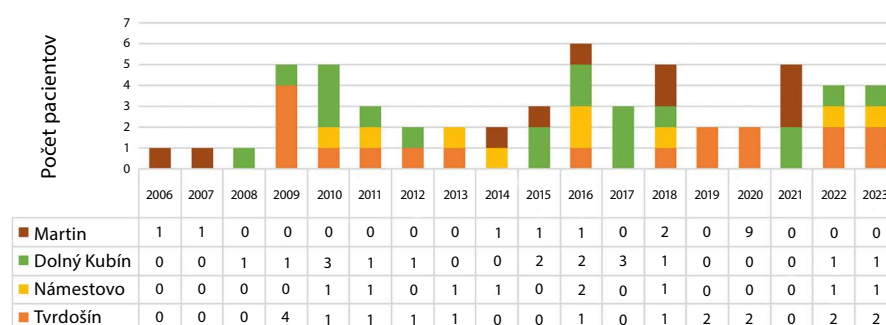
Creutzfeldtova-Jakobova choroba (CJD) je najčastejšie humánne priónové ochorenie. Ide o smrteľnú neurodegeneratívnu nozologickú jednotku charakterizovanú klinicky rýchlo progredujúcou demenciou s ďalšími pridruženými neurologickými a/alebo psychiatrickými príznakmi. Histopatologicky je pre CJD typický masívny úbytok neurónov s hromadením patologického priónového proteínu a spongiformnou vakuolizáciou, odiaľ pochádza aj pomenovanie spongiformná encefalopatia. Približne 85 % CJD sú sporadické prípady a 10 – 15 % sú genetické formy s možným familiárnym výskytom. Slovenská republika má niekoľkonásobne vyššiu incidencia CJD v porovnaní s celosvetovým priemerom (Mitrová et al., 1991).

Genetická forma, ktorá je na Slovensku dominantná, vzniká na podklade patogénnej mutácie génu *PRNP* (aktuálne je známych do 60 rôznych mutácií). Na Slovensku dominuje bodová mutácia E200K, pri ktorej nastáva výmena aminokyseliny glutamátu za lyzín. Penetrancia tejto mutácie v slovenskej populácii je približne 70 % (Lloyd et al., 2013; Gao et al., 2019).

Materiál a metodika

Uskutočnili sme retrospektívnu analýzu dát pacientov, ktorým bola v štyroch okresoch severného Slovenska (Tvrdosín, Námestovo, Dolný Kubín, Martin) stanovená definitívna alebo pravdepodobná diagnóza CJD podľa aktuálnych diagnostických kritérií (NCJDRSU, 2020). Údaje o pacientoch sme získali zo zdravotnej dokumentácie z nasledujúcich pracovísk: 1. Neurologická klinika JLF UK a UNM v Martine; 2. Neurologické oddelenie, Dolnooravská nemocnica s poliklinikou v Dolnom Kubíne; 3. Oddelenie priónových

Graf 1. Výskyt CJD v rokoch 2006 až 2023 v sledovaných okresoch severnej časti stredného Slovenska



chorôb, SZU v Bratislave; 4. Oddelenie epidemiológie RÚVZ v Dolnom Kubíne; 5. Oddelenie epidemiológie RÚVZ v Martine.

Výsledky

V časovom období rokov 2006 až 2023 (takmer 18 rokov) bola v okresoch Tvrdosín, Námestovo, Dolný Kubín a Martin stanovená diagnóza pravdepodobnej alebo definitívnej CJD v 56 prípadoch. V jednotlivých okresoch bol zaznamenaný nasledovný počet prípadov: Dolný Kubín (19), Tvrdosín (18), Martin (10) a Námestovo (9). Z toho bolo 33 žien a 23 mužov. Ženy boli postihnuté 1,43× častejšie ako muži. Priemerný vek v čase stanovenia diagnózy bol 61 rokov (SD ± 9,95 rokov). Najmladší pacient mal 37 rokov a najstarší 83 rokov.

Positívnu rodinnú anamnézu sme zistili celkovo v 18 prípadoch. Všetci títo pacienti mali mutáciu E200K a polymorfizmus na kodóne 129 bol v 16 prípadoch MM a v 2 prípadoch MV (definitívna CJD bola histopatologicky potvrdená v 9 prípadoch). V 12 prípadoch išlo o jedného príbuzného s pravdepodobnou alebo definitívnou formou. V 6 prípadoch sme zistili výskyt CJD u dvoch alebo viacerých členov rodiny.

