

Kiire kuluga dementsus, mis osutus Creutzfeldti-Jakobi tõveks: haigusjuhu kirjeldus

Alexander Milovidov¹, Terje Matsalu², Maarja Kaarlõp², Toomas Toomsoo²

Prioonhaigused on haruldased neurodegeneratiivsed haigused, mis põhjustavad kiire kuluga dementsuse ja lõpevad alati surmaga. Creutzfeldti-Jakobi tõbi kuulub prioonhaiguste hulka ning sellesse haigestub keskmiselt 1 inimene 1 miljoni kohta aastas. Haiguse sümptomid on mittespetsiifilised ja heterogeensed, mistõttu võib õige diagnoosini jõudmine osutada sageli keeruliseks. Artiklis on kirjeldatud 70aastase naise haigusjuhtu, kes sattus neuroloogiaosakonda peajuinfarkti kahtlusega. Edasiste uuringute käigus selgus, et patsiendil esineb Creutzfeldti-Jakobi tõvele iseloomulik kliiniline leid. Naine suri 5 kuud pärast hospitaliseerimist. Prioonvalgu määramine ajukoest osutus negatiivseks. Haigusjuht näitab, kui mitmekülgne on kiire kuluga dementsuse tänapäevane käsitlus ning milliseid haigusi ja sündroome tuleb nendel juhtudel kahtlustada. Artiklis on pakutud välja erinevaid diagnoosimisvõimalusi Creutzfeldti-Jakobi tõve elupuhuseks diagnostikaks.

Creutzfeldti-Jakobi tõbi (ingl *Creutzfeldt-Jacob disease*, CJD) on letaalse lõppega neurodegeneratiivne haigus, mille tekitaja on prioonvalgu PrP^{Sc} konformatsioon. Eristatakse kolme CJD vormi: sporaadiline (sCJD), omandatud CJD ja perekondlik (fCJD). Omandatud CJD jaguneb omakorda variantseks (vCJD, üldkeeles tuntud kui hullulehmatõbi) või iatogeenseks (iCJD). Sporaadiline vorm moodustab ligi 85% kõigist juhtudest. CJD on harva esinev haigus avaldumusega 1 juhtum 1 miljoni inimese kohta aastas (1, 2). EuroCJD andmestiku järgi on Eestis aastatel 2004–2013 kahtlustatud 3 CJD-juhtumit (3).

Patsientide mediaanvanus diagnoosimisel on 65 aastat ning elulemus haiguse avaldumisest on keskmiselt 5 kuud (1, 2). Haiguse peamised sümptomid on kiiresti progresseeruv kognitiivsete funktsioonide halvenemine, müokloonused, akineetiline mutism, nägemishäired ning teised püramidaalsed ja ekstrapüramidaalsed nähud. Sümptomid on mittespetsiifilised, mistõttu kliinilise diagnoosi püstitamine võib olla raskendatud.

CJD kliiniliseks diagnoosiks on vajalik kliiniliste sümptomite olemasolu, komplekselt teravnenud lained elektroentsefalograafial (EEG), positiivne 14-3-3 valgu

leid liikvorist ja hokikeppide kujuga signaal basaalganglionide piirkonnas magnetresonantstomograafias (MRT). Ükski nendest tunnustest pole aga piisav, et otsustada lõpliku diagnoosi üle, mille kinnitamiseks on siiski vajalik spetsiifiline neuropatoloogiline leid lahingul (4).

Alljärgnevalt on kirjeldatud 70aastase naise haigusjuhtu. Patsient hospitaliseeriti neuroloogia osakonda peajuinfarkti kahtlusega. Vaatamata taastusravile patsiendi seisund halvenes kiiresti ning kliinilised analüüsid ja tehtud uuringud andsid aluse arvata, et tegemist võiks olla Creutzfeldti-Jakobi tõvega. Patsient suri hooldusravil olles 5 kuud pärast hospitaliseerimist.

HAIGUSJUHT

70aastase naise tõi kiirabi haiglasse peajuinfarkti kahtlusega. Häirekeskusesse pöördus tema tuttav, kuna patsient oli 2–3 viimast päeva veidralt käitunud. Hospitaliseerimisest teavitatud tütre sõnul oli ema elanud üksi ning alati olnud iseseisev ja toimekas. Patsiendil oli kõrgharidus ning varem polnud ta kunagi statsionaarsel ravil viibinud.

Pea- ja kaelapiirkonna kompuutertomograafia (KT) uuringul tuvastati väike

Eesti Arst 2018;
97(4):213–218

Saabunud toimetusse:
08.03.2018
Avaldamiseks vastu võetud:
22.03.2018
Avaldatud internetis:
27.04.2018

¹Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna arstiteaduse üliõpilane,
²Ida-Tallinna Keskhaigla neuroloogiakeskus

Kirjavahetusautor:
Alexander Milovidov,
milovidov.alexander@gmail.com

Võtmesõnad:
Creutzfeldti-Jakobi tõbi, prioonhaigus, dementsus, tau- Valk, haigusjuht

hüpodensne kolle basaalganglionide piirkonnas. KT-leiu ja kliinilise pildi alusel diagnoositi peajuinfarkt parema keskmise ajuarteri varustuselal, lisaks varem sedastamata ateroskleroos. Kuna haigestumise täpne aeg ei olnud teada, ei tehtud trombolüüsi, vaid määrati ajufarkti sekundaarne profülaktiline ravi aspiriiniga ja patsient suunati taastusravile.

Statsionaarse taastusravi osakonnas tehti täiendav seisundi hindamine. Püsti seistes vajas patsient toetust, kõndida suutis kahe terapeudi abiga ja kõnnitempo oli ebaühtlane. Vasaku käe koordineerimine oli häiritud, samuti ei suutnud patsient vasakut kätt ega jalga lödvestada. Paremas käes täheldati tahtmatuid liigutusi. Teraapia ajal vajas patsient korduvalt meeldetuletusi, et peab ülesannet täitma. Logopeedilisel uuringul ilmnes kerge düsartria. Lisaks esines patsiendil mõõdukas vasakpoolne hemiparees ja ataksia vasakus käes, mistõttu alustati kompleksset taastusravi.

Nädal aega pärast hospitaliseerimist täheldati esimest korda hallutsinatsioonide esinemist. Patsiendil tekkisid selleks ajaks katatooniale omased sümptomid: rigiidsed poosid ja mutism. Patsient vastas küsimustele kas suure latentsiajaga või üldse mitte, mõttekäik oli pidurdatud ja hüplev, kõne seosetu ja kohati ebaadekvaatne. Lisaks sellele polnud ta võimeline täitma korraldusi ning haiguskriitika puudus täielikult.

Sellest lähtudes oli soovitatav psühhiaatri-line konsultatsioon. Psühhiaatri soovitusel alustati ravi risperidooniga, kuid vaatamata sellele katatonia süvenes ja ravi risperidooniga lõpetati. Järgmiste päevade jooksul patsiendi üldseisund halvenes, temaga ei saanud enam sisulist kontakti, patsient suutis veel lausuda üksikuid rahulolu väljendavaid sõnu ja lauseid. Patsiendi seisundi halvenemise tõttu hospitaliseeriti patsient erakorraliselt neuroloogia osakonda.

Neuroloogia osakonda saabus patsient 2 nädalat pärast esmast hospitaliseerimist. Asümmeetrilise liigutushäire tõttu kahtlustati võimalikku kortikobasaalset degeneratsiooni ja alustati ravi levodopa ning amantadiiniga. Sellel ravil toimet ei olnud. Autoimmuunuringud näitasid türeoglobuliinivastase IgG (immunoglobuliin G) sisalduse märkimisväärset suurenemist seerumis (463,6 U/ml, referentsväärtus alla 115 U/ml). Arvestades autoimmuunse steroidist sõltuva entsefaliidi võimalusega, viidi läbi 5päevane pulssravi metüülprednisolooniga, kuid kliiniline seisund ei paranenud. Samuti tuvastati *Borrelia burgdorferi* vastane IgG nii veres kui ka liigvoris. Antikehade leiust lähtudes alustati patsiendil antibakteriaalset ravi tseftriaksooniga, ent ravitoime jällegi puudus.

Paraneoplastilise entsefaliidi välistamiseks võetud onkoneuronaalsed analüüsid (anti-Hu, anti-Ri, anti-Yo ja muud antikehad) olid patoloogiata. Kogu keha KT-uuringul kasvajale iseloomulikke leidu ei tuvastatud ning see muutis paraneoplastilise entsefaliidi hüpoteesi ebatõenäoliseks.

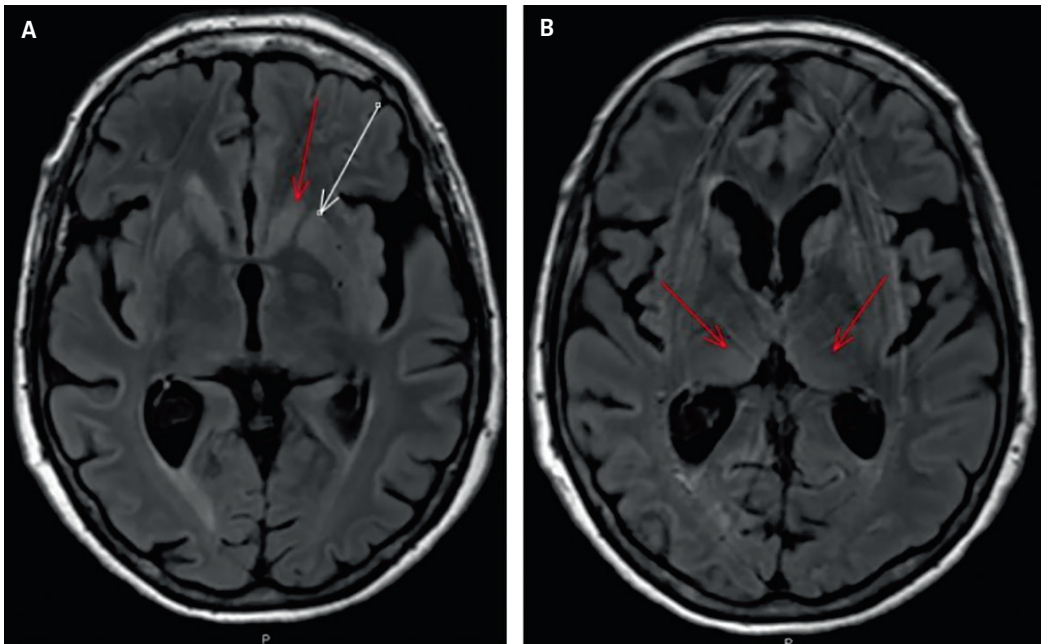
Pea MRT-uuringu tulemuste tõlgendamine oli raskendatud liigutusartefaktide tõttu. Kolmanda nädala alguses läbiviidud elektroentsefalograafilisel uuringul registreeriti aeglustunud põhiritmi foonil läbivaid perioodilisi teravlainete komplekse (ingl *periodic sharp wave complexes*, PSWC). Liikvorianalüüsis oli proteiin 14-3-3 leid positiivne. Kliiniline pilt ja uuringute tulemused (kiiresti süvenev kognitiivsete võimete halvenemine, ataksia, mutism, EEG-leid ja 14-3-3 valk liigvoris) andsid tugeva aluse kahtlustada CJDD (vt tabel 1).

Mõned nädalad taas taastusravi osakonnas viibinud patsient toodi hospitaliseerimise teise kuu lõpus korduvateks uuringuteks neuroloogia osakonda. Selleks ajaks oli patsiendi seisund veelgi halvenenud: sõnalist kontakti ei olnud enam

Tabel 1. Kriteeriumid võimaliku, tõenäolise ja kindla Creutzfeldti-Jakobi tõve diagnoosi määramiseks (4)

Kliinilised sümptomid: 1) müokloonus 2) tserebellaarsed või nägemisega seotud sümptomid 3) püramidaalsed või ekstrapüramidaalsed sümptomid 4) akineetiline mutism	Võimalik CJD: kiiresti progresseeruv dementsus ning vähemalt 2 sümptomit loetelust 1–4 ning haiguse kestus alla 2 aasta
Testid: a) PSWC leid EEGs b) 14-3-3 valgu leid liigvoris c) hokikeppide kujuga signaalitõus <i>putamen</i> 'is või sabatuumas MRTs	Tõenäoline CJD: kiiresti progresseeruv dementsus ning vähemalt 2 sümptomit loetelust 1–4 ning vähemalt 1 positiivne leid loetelust a–c
	Kindel CJD: spongiformsed muutused ajukoores või subkortikaalses hallaines või PrP määramine immunotsütokeemial või proteaasiresistentse PrP määramine <i>Western-blot</i> -analüüsil

CJD – Creutzfeldti-Jakobi tõbi, PSWC – ingl *periodic sharp wave complexes*, EEG – elektroentsefalograafia, PrP – prioonvalk



Pilt 1. Hokikeppide kujuga signaalitõus MRT FLAIR -režiimi T2-kujutisel (näidatud nooltega). **A.** Signaalitõus sabatumade ja *putamen*'ite eesosas. **B.** Signaalitõus talamuste posteromediaalses osas.

võimalik saada, patsient avas silmi vaid välisärritusele. Neuroloogia osakonnas tehti teine MRT-uuring peaajust natiivis ja kontrastainega (vt pilt 1). FLAIR (ingl *fluid-attenuated inversion recover*)-režiimi T2-kujutisel kirjeldati sabatumade ja *putamen*'ite eesosas ning talamuste posteromediaalsetes osades hokikeppide kujuga signaalitõusu (ingl *hockey stick sign*). Vähenes signaalitõus nendes piirkondades esines ka DWI-kujutisel (ingl *diffusion-weighted imaging*). Külgvatsakeste servades oli näha mõningast signaali intensiivsuse suurenemist, samuti leidis frontoparietaalses valgeaines isheemilis-gliootilisi koldeid. Järgmisel päeval tehti EEG-kordusuuring, millel esines peaaju tugevalt häiritud elektriline aktiivsus. PSWC iseloomulik leid oli võrreldes eelmise EEGga süvenenud (vt joonis 1). Kliinilisele leiule lisandunud müokloonuste tõttu alustati ravi valproaadiga. Patsient viidi üle hooldusravijaiglasse.

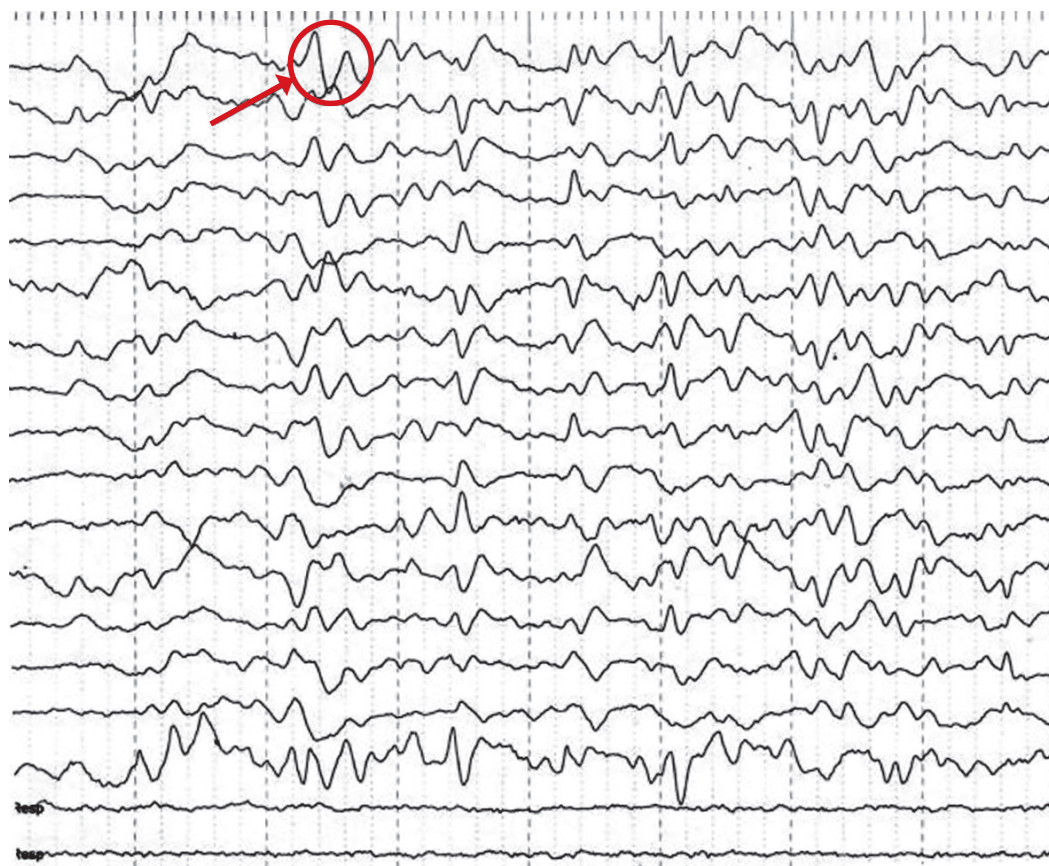
Järgmiste kuude vältel patsiendi üldseisund jätkuvalt halvenes: sisuline kontakt puudus, kujunes välja täielik afaasia, käed ja jalad muutusid rigiidseks. Lisandunud kopsupõletiku ja kuseteedepõletiku tõttu sai patsient antibakteriaalset ravi. 5 kuud pärast esmast hospitaliseerimist tekkis patsiendil äge hingamis- ja südamepuudulikkus ning ta suri. Patoanatomilisel

lahangul kirjeldati peaaju mõningast atroofiat otsmiku-, kiiru- ja oimusagara piirkonnas. Ajukoe histoloogilisel uuringul oli näha spongiformne muutus, mis viitas prioonkahjustusele, kuid prioonvalku immunohistokeemilisel meetodil ei tuvastatud.

ARUTELU

Prioonhaigused on haruldased surma põhjustavad neurodegeneratiivsed haigused. Etioloogia seisukohalt on oluline kehaomase prioonvalgu (ingl *prion protein*, PrP) vale konformatsiooni teke. PrP võib esineda kahes vormis: rakumembraanile kinnitunud füsioloogiline vorm (PrP^C) ja selle patoloogiline analoog (PrP^{Sc}). PrP^{Sc} kuhjumine neuronites ja proteolüüsiresistentsus kutsus esile raku apoptoosi. Prioonvalgu võime levida ühelt rakult teisele põhjustab kiiret ajukoe degeneratsiooni (5).

Lisaks CJD erinevatele vormidele (sporaadiline, omandatud ja pärilik) on inimestel kirjeldatud ka teisi prioonhaigusi: Gerstmanni-Sträussleri-Scheinkeri sündroom, fataalne perekondlik unetus (ingl *fatal familial insomnia*) ning kuru. Kaks esimesena nimetatut on ülimalt haruldased geneetilised haigused, mis on tingitud prioonvalgu kodeeriva geeni (PRNP) mutatsioonist (6). Kuru oli Paapua Uus-Guinea loodusrahvaste hulgas rituaalse kannibalismi tõttu



Joonis 1. Perioodilised teravlainete kompleksid aeglustunud põhirütmi foonil EEGs (noolega osutatud ühele teravlainete kompleksidest).

levinud haigus (7), mille viimane ohver suri 2005. aastal (8). Nüüdseks peetakse kuru kõrvaldatuks.

CJD diagnoosimine on keerukas ja kompleksne protsess. Kliinilised sümptomid on mittespetsiifilised ja kliiniline pilt võib meenutada teisi kiiresti kulgevaid dementsusi. Mitmetes allikates nimetatakse CJDd nn suureks matkijaks (ingl *the great mimicker*), kuna esialgsed sümptomid võivad olla väga varieeruvad ja nende alusel püstitatakse sageli ekslik diagnoosihüpotees. Seetõttu on välja töötatud hulk kriteeriume, mis võimaldavad otsustada CJD diagnoosi tõenäosuse üle (vt tabel 1).

Kirjeldatud patsiendi puhul kulus mitu nädalat esimese CJD-kahtluse tekkeni. Vaatamata mitmete CJD-le iseloomulike tunnuste olemasolule saab elupuhuselt diagnoosida vaid tõenäolist CJDd ning lõpliku diagnoosi saab panna üksnes neuropatoloogilise uuringu alusel. Samas oleks kindel ja usaldusväärne *pre-mortem* diagnoos oluline sellepärast, et kuni 32% haiglates käsitlevatest kiire kuluga dementsuse juhtumitest

ei ole põhjustatud prioonvalgust. Nende hulgas võib 23% juhtudest olla potentsiaalselt ravitavaid (nt Wernicke entsefalopaatia, immuunsüsteemi vahendatud haigused, neoplasmad ja infektsioonid) (9).

Kiiresti progresseeruva dementsusega patsiendi käsitlemisel soovitatakse diferentsiaaldiagnostikas lähtuda mnemoonilisest lühendist VITAMINS (10): vaskulaarne, infektsioosne, toksiline/metaboolne, autoimmuunne, metastaatiline, iatrogenne, neurodegeneratiivne, süsteemne. Tabelis 2 on näidatud mõningaid VITAMINS-sündroomide alla kuuluvaid haigusseisