

CREUTZFELDT-JAKOBOVA BOLEZEN

Nuška Čakš Jager

Mateja Blaško

NAMEN DOKUMENTA

Dokument je namenjen epidemiologom ter drugim zdravstvenim delavcem, ki so vključeni v sistem spremljanja prionskih bolezni na področju nevrologije, psihiatrije, patologije, transfuziologije, infekcijskih bolezni in interdisciplinarno vključenim strokovnjakom s področja veterinarske medicine.

Dokument je javno dostopen na spletni strani NIJZ:

<http://www.nijz.si/sl/podrocja-dela/nalezljive-bolezni/nalezljive-bolezni-od-a-do-z-nalezljive-bolezni-po-skupinah>

KAZALO VSEBINE

1	NAMEN	4
2	UVOD	4
2.1	Povzročitelj	4
2.2	Inkubacija.....	4
2.3	Obdobje kužnosti – ni znano.....	5
2.4	Dovzetnost – ni podatkov	5
2.5	Epidemiološka situacija.....	5
2.6	Klinični znaki	5
2.7	Način prenosa	5
2.8	Potrditev diagnoze	6
2.9	Zdravljenje	6
3	ALGORITEM	7
3.1	Obravnavna primera	7
4	UKREPI ZA PREPREČEVANJE IN OBVLADOVANJE	8
4.1	Pravne podlage in prijava	8
4.2	Strokovna skupina za spremljanje CJB.....	8
4.3	Centralna koordinacija za področje nevrologije in psihiatrije.....	9
4.4	Definicija – opredelitev za poročanje	9
4.5	Splošni preventivni ukrepi	11
4.6	Specifični preventivni ukrepi.....	11
4.6.1	Ukrepi za zagotovitev varnosti hrane	11
4.6.2	Ukrepi za zagotovitev varnosti zdravil.....	11
4.6.3	Ukrepi za zagotovitev varnosti krvi	11
4.6.4	Ukrepi za zagotovitev varnosti invazivnih posegov in postopkov	12
4.6.5	Obravnavanje po smrti	13
4.6.6	Donorstvo.....	13
5	LITERATURA	14
6	PRILOGE	15
	Priloga 1 Primerjava sporadične in variantne oblike Creutzfeldt-Jakobove bolezni	15
	Priloga 2 Diagnostična merila Creutzfeldt-Jakobove bolezni (CJB) in drugih humanih prenosljivih spongiformnih encefalopatij (TSE)	17
	Priloga 3 Obrazec za 14-3-3 diagnostično preiskavo	19
	Priloga 4 Prijava bolnika pri katerem poteka diagnostika prionske bolezni	21
	Priloga 5 Epidemiološka anketa	22
	Priloga 6 Nevrološka anketa (A81.0) (10).....	24
	Priloga 7 Prijava ovrženega suma na prionsko bolezen (MKB-10 A 81.0) (10).....	27

1 NAMEN

Algoritem je zaporedje navodil, ki omogočajo poenoteno delovanje v primeru pojava nalezljive bolezni oziroma dogodka, ki pomeni tveganje za javno zdravje.

2 UVOD

Creutzfeldt-Jakobova bolezen (CJB) je najpogostnejša prionska bolezen oziroma prenosljiva spongiformna encefalopatija (TSE) pri človeku. Znane so štiri oblike CJB: sporadična, iatrogena, genetska in variantna oblika. Sporadična CJB je najpogostejša oblika CJB, ki se pri nas in v svetu pojavlja z incidenco 1 do 2 primera na milijon prebivalcev na leto. Delež sCJB je 80 % vseh primerov CJB. Vzroki za nastanek sporadične CJB niso znani, v nasprotju z variantno obliko CJB, za katero obstajajo posredni dokazi, da jo povzroči zaužitje mesa živali, obbolele za bovino spongiformno encefalopatijo (BSE).

Med redkejšimi oblikami prionskih bolezni poznamo še Gerstmann-Sträussler-Scheinkerjev sindrom (GSS) in smrtna družinska nespečnost (FFI – Fatal familial insomnia) ter Kuru.

Za javno zdravje je velikega pomena, da se prepozna in zabeleži vse primere CJB in vCJB, četudi je verjetnost velike epidemije, ki je v začetku vzbujala strah, nekoliko manjša. Obstaja namreč tveganje za iatrogeni prenos bolezni s humanimi organi, tkivi, krvjo in krvnimi proizvodi, zdravili ter kozmetičnimi pripravki izdelanimi iz humanih in bovinih materialov. Prav tako je omembe vredno tveganje za prenos povzročitelja BSE na človeka s hrano izdelano iz živali, ki so bile hranjene s kostno moko in drugimi izdelki govejega izvora. Slednje je bilo pred uvedbo veterinarskih ukrepov do 1. januarja 2001 realno, čeprav majhno.

2.1 Povzročitelj

Prionske bolezni so redke nevrodegenerativne bolezni, ki nastanejo zaradi kopičenja prionov v osrednjem živčevju. Prion je opredeljen kot 'beljakovinski kužni delec brez nukleinske kisline'. Pri prionu gre natančneje za konformacijsko spremenjeno prionsko beljakovino ali PrP^{Sc}, ki je delno odporna proti proteolizi, nagnjena h polimerizaciji in odlaganju v možganih. PrP^{Sc} lahko nastane v možganih zaradi napake v genu za prionsko beljakovino (PRNP), ki se nahaja na kromosomu 20 ali zaradi domnevno spontane posttranslacijske spremembe v konformaciji normalne celične prionske beljakovine (PrP^C), ki se nahaja na celični membrani nevronov. Slednja pri vnosu PrP^{Sc} v možgane (iatrogeno ali pri poskusih na živali) vpliva na PrP^C tako, da spremeni konformacijsko obliko, se polimerizira, odlaga in povzroči bolezen.

2.2 Inkubacija

Inkubacija je neznano dolga pri vCJB, pri iatrogeni obliki CJB pa 1 do 30 let, dolžina je odvisna od poti vnosa povzročitelja v telo.

2.3 Obdobje kužnosti – ni znano

2.4 Dovzetnost – ni podatkov

2.5 Epidemiološka situacija

Creutzfeldt-Jakobova bolezen je daleč najpogostnejša človeška prenosljiva spongiformna encefalopatija (TSE), ki se pri nas in v svetu pojavlja z incidenco 1 do 2 primera na milijon prebivalcev na leto. Delež sCJB je 80 % vseh primerov CJB. Druga najpogostnejša oblika je dCJB (do 15 % vseh primerov CJB) in se največ pojavlja na Slovaškem in pri Judih, rojenih v Libanonu.

V Sloveniji primera vCJB pri ljudeh do sedaj še nismo zaznali in dokazali. Največ primerov vCJD v svetu beleži Velika Britanija, ki je bila BSE prionom izpostavljena predvsem med leti 1980 in 1990. Med leti 1995 in 2014 je bilo tako v Veliki Britaniji potrjenih 177 primerov vCJB, v Franciji 27 primerov, 5 v Španiji, po 4 na Irskem in v ZDA, na Nizozemskem trije primeri, v Italiji, Kanadi in na Portugalskem po 2 primera ter po en potrjen primer vCJB na Taiwanu, Japonskem in v Saudski Arabiji. Tudi iatrogene oblike CJB v Sloveniji še nismo dokazali. V svetu so prvi primer iatrogene oblike CJB zaznali leta 1974, po presaditvi roženice iz umrlega, ki je imel CJB. Zbrani podatki do leta 2012 v svetu kažejo, da je bilo zaznanih 469 primerov iatrogenih oblik CJB, največ na Japonskem (142) in v Franciji (133), vzrok pa so bile v večini primerov presaditve dure ali zdravljenje z rastnim hormonom, oboje pridobljeno iz umrlih, ki so imeli CJB.

2.6 Klinični znaki

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. Pri vCJB je v ospredju napredujoča psihiatrična simptomatika, vključno z znaki depresije, halucinacij, osebnostna spremenjenost in čustvena nestabilnost, katerim se pridružijo vztrajna bolečina obraza ali udov, disestezijske in ataksije. Demenca in mioklonus nastopita pozneje. 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 na beljakovine 14-3-3) ključnega pomena pri diagnostiki. Poznamo več kliničnih oblik sCJB, ki se razlikujejo po območjih največje prizadetosti možganov in posledično po simptomih in znakih.

Priloga 1 Primerjava sporadične in variantne oblike Creutzfeldt-Jakobove bolezni

2.7 Način prenosa

- 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 krv.

Velik problem pomeni izredna povzročiteljeva odpornost proti običajnim postopkom razkuževanja in sterilizacije.

2.8 Potrditev diagnoze

Določanje beljakovine 14-3-3 v likvorju opravi laboratorij v tujini.

Zanesljiva diagnostika Creutzfeldt-Jakobove bolezni temelji na dokazu prionov v možganih po bolnikovi smrti. Obdukcija mora biti opravljena na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani.

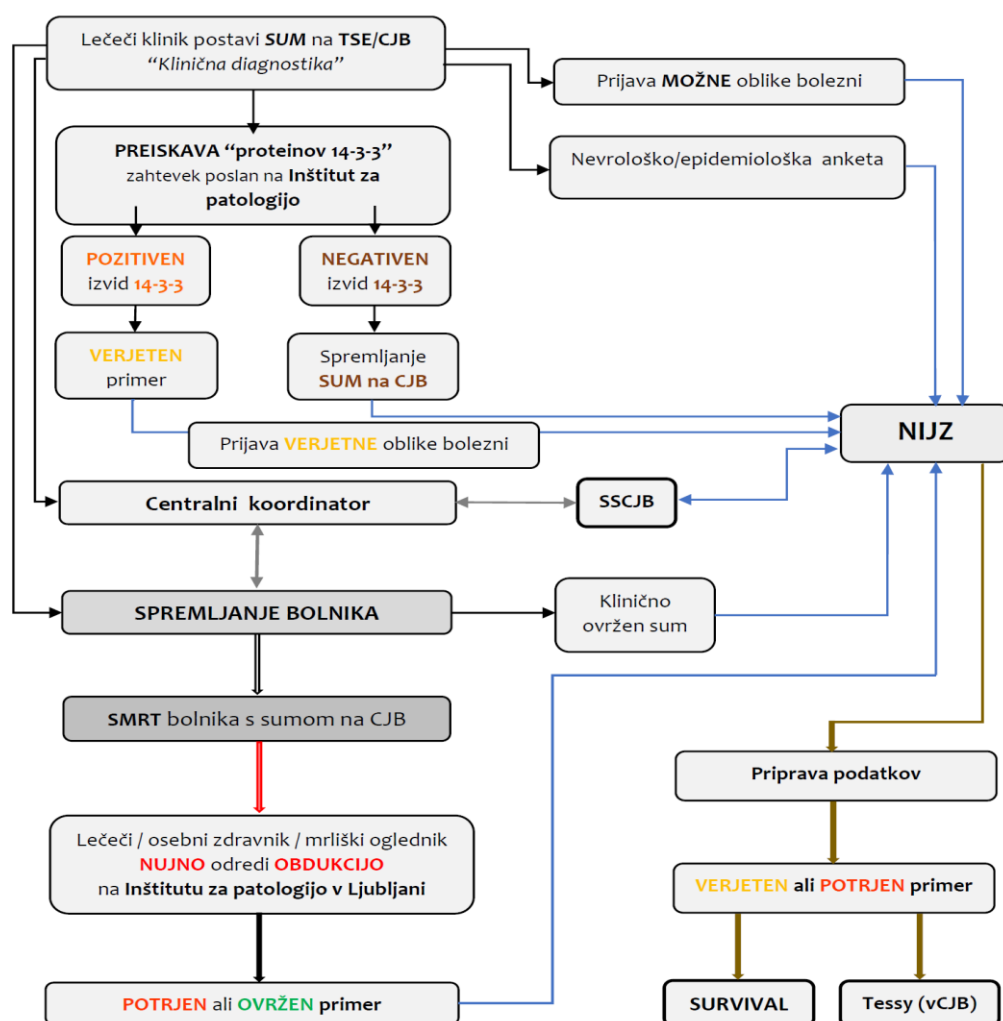
Priloga 2 Diagnostična merila Creutzfeldt-Jakobove bolezni (CJB) in drugih humanih prenosljivih spongiformnih encefalopatij (TSE).

2.9 Zdravljenje

Vse njene oblike so neozdravljive. Zdravljenje je le simptomatično.

3 ALGORITEM

3.1 Obravnava primera



Postopek prijavljanja in spremljanje CJB, kot konsenz strokovne skupine za CJB, opredeljuje zdravnikove naloge ob stiku z bolnikom s sumom na prionsko bolezen.

Ob postavitvi suma na CJB lečeči zdravnik:

- izpelje ustrezno diagnostiko v sodelovanju z nevrologom SSCJB;
- pridobi vzorce krvi, CSF in seča in jih s predpisanim spremnim obrazcem) naslovi na Inštitut za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani, Oddelek za molekularno genetiko. Likvor za določanje beljakovine 14-3-3 opravi laboratorij v tujini;
- po opredelitvi suma na možno ali verjetno CJB, lečeči zdravnik izpolni nevrološko in epidemiološko anketo ter natančno izpolni Obrazec za prijavo bolnika in ga pošlje na naslov: Center za nalezljive bolezni, NIJZ, Zaloška 29, 1000 Ljubljana, s pripisom ZAUPNO;
- NIJZ, kot koordinator, obvešča člane strokovne skupine in pristojnega epidemiologa na Območni enoti NIJZ;

- zapis o postavitvi suma mora biti vstavljen v zdravstveno dokumentacijo, obvestilo pa posredovano izbranemu zdravniku oz. zdravniku DSO, v katerega je bil bolnik premeščen iz bolnišnice;
- v odpustnici iz bolnišnice in v kartoteki bolnika z možnim ali verjetnim sumom na TSE, je treba navesti, da Odredba o preventivnih ukrepih v zvezi s transmisivnimi spongiformnimi encefalopatijami (Ur. l. RS št. 2/2001, člen 4), zahteva obvezno obdukcijo na Inštitutu za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani;
- Ministrstvo za zdravje svetuje kremacijo trupla, če ni etično moralnih ali verskih zadržkov pri svojcih. Ministrstvo krije tudi razliko v ceni, če je kremacija trupla dražja od običajnega pokopa;

Priloga 3 Obrazec za 14-3-3 diagnostično preiskavo

Priloga 4 Prijava bolnika pri katerem poteka diagnostika prionske bolezni (MKB-10 A 81.0)

Priloga 5 Epidemiološka anketa

Priloga 6 Nevrološka anketa

Priloga 7 Prijava ovrženega suma na prionsko bolezen (MKB-10 A 81.0)

4 UKREPI ZA PREPREČEVANJE IN OBVLADOVANJE

4.1 Pravne podlage in prijava

Bolnika, pri katerem je med diagnostično obravnavo postavljen sum na TSE, je treba po Pravilniku o prijavi nalezljivih bolezni in posebnih ukrepih za njihovo preprečevanje in obvladovanje (Ur. l. RS št. 16/1999) prijaviti na Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ). Odredba o preventivnih ukrepih v zvezi s transmisivnimi spongiformnimi encefalopatijami (Ur. l. RS št. 2/2001, člen 4) 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.

4.2 Strokovna skupina za spremljanje CJB

Pri Nacionalnem inštitutu za javno zdravje deluje Strokovna skupina za epidemiološko spremljanje CJB v Sloveniji (SSCJB). Sestavlja jo tim zdravnikov s področij psihiatrije, nevrologije, nevropatologije, infektologije, transfuziologije in epidemiologije. Naloga skupine je vzpodbujati ustrezno obravnavo bolnikov s kliničnim sumom na CJB, enovito in standardizirano diagnostično obravnavo, ustrezno klasifikacijo bolezni, pravočasno in popolno prijavo suma ter epidemiološko poizvedbo o virih okužbe in poteh širjenja bolezni. Namen takega celovitega pristopa je zagotoviti kakovostno oceno stanja, spremljanje bolnikov s sumom na CJB, zagotovitev obdukcije po smrti bolnika in svetovanje ustreznih preventivnih ukrepov za varovanje javnega zdravja.

4.3 Centralna koordinacija za področje nevrologije in psihiatrije

Na področju nevrologije in psihiatrije so imenovani centralni koordinatorji, ki zagotavljajo poglobljeno obravnavo in spremljanje bolnikov s sumom na CJB v bolnišnicah. Za centralni koordinatorici sta imenovani:

Doc. dr. Milica Gregorič Kramberger, dr. med., spec. nevrologije. UKC Ljubljana. Kontakt:

milica.kramberger@gmail.com

Dr. Ninna Kozorog, dr. med., spec. nevrologije, UKC Maribor. Kontakt: ninna.kozorog@gmail.com

Vloga in naloge koordinatorjev so:

- v sodelovanju z ostalimi člani skupine vzdržuje evidenco o aktualnih sumih na CJB v državi.
- sodeluje pri rednem obveščanju o vseh novih sumih na CJB v državi v sklopu strategije obveščanja med člani skupine.
- v sodelovanju z drugima koordinatorjema izvede poizvedbo o kliničnih značilnostih, opravljeni diagnostični obravnavi, zdravljenju in pridruženih boleznih, epidemioloških ter demografskih značilnostih bolnika s postavljenim sumom na CJB.
- koordinator obdobjno spremlja potek bolezni v sodelovanju z lečečim zdravnikom in skladno z dogovorom strokovne skupine za CJB.
- koordinator sistematično ureja in spremlja zbrane podatke in jih v letnem poročilu predstavi v okviru skupine SSCJB oziroma na strokovnih srečanjih.

4.4 Definicija – opredelitev za poročanje

VARIANTA CREUTZFELDT-JAKOBOVE BOLEZNI (vCJB)

Prvi pogoji

— Vsaka oseba z napredujočo nevropsihiatrično motnjo, ki traja vsaj 6 mesecev.

— Rutinske preiskave ne kažejo na drugo diagnozo.

— V anamnezi ni izpostavitve hormonom človeške hipofize ali transplantata človeške trde možganske opne.

— Ni dokaza za gensko obliko transmisivne spongiformne encefalopatije.

Klinična merila

Vsaka oseba z vsaj štirimi izmed naslednjih petih znakov:

— zgodnji psihiatrični simptomi ,

— vztrajni boleči senzorični simptomi,

— ataksija,

— mioklonus ali horea ali distonija,

— demenca.

Diagnostična merila

Diagnostična merila za potrditev primera:

— nevropatološka potrditev: spongiformne spremembe in obsežni depoziti PrP s fluoridnimi plaki po vseh malih in velikih možganih.

Diagnostična merila za možen ali verjeten primer:

— na posnetku EEG ni videti tipične slike sporadične CJB na zgodnji stopnji bolezni,

— simetrična hiperintenzivnost pulvinarjev na MR posnetku možganov,

— pozitivna biopsija tonzil.

Epidemiološka merila

Epidemiološka povezava je prenos s človeka na človeka (npr. transfuzija krvi).

Razvrstitev primera

1. Možen primer

Vsaka oseba, ki izpolnjuje prvotne pogoje

IN

— izpolnjuje klinične pogoje

IN

— je posnetek EEG negativen za sporadično CJB

B. Verjeten primer

Vsaka oseba, ki izpolnjuje prvotne pogoje

IN

— izpolnjuje klinične pogoje

IN

— je posnetek EEG negativen za sporadično CJB

IN

— je MR posnetek možganov pozitiven.

ALI

vsaka oseba, ki izpolnjuje prvotne pogoje

IN

— je biopsija tonzil pozitivna.

C. Potrjen primer

Vsaka oseba, ki izpolnjuje prvotne pogoje

IN

— izpolnjuje diagnostična merila za potrditev primera

4.5 Splošni preventivni ukrepi

Izolacija bolnikov z CJB/vCJB ni potrebna, saj ni dokazano, da bi običajni rutinski klinični in socialni stiki z bolnikom s CJB/vCJB predstavljali tveganje za zdravstvene delavce, njihove sorodnike ali kogar koli drugega. Zdravljenje in nega bolnikov lahko poteka na odprtih oddelkih. Upoštevati moramo običajne postopke za preprečevanje bolnišničnih okužb.

Oobičajni 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. Rabljeno oz. umazano perilo (kontaminirano s telesnimi tekočinami in sekreti), na se obravnava po pravilih pralnice.

4.6 Specifični preventivni ukrepi

4.6.1 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 kostno-mesno moko ter zahtevajo aktivno spremljanje možnosti pojava BSE pri govedu.

4.6.2 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 .

4.6.3 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.

4.6.4 Ukrepi za zagotovitev varnosti invazivnih posegov in postopkov

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. 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.

Splošni varnostni ukrepi pri kirurških posegih

Pri vseh pacientih, simptomatskih in tistih s povečanimi tveganjem za CJB/vCJB, je potrebno pri kirurških posegih upoštevati naslednje varnostne ukrepe:

- če je mogoče naj se posegi izvajajo v operacijski dvorani;
- če je mogoče naj bodo posegi narejeni na koncu operativnega programa, da se površine kasneje lahko primerno očistijo;
- pri posegu naj sodeluje minimalno število potrebnih zdravstvenih delavcev;
- uporablja naj se zaščitna varovalna oprema za enkratno uporabo (vodoodporna kirurška obleka, plastični predpasnik, rokavice, maska, očala ali vizir);
- kjer je mogoče naj se pri posegih uporabljajo inštrumenti za enkratno uporabo in po uporabi uničijo s sežigom;
- kompleksne inštrumente (operacijske mikroskope, vrtalnike itd) lahko pri stiku z visoko in srednje kužnimi tkivi, pri bolnikih s povečanim tveganjem za CJB/vCJB, zaščitimo s posebnimi ščiti in varovali;
- inštrumente, ki jih ne zavržemo, je potrebno označiti oz. zabeležiti na način, da je mogoče njihovo uporabo povezati z bolnikom.
- Če je diagnoza potrjena, moramo inštrument skupaj s posodo sežgati. Samo v primeru, da je potrjena druga diagnoza, lahko inštrument po sterilizaciji vrnemo nazaj v uporabo.
- Instrumenti, ki pridejo v stik z visoko in srednje kužnimi tkivi v primeru CJB so: instrumenti za nevrokirurške posege, igle za lumbalno punkcijo, EMG igle, intracerebralne EEG elektrode, očesni tonometri in instrumenti, ki se uporabljajo v očesni kirurgiji.

Telesne tekočine

- Trenutno ni dokazov, da bi bili slina ali drugi telesni izločki lahko vir okužbe s CJB/vCJB. Kakršno koli izpostavitve bolnikovim telesnim tekočinam je potrebno obravnavati kot potencialno kužno in
- upoštevati standardne ukrepe za preprečitev prenosa okužbe. Najbolj kužno je tkivo osrednjega živčevja, v primeru vCJB je najverjetneje v manjši meri kužno tudi limfatično tkivo.
- Pomembno je, da invazivne posege, ki vključujejo stik s telesnimi tekočinami, izvaja usposobljeno osebje, ki se zaveda potencialnega tveganja.
- Incident prijavimo po običajnih postopkih.
- Odvzem krvi, biopsijo in lumbalno punkcijo naj izvaja usposobljeno medicinsko osebje, ki se zaveda tveganja. Pri posegih uporabljamo rokavice za enkratno uporabo ter kjer obstaja možnost brizganja ali razpršitve tekočine tudi zaščito za oči. Posebno previdni moramo biti pri ravnanju z limfatičnim tkivom.
- Za lumbalno punkcijo vedno uporabljamo medicinski material za enkratno uporabo. Vzorce je potrebno označiti kot potencialno kužne in o tem vnaprej obvestiti laboratorij.
- Telesni izločki in telesne tekočine (vključno slina, kri, likvor, sekreti) predstavljajo majhno tveganje za prenos (CJB/vCJB). Torejso omenjeni vzorci in posegi za njihovo pridobitev nizko rizični. Prav tako je kontakt z manjšo količino krvi (vključno poškodba z ostrim predmetom) smatran kot nizko rizičen.

4.6.5 Obravnavanje po smrti

Po smrti ni potrebno spreminjati varnostnih ukrepov, ki so veljali za čas življenja.

4.6.6 Donorstvo

Simptomatski bolniki in bolnik s povečanim tveganjem za razvoj CJB/vCJB ne smejo biti dajalci organov, tkiv ali krvi.

5 LITERATURA

1. WHO manual for surveillance of human transmissible spongiform encephalopathies including variant Creutzfeldt-Jakob disease. 2003. Pridobljeno 4.5.2010 s spletne strani: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545887.pdf>.
2. WHO Guidelines on Tissue Infectivity Distribution in Transmissible Spongiform Encephalopathies.2006. Pridobljeno 4.10.2010 s spletne strani: <http://www.who.int/bloodproducts/TSEPUBLISHEDREPORT.pdf>.
3. Popović M. Prionske bolezni pri človeku. Medicinski razgledi 997;36;181-9
4. Joint Scientific Opinion on any possible epidemiological or molecular association between TSEs in animals and humans, EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ) EFSA Journal 2011; 9(1):1945
5. The National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit protocol for CJD surveillance across the UK. Pridobljeno 16.07.2010 s spletne strani: <http://www.cjd.ed.ac.uk/>
6. EUROCID; Pridobljeno 1.9.2010 s spletne strani: <http://www.eurocid.ed.ac.uk/>
7. Zakon o nalezljivih boleznih (Ur.l.RS št.69/95; UPBI št 33/2006).
8. Pravilnik o prijavi nalezljivih boleznih in posebnih ukrepih za njihovo preprečevanje in obvladovanje (Ur.l.RS št.16/1999).
9. Odredba o preventivnih ukrepih v zvezi s transmisivnimi spongiformnimi encefalopatijami (Ur. l. RS št. 2/2001, člen 4).
10. Spletna stran IVZ; <http://www.ivz-rs.si/>
11. Navodila za obravnavo bolnika s CJB, Strokovna skupina za spremljanje Creutzfeldt-Jakobove bolezni v Sloveniji, 2009, ISBN 978-961-6659-48-2. Dosegljivo tudi na spletni strani: <http://www.ivz-rs.si/>
12. Updated Guidelines for Evaluating Public Health Surveillance Systems Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Atlanta, GA 30333, Recommendations and Reports, July 27, 2001 / Vol. 50 / No. RR-13. Pridobljeno 25.9.2009 s spletne strani: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr5013.pdf>
13. National CJD Surveillance Unit (NCJDSU). Pridobljeno 16.07.2010 s spletne strani: <http://www.cjd.ed.ac.uk/>
14. Julie Ann Edgeworth, Michael Farmer, Anita Sicilia, Paul Tavares, Jonathan Beck, Tracy Campbell, Jessica Lowe, Simon Mead, Peter Rudge, John Collinge, Graham S Jackson; Detection of prion infection in variant Creutzfeldt-Jakob disease: a blood-based assay. Lancet 2011; 377: 487–93, February 3, 2011; DOI:10.1016/S0140-6736(10)62308-2 MRC Prion Unit, Department of Neurodegenerative Disease, UCL Institute of Neurology, London, UK.
15. VURS; Pridobljeno 21.1.2011 s spletne strani: http://www.vurs.gov.si/si/zakonodaja_in_dokumenti/veljavni_predpisi/
16. Veterinarska uprava republike Slovenije. Letno poročilo. Pridobljeno 10.05.2010 s spletne strani: http://www.vurs.gov.si/si/letna_porocila_vurs/
17. ECDC; SL Uradni list Evropske unije L 159/55, 18.6.2008. Pridobljeno 25.9.2009 s spletne strani: http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/pages/strategiesprinciples_casedefinitions.aspx

6 PRILOGE

Priloga 1 Primerjava sporadične in variantne oblike Creutzfeldt-Jakobove bolezni

	Sporadična CJB	Variantna CJB
Incidenca	1 do 2 na milijon prebivalcev	Med leti 1995 in 2014 je bilo v Veliki Britaniji potrjenih 177 primerov vCJB, v Franciji 27 primerov, 5 v Španiji, po 4 na Irskem in v ZDA, na Nizozemskem trije primeri, v Italiji, Kanadi in na Portugalskem po 2 primera ter po en potrjen primer vCJB na Taiwanu, Japonskem in v Saudski Arabiji
Vzrok bolezni	Neznan	BSE (posredni epidemiološki dokazi)
Inkubacijska doba	/	Neznano dolga
KLINIČNA SLIKA	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	
Starost ob pričetku simptomov	65 let (14 do 92 let)	28 let (12 do 51 let, le en zboleli star 71 let)
Trajanje bolezni od začetka simptomov	6 mesecev (nekaj tednov do 2 leti)	15 mesecev (6 do 42 mesecev)
DIAGNOSTIKA		

EEG	Značilni periodični trifazni ostri valovi 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.
MR	T2: <i>simetrična hiperintenzivnost v putamnih in glavah kavdatosov</i> , ki je na T1 isointenzivna in se ne obarva po kontrastu (80 % specifičnost, 60 % občutljivost). DWI: spremembe vidne bolj zgodaj.	T2 : pulvinarjev znak (hiperintenzivnost pulvinarjevih jeder talamusa v primerjavi z intenzivnostjo signala v putamnu, kavdatosu). Znak je simetričen, lahko pa ima tudi obliko hokejske palice , če je kombinirana hiperintenzivnost pulvinarjev in mediodorsalnih talamicnih jeder (100 % specifičnost, 78 % občutljivost).
14-3-3 v likvorju	specifičnost 93 %, občutljivost 85 %	specifičnost 91 %, občutljivost 50 %
Visoka raven beljakovin tau v likvorju	specifičnost 90 %, občutljivost 94 %	specifičnost 94 %, občutljivost 80 %
Molekularna diagnostika	polimorfizem kodona 129 gena prionske beljakovine, od katerega so odvisne klinične in histopatološke značilnosti bolezni	
	79 % bolnikov je homozigotov za metionin različni sevi glede na sliko PrP ^{res} v Western blotu in kodon 129	Vsi zboleli z razvito klinično sliko so bili homozigoti za metionin na kodonu 129 PRNP. le en sev glede na sliko PrP ^{res} v Western blotu in kodon 129
Patomorfološke značilnosti	spongiformna degeneracija nevpila, izginjevanje nevronov, astroglioz; različni imunohistokemijski tipi odlaganja PrP ^{Sc} (sinaptični , perivakuolarni, perinevronsni, aksonski in lehe kuru pri 10 % primerov (slika 2)	spongiformna degeneracija nevpila, izginjevanje nevronov, astroglioz in floridne lehe s centralnim odlaganjem PrP ^{Sc} (slika 3)

Priloga 2 Diagnostična merila Creutzfeldt-Jakobove bolezni (CJB) in drugih humanih prenosljivih spongiformnih encefalopatij (TSE)

SPORADIČNA CJB

<p><u>Zanesljiva</u> nevropatološka in imunocitokemična potrditev</p> <p><u>Verjetna</u> I + 2 od II + III ali možna sCJB + 14-3-3</p> <p><u>Možna</u> I + 2 od II + trajanje manj kot 2 leti</p>	<p>I hitro napredujoča demenca</p> <p>II A mioklonus</p> <p>B motnje vida ali cerebelarni znaki</p> <p>C Piramidni ali ekstrapiramidni znaki</p> <p>D akinetični mutizem</p> <p>III tipični EEG</p>
---	---

IATROGENA CJB ali NAKLJUČNO PRENESENA CJB Z ZDRAVLJENJEM

<p><u>Zanesljiva</u> zanesljiva CJB s prepoznavnim iatrogenim dejavnikom tveganja (glejte desni stolpec)</p> <p><u>Verjetna</u> progresivni predominantno cerebelarni sindrom pri prejemniku humanih hipofiznih hormonov ali verjetna CJB s prepoznanim iatrogenim dejavnikom tveganja (glejte desni stolpec)</p>	<p>Relevantni dejavniki tveganja za izpostavitve za klasifikacijo iatrogene CJB</p> <p>Relevanco določamo na podlagi primerjave časov izpostavitve in začetka bolezni</p> <p>zdravljenje s humanim hipofiznim rastnim faktorjem</p> <p>presaditev roženice, kjer je njen dajalec klasificiran kot verjetni ali zanesljivi nosilec CJB</p> <p>izpostavitve nevrokirurškim inštrumentom, ki so bili predhodno uporabljeni pri bolniku z verjetno ali zanesljivo CJB</p> <p>Seznam je začasen, ker se lahko pojavijo še neprepoznani mehanizmi prenosa.</p>
---	--

GENETSKA TSE

<p><u>Zanesljiva</u> zanesljiva TSE + definitivna ali verjetna TSE pri sorodniku v 1. kolenu ali zanesljiva TSE z mutacijo PRNP (glejte desni stolpec)</p> <p><u>Verjetna</u> progresivna nevropsihiatrična motnja + potrjena ali verjetna TSE pri sorodniku v 1. kolenu ali progresivna nevropsihiatrična motnja + mutacija PRNP (glej desni stolpec)</p>	<p>PRNP mutacije, povezane z GSS fenotipom</p> <p>PRNP mutacije, povezane s CJB fenotipom</p> <p>PRNP mutacije, povezane s FFI fenotipom</p> <p>PRNP mutacije, povezane s PrP amiloidno angiopatijo</p> <p>PRNP mutacije, povezane z dokazano, a neklasificirano prionsko boleznijo</p> <p>PRNP mutacije, povezane z nevropsihiatričnimi motnjami, vendar prionska bolezen ni dokazana.</p> <p>Pričakovano je prepoznavanje novih mutacij.</p>
--	--

VARIANTNA CJB

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

Priloga 3 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 behavior
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 4 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 5 Epidemiološka anketa

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			
Ime	in	priimek	bolnika
_____			Spol: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> Ž
Datum rojstva	__/__/____	EMŠO: _____	Država rojstva: _____
Stalno	prebivališče:	Telefon: _____	
Začasno	prebivališče:	Telefon: _____	
Zaposlitev (naslov): _____			
Delo, ki ga opravlja/je opravljal pred upokojitvijo: _____			Poklic:

KOLEKTIV			
<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: _____
Zdravstvena	ustanova,

zdravnik:	

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: _____ _____
Trajanje bolezenskih težav: ___ dni		Datum odpusta iz bolnišnice __/__/__
Trenutno stanje: <input type="checkbox"/> živ <input type="checkbox"/> umrl <input type="checkbox"/> neznano		Datum smrti __/__/__

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) (10)

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 (opisati):	mutacija

Sorodnik v prvem kolenu ima potrjeno ali verjetno CJB, GSS ne da ni znano ni podatka

ali FFI: ne da ni znano ni podatka

Če DA, katero bolezen ima: CJB GSS FFI

(oblika): _____

Če je variantna: uživanje kontaminiranega mesa

ali gre za prejemnika transfuzije krvi bolnika, ki je kasneje oboel 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/dizestezijske	<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: spongioformna enceflopatija z obilnim nalaganjem PrP _____

PRILOŽITI KOPIJE IZVIDOV!!

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

Podpis: _____

Priloga 7 Prijava ovrženega suma na prionsko bolezen (MKB-10 A 81.0) (10)

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)