Epidemiologická analýza 10 pacientov z okresu Martin ukázala, že pôvod alebo predkov z regiónu Oravy malo až 6 pacientov. Jedna pacientka má sestru s potvrdenou mutáciou

E200K a 129MM, ktorá bola v tom čase asymptomatická. Ďalšia pacientka má druhostupňového príbuzného (sesternicu) s CJD. Zvyšní 2 pacienti mali sporadickú formu ochorenia.

Definitívna forma CJD bola pitvou potvrdená v 38 prípadoch z celkového súboru 56 pacientov, z toho v 36 prípadoch (94,7%) to bola genetická forma CJD a v 2 prípadoch (5,3 %) sporadická forma (sporadická forma bola potvrdená iba v jednom zo štyroch okresov – v Martine). V 18 prípadoch sa pitva neuskutočnila. V tejto skupine pacienti spĺňali klinické kritériá pre pravdepodobnú diagnózu CJD. Mutácia E200K bola zistená vo všetkých 18 prípadoch (100,0 %). Z toho 4 pacienti mali polymorfizmus na kodóne 129 MV a 14 pacientov malo konfiguráciu MM. Z uvedeného vyplýva, že táto skupina pacientov mala genetickú formu ochorenia vo všetkých prípadoch.

Priemerné trvanie od vzniku prvých ťažkostí do neurologického vyšetrenia bolo 54,1 dní (od 5 do 270 dní). Priemerné trvanie CJD od jeho vzniku do úmrtia bolo 5,3 mesiacov (SD ± 3,35 mesiacov). Pacienti prežili v 5 prípadoch viac ako 11 mesiacov a 1 jeden pacient zomrel až 14 mesiacov od začiatku ochorenia.

Zastúpenie jednotlivých objektívnych neurologických príznakov a syndrómov pri vstupnom vyšetrení vidíme v Grafe 3. V štádiu úplne rozvinutého ochorenia bola prítomná

kombinácia ťažkého dementného syndrómu, pyramídového syndrómu (kvadraparéza/kvadruplégia) spolu s extrapyramídovým a cerebelárnym syndrómom. Myoklonus sa v úvode manifestoval u 6 pacientov a v ďalších 16 prípadoch sa vyskytol v priebehu choroby. Epileptické záchvaty sme zistili v 7 prípadoch z 56 pacientov.

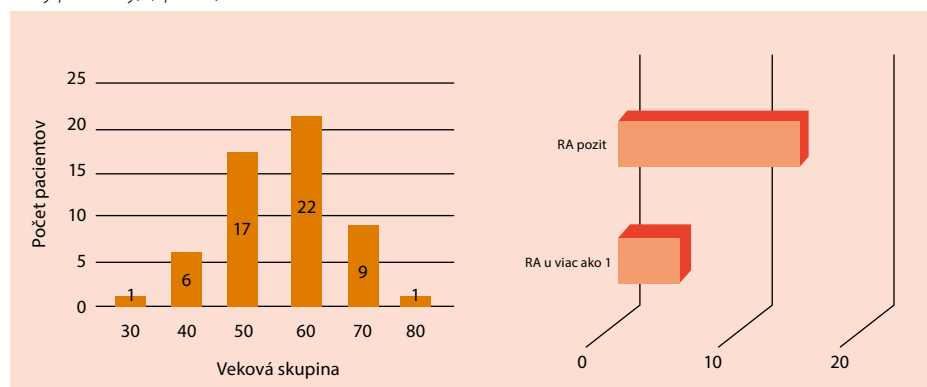
Podľa dominujúcich objektívnych klinických príznakov (resp. syndrémov) v rozvinutom štádiu ochorenia sme pacientov rozdelili do troch základných fenotypov: 1. cerebelárny (18 pacientov), 2. kognitívny (17 pacientov) a 3. behaviorálny (14 pacientov). Štvrtý fenotyp sme označili ako atypický (7 pacientov). Skupina pacientov s atypickým priebehom CJD sa vyznačovala najmä tým, že v 6 prípadoch vznikli príznaky náhle (tzv. stroke-like onset), a to 4x hemiparéza a 2x ataxia postoja a chôdze. V 1 prípade CJD začínala niekoľko týždňov trvajúcou izolovanou fokálnou dystóniou pravej hornej končatiny.

Výšetrenie likvoru ukázalo patologickú hodnotu proteínu 14-3-3 v 35 prípadoch (62,5 %). DNA analýza potvrdila mutáciu E200K v 54 prípadoch (96,4 %). Polymorfizmus na kodóne 129 bol v 45 prípadoch MM (80,0 %) a v 11 prípadoch MV (20,0 %). EEG vyšetrenie ukázalo špecifickú patológiu (trifázické výboje) v 45 prípadoch (80,3 %). MR vyšetrenie mozgu potvrdilo patologický nález v zmysle CJD u 21 pacientov z 24 vyšetrených (87,5 %). Malý počet MR vyšetrení bol podmienený nedostupnosťou MR prístroja v celom regióne Oravy.

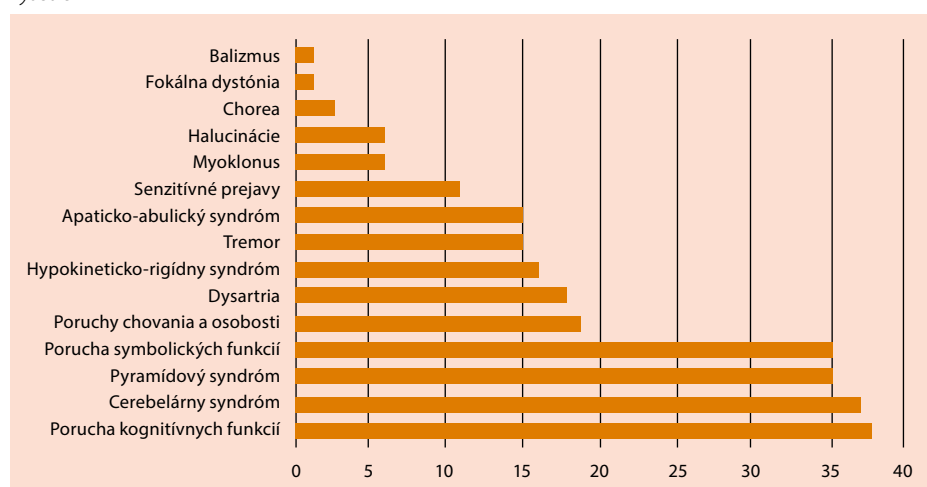
Diskusia

V našej práci sme sledovali výskyt CJD v časovom období takmer 18 rokov v severnej časti stredného Slovenska. Podarilo sa nám identifikovať 56 pacientov s touto diagnózou. Definitívna diagnóza CJD bola pitvou (histopatologicky) potvrdená v 38 prípadoch (z toho v 94,7 % išlo o genetickú formu). Potvrdzuje sa tým skutočnosť, že Slovensko sa celosvetovo zaraďuje ku krajinám s najvyšším výskytom genetickej CJD (Mitrová et Belay, 2002). Zvyšných 18 pacientov spĺňalo diagnostické kritériá pre pravdepodobnú CJD (bez histopatologickej konfirmácie) rovnako s absolútnou dominanciou genetickej

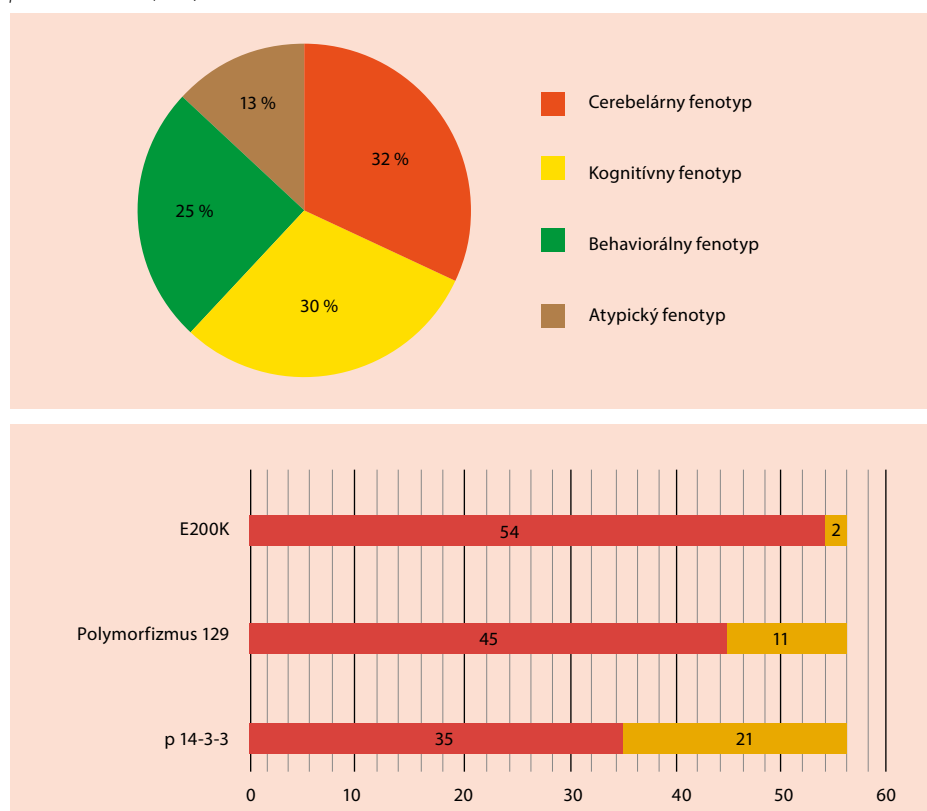
Graf 2. Zastúpenie CJD podľa vekovej skupiny (vľavo). Zastúpenie CJD s pozitívnou rodinnou anamnézou (RA) a zastúpenie v prípadoch výskytu CJD u najmenej 2 členov rodiny (prvostupňový alebo druhostupňový príbuzný) (vpravo)

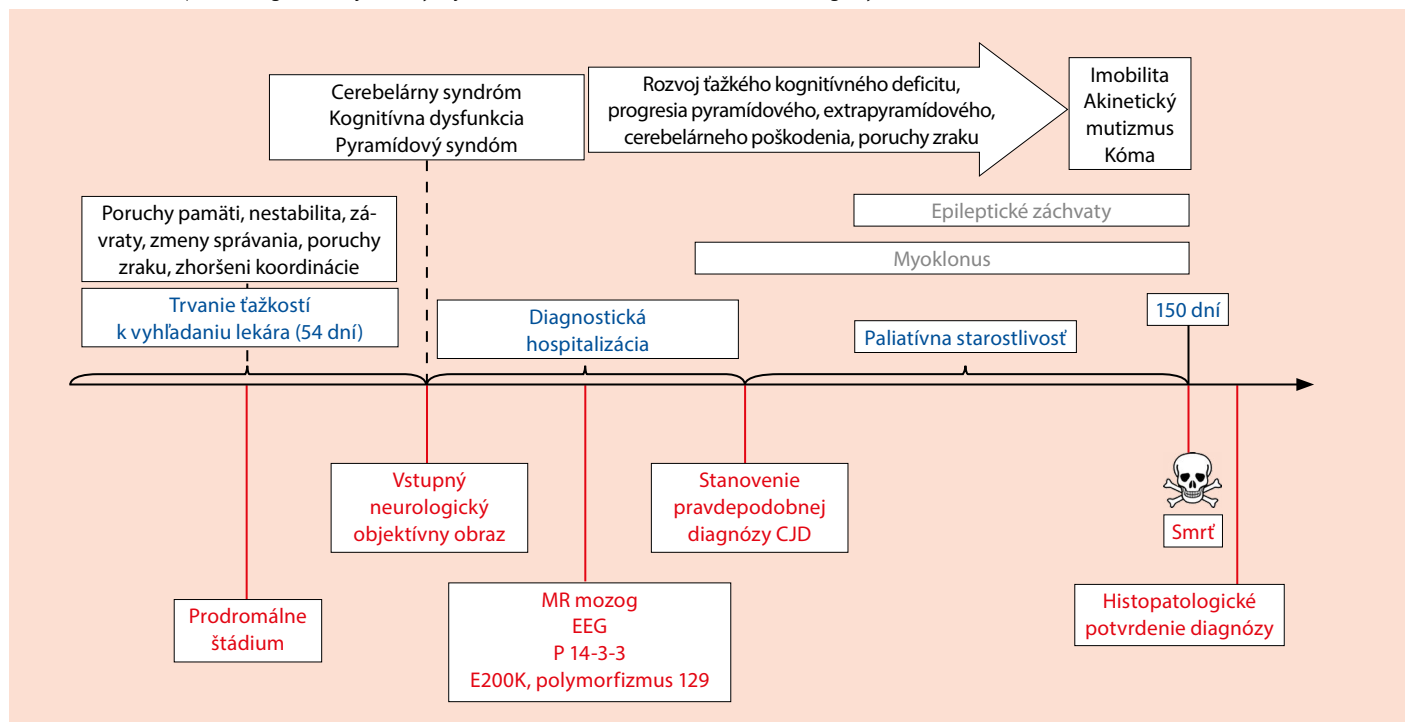


Graf 3. Zastúpenie objektívnych klinických príznakov (alebo syndrémov) pri vstupnom neurologickom vyšetrení



Graf 4. Zastúpenie jednotlivých klinických fenotypov CJD (hora). Výsledky DNA analýzy a vyšetrenia proteínu 14-3-3 (dole)



Obr. 1. Časová os priebehu genetickej CJD. Vývoj klinického obrazu (horná časť) a neurologický manažment (dolná časť)

formy (mutácia E200K potvrdená v 18 prípadoch – 100,0 %).

Obyvateľstvo SR má zvýšené špecifické riziko CJD (patogénna mutácia E200K), ako aj nešpecifické riziko CJD (polymorfizmus M129V). Z geografického aspektu ide o teritoriálne nerovnomernú distribúciu zvýšeného rizika so známym „clusterom“ v severnej časti stredného Slovenska (dominantne región Oravy). V práci (Kosorínová et al., 2021) analyzovali celorepublikový genetický súbor 2 915 novorodencov. Výsledky ukázali 13 nositeľov E200K (9 z regiónu Orava) a rozloženie polymorfizmu M129V bolo nasledovné (MM 48 %, MV 44 % a VV 8 %). Pri predpokladanej penetrancii mutácie E200K až 70 % môže byť v budúcnosti symptomatických 9 jedincov (sú údaje o vzostupe penetrancie v závislosti od veku). Uvedené informácie majú význam v genetickom poradenstve alebo pri možnom budúcom objave preventívneho terapeutického zásahu.

Incidencia CJD v severnej časti stredného Slovenska bola 12,7/1 000 000/rok. V regióne Oravy je to až 16,6/1 000 000/rok, pričom globálna incidencia ochorenia sa pohybuje v priemere medzi 1,0 – 2,0/1 000 000/rok (Uttley et al., 2020). Pomerne vysoký výskyt CJD v okrese Martin (región Turiec) – incidencia 6,1/1 000 000/rok – je možné dať do vzťahu aj s geografickou blízkosťou regiónu Orava. Až 7 pacientov s genetickou formou malo po-

zitívnu rodinnú alebo migračnú anamnézu (v zmysle priameho prepojenia s Oravou). Zo zvyšných 3 pacientov mali 2 sporadickú formu CJD a 1 genetickú formu CJD. Analýza výskytu CJD na východnom Slovensku v rokoch 2004 – 2016 ukázala 29 prípadov (z toho 78,0 % genetickej CJD s mutáciou E200K a až v 38,0 % s rodinným výskytom) (Feketeová et al., 2018). Trend rastu výskytu genetickej formy CJD s mutáciou E200K je pozorovaný v SR dlhodo- bo. V roku 1990 bola incidencia 0,75/1 000 000 a v roku 2018 už 2,75/1 000 000 obyvateľov (Kosorínová et al., 2021).

Nárast výskytu CJD je opísaný aj celosvetovo. Evidentná je závislosť od starnutia populácie (uvádza sa vzostup populácie staršej ako 60 rokov o 34 % do roku 2030), ale zásadný význam má aj zlepšenie diagnostiky CJD (povedomie odbornej, ale aj laickej verejnosti o ochorení, ako aj dostupnosť sofistikovaných diagnostických metód) (Nishimura et al., 2020). Regionálne zvýšenie výskytu CJD môže byť charakteristické pre tzv. izolovane žijúce populácie (s možnosťou „inbreeding“ a „genetic shift“) (Maďar et al., 2003). Medzi možné exogénne rizikové faktory vzniku CJD v našich podmienkach bola zaradená napr. aj nadmerná expozícia vybraným kovom, resp. vzostup tzv. nerovnováhy alebo indexu Mn/Cu. Vyšetrenie obsahu Mn a Cu v mozgu zomretých osôb s CJD ukázalo významný vzostup Mn

a normálnu koncentráciu Cu, teda nárast číselnej hodnoty indexu Mn/Cu (Slivarichová et al., 2011).

Väčšina geneticky podmienených foriem CJD vzniká na podklade bodových mutácií a sú autozómovo dominantne dedičné. Najčastejšou genetickou mutáciou (haplotypom) v SR je mutácia E200K s polymorfizmom na kodóne 129MM. Táto genetická CJD je klinicky takmer neodlíšiteľná od fenotypov sporadickej formy CJD (Goldfarb et al., 1990; Kovacs et al., 2011; Lloyd, Mead et Collinge, 2013). Mutácia E200K (výmena glutamátu za lyzín) predstavuje najčastejšiu mutáciu v Európe, zatiaľ čo napríklad v Ázii sú častejšie mutácie D178N a T188K (Gao et al., 2019). Celkovo sú opísané tri haplotypy mutácie E200K. Ide o stredomorský (pôvod z regiónu dnešného Španielska – rozšírený pri masívnej migrácii sefardských Židov v závere 15. storočia), západoeurópsky a východoeurópsky, ktorý dominuje na Slovensku (pôvod z Rumunska a Ruska počas migrácie obyvateľstva v 13. až 16. storočí). Východoeurópsky haplotyp charakteristický pre slovenskú populáciu bol opísaný aj v jednej poľskej rodine (Lee et al., 1999). V našom súbore pacientov bol polymorfizmus 129MM v 45 prípadoch (80,0 %) a v 11 prípadoch bol MV (20,0 %). Mutácia E200K bola pozitívna u 54 pacientov z 56 – 96,4 %. V 2 prípadoch bola mutácia E200K negatívna (polymorfizmus kodónu 129 bol MM) a bola potvrdená sporadická forma CJD.

Klinický obraz CJD je charakterizovaný rýchlo progredujúcou deterioráciou kognitívnych funkcií s postupným rozvojom ťažkého dementného syndrómu a 100% mortalitou (Manix et al., 2015). Stanovenie diagnózy CJD podlieha presne definovaným kritériám (NCJDRSU, 2020). V našom súbore boli pacienti vyšetrení neurológom v priemere 54,1 dní (SD $\pm$ 13,8 dní) od vzniku prvých príznakov. Priemerné trvanie ochorenia od prvých príznakov do exitus letalis bolo 5,3 mesiacov (SD $\pm$ 3,4 mesiaca). V ojedinelých prípadoch môže ochorenie trvať dlhšie – v našom súbore bol jeden pacient, ktorý prežil 14 mesiacov od vzniku ťažkostí a ktorý spĺňal diagnostické kritériá pre možnú CJD. Následne bola histopatologicky potvrdená genetická forma s haplotypom E200K a 129MM. V práci Browna a kolektívu (Brown et al., 1984) bolo až 10 % pacientov s prežívaním viac ako 2 roky (familiárny výskyt CJD, mladší pacienti). Genetická forma CJD (haplotyp E200K a 129M) je spájaná s prežívaním od 1 mesiaca do 111 mesiacov (9 rokov) v izraelskej populácii (Ladogana et Kovacs, 2018).

Na základe prevládajúceho objektívneho neurologického poškodenia sme definovali štyri klinické obrazy: behaviorálny fenotyp, kognitívny fenotyp, cerebelárny fenotyp a atypický fenotyp. Pochopiteľne stanovenie diagnózy pri vstupnom neurologickom vyšetrení je takmer nemožné – polymorfne subjektívne ťažkosti a rôzne vyjadrený objektívny nález neumožňujú rýchlu a presnú diagnostickú úvahu. Avšak extrémne rýchly vývoj a progresia stavu v horizonte týždňov až niekoľko málo mesiacov nás dovedie k diferenciálnej diagnostike syndrómu rýchlo sa rozvíjajúcej demencie. Tento proces je neodkladný (potreba vylúčiť reverzibilné a terapeuticky

ovplyvniteľné stavy) a CJD predstavuje jednu z hlavných možných diagnóz. Nasleduje akinetický mutizmus, kvadruparéza s pripútaním na lôžko a vznik kvantitatívnej poruchy vedomia. S jej prehľbovaním pomerne rýchlo dochádza k úmrtiu na základe centrálného zlyhania vitálnych funkcií (alebo v dôsledku komplikácií základného ochorenia) (Bregman et al., 2023).

Pozornosť si zaslúži skupina pacientov, u ktorých primárna prezentácia ochorenia a/alebo jeho ďalší vývoj v určitom období nie je pre CJD charakteristický (Drobný et al., 1991). V našom súbore to bolo 14,0 % prípadov. V prvom rade sú to pacienti s náhle vzniknutým ložiskovým neurologickým deficitom, ktorý nastoľuje podozrenie na akútnu vaskulárnu príčinu. Hemiparézu ako úvodný príznak CJD sme zaznamenali v 4 prípadoch (Damato et al., 2014; Bae et al., 2021). K ďalším opísaným ložiskovým príznakom podozrivým z cievnej etiológie patrí izolovaná fatická porucha alebo centrálna lézia nervus facialis (Oliveira et Dias et Brás Marques, 2021). Rovnako môže ísť o akútne vzniknutú ataxiu postoja a chôdze s paleocerebelárnym syndrómom, pri ktorej myslíme na CMP vo vertebrobazilárnom povodí (Xu et Zhao, 2020; Barnwal et al., 2022). Príkladom je pacientka z nášho súboru, ktorá bola prijatá pre akútny paleocerebelárny syndróm. MR mozgu ukázalo nález suspektný z opakovaného (kardio)embolizmu, ale DWI vážene bolo bez známk hyperakútnej cievnej lézie. Kardioskriking odhalil intermitentnú fibriláciu predsiení. Rýchly nástup a rozvoj demencie s extrapyramídovým a pyramídovým syndrómom a kvadrupoškodením nás naviedol zvažovať CJD. Nakoniec bola stanovená definitívna diagnóza genetickej formy

CJD. Ďalej sú publikované aj kazuistiky náhle vzniknutých amnestických syndrómov, pri ktorých je v širšej diferenciálnej diagnostike taktiež CJD (Vakilian et Fekri et Farahmand, 2019). Epileptické záchvaty predstavujú extrémne zriedkavú primárnu manifestáciu CJD. V neskoršom priebehu ochorenia je ich výskyt častý, obyčajne pod obrazom generalizovaných epileptických záchvatov (Katsikaki et al., 2021). Jeden pacient z nášho súboru bol prijatý pre prvý generalizovaný epileptický záchvat. Nasledoval rýchly rozvoj demencie a exitus letalis. Post mortem bola stanovená diagnóza CJD. V priebehu CJD sa epileptické záchvaty vyskytli v našom súbore v 12,5 % prípadov. Poškodenie extrapyramídového systému je rovnako pri CJD veľmi časté, obyčajne pod obrazom myoklonu, tremoru alebo choreatických hyperkinéz (Gurram et al., 2023). Zaujímavý je prípad našej pacientky s úvodnou diagnózou izolovanej fokálnej dystónie pravej hornej končatiny. V priebehu dvoch mesiacov stav pokročil do ťažkej demencie s paleocerebelárnym syndrómom a o ďalší mesiac pacientka zomiera.

Záver

CJD predstavuje najčastejšie smrteľné humánne priónové ochorenie. V severnej časti stredného Slovenska má extrémne vysokú incidenciu s takmer úplnou dominanciou genetickej formy CJD v histopatologických vzorkách pacientov s týmto ochorením. Klinický obraz a vývoj je prakticky neodlíšiteľný od sporadických foriem CJD a manifestuje v úvodných, ale aj pokročilejších štádiách zaujímavú a nezanedbateľnú variabilitu.

LITERATÚRA

1. Bae MJ, Kang IH, Hur YR, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Syndrome Misdiagnosed as Recurrent Stroke: A Case Report. *Ann Geriatr Med Res.* 2021;25(2):133-136. doi: 10.4235/agmr.21.0030.
2. Barnwal S, Jha G, Sola SC, et al. Creutzfeldt-Jakob Disease: A Case Report and Literature Review for Understanding the Big Picture. *Cureus.* 2022;14(11):e31303. doi: 10.7759/cureus.31303.
3. Bregman N, Shiner T, Kavé G, et al. The natural history study of preclinical genetic Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD): a prospective longitudinal study protocol. *BMC Neurol.* 2023;23(1):229. doi: 10.1186/s12883-023-03193-8.
4. Brown P, Rodgers-Johnson P, Cathala F, et al. Creutzfeldt-Jakob disease of long duration: clinicopathological characteristics, transmissibility, and differential diagnosis. *Ann*

- Neurol.* 1984;16(3):295-304. doi: 10.1002/ana.410160305.
5. Damato V, Cuccagna C, Costantini EM, et al. Creutzfeldt-Jakob disease manifesting as stroke mimic in a 78-year-old patient: pitfalls and tips in the diagnosis. *J Neurol Sci.* 2014;346(1-2):343-4. doi: 10.1016/j.jns.2014. 08. 026.
6. Drobný M, Krajnak V, Svalekova A, et al. Creutzfeldt-Jakob disease – clinical picture analysis. *Eur J Epidemiol.* 1991;7(5):511-6. doi: 10.1007/BF00143131.
7. Feketeová E, Jarčuškova D, Janáková A, et al. Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Eastern Slovakia from 2004 to 2016. *Cent Eur J Public Health.* 2018;26(Suppl):S37-S41. doi: 10.21101/cejph.a5277.
8. Gao LP, Shi Q, Xiao K, et al. The genetic Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation: analysis of clinical, genetic and laboratory features of 30 Chinese patients. *Neurol.* 1984;16(3):295-304. doi: 10.1002/ana.410160305.

- Sci Rep.* 2019;9(1):1836. doi: 10.1038/s41598-019-38520-y.
9. Goldfarb LG, Mitrová E, Brown P, et al. Mutation in codon 200 of scrapie amyloid protein gene in two clusters of Creutzfeldt-Jakob disease in Slovakia. *Lancet.* 1990;336(8713):514-5. doi: 10.1016/0140-6736(90)92073-q.
10. Gurram S, Holla VV, Sharma P, et al. Spectrum and Pattern of Movement Disorders in Patients with Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY).* 2023;3(13):14. doi: 10.5334/tohm.753.
11. Katsikaki G, Dagklis IE, Angelopoulos P, et al. Atypical and early symptoms of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: case series and review of the literature. *Int J Neurosci.* 2021;131(9):927-938. doi: 10.1080/00207454.2020.1759594.
12. Kosorinova D, Belay G, Zakova D, et al. Genetic Risk Factors of Creutzfeldt-Jakob Disease in the Population

- of Newborns in Slovakia. *Pathogens*. 2021;10(4):435. doi: 10.3390/pathogens10040435.
13. Kovacs GG, Seguin J, Quadrio I, et al. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease associated with the E200K mutation: characterization of a complex proteinopathy. *Acta Neuropathol*. 2011;121(1):39-57. doi: 10.1007/s00401-010-0713-y.
 14. Ladogana A, Kovacs GG. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol*. 2018; 153: 219-242. doi: 10.1016/B978-0-444-63945-5.00013-1.
 15. Lee HS, Sambuughin N, Cervenakova L, et al. Ancestral origins and worldwide distribution of the PRNP 200 K mutation causing familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Hum Genet*. 1999;64(4):1063-70. doi: 10.1086/302340.
 16. Lloyd SE, Mead S, Collinge J, et al. Genetics of prion diseases. *Curr Opin Genet Dev*. 2013;23(3):345-51. doi: 10.1016/j.gde.2013. 02. 012.
 17. Mad'ar R, Maslenová D, Ranostajová K, et al. Analysis of unusual accumulation of Creutzfeldt-Jakob disease cases in Orava and Liptov regions (northern Slovak focus) 1983-2000. *Cent Eur J Public Health*. 2003;11(1):19-22.
 18. Manix M, Kalakoti P, Henry M, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy. *Neurosurg Focus*. 2015;39(5):E2. doi: 10.3171/2015. 8. FOCUS15328.
 19. Mitrova E, Belay G. Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation in Slovakia: characterization and development. *Acta Virol*. 2002;46(1):31-9.
 20. Mitrova E, Brown P, Hroncova D, et al. Focal Accumulation of Creutzfeldt-Jakob Disease in Slovakia: retrospective investigation of a new rural familial cluster. *Eur J Epidemiol*. 1991;7(5):487-489. doi: 10.1007/BF00143126.
 21. National Creutzfeldt-Jakob Disease Research & Surveillance Unit (NCJDRSU). [cit. 27 April, 2020]. Available online: https://www.cjd.ed.ac.uk/sites/default/files/criteria_0.pdf.
 22. Nishimura Y, Harada K, Koyama T, et al. A nationwide trend analysis in the incidence and mortality of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan between 2005 and 2014. *Sci Rep*. 2020;10(1):15509. doi: 10.1038/s41598-020-72519-0.
 23. Oliveira R, Dias M, Brás Marques I. Doença de Creutzfeldt-Jakob: Apresentação Atípica de uma Doença Muito Rara [Creutzfeldt-Jakob Disease: Atypical Presentation of a Very Rare Disease]. *Acta Med Port*. 2021;34(9):619-623. doi: 10.20344/amp.13117.
 24. Slivarichová D, Mitrová E, Ursínyová M, et al. Geographic accumulation of Creutzfeldt-Jakob disease in Slovakia – environmental metal imbalance as a possible cofactor. *Cent Eur J Public Health*. 2011;19(3):158-64. doi: 10.21101/cejph.a3667.
 25. Uttley L, Carroll C, Wong R, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(1):e2-e10. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30615-2.
 26. Vakilian A, Fekri M, Farahmand H. Creutzfeldt-Jakob Disease Presenting with Dementia and Mimic a Stroke During One Year: Case Report and Review of Literatures. *Galen Med J*. 2019;1;8:e1357. doi: 10.31661/gmj.v8i0.1357.
 27. Xu Z, Zhao Y. A Creutzfeldt-Jakob disease case misdiagnosed with acute cerebral infarction and review of the literature. *Clin Case Rep*. 2020;19;8(12):3311-3315. doi: 10.1002/ccr3.3388.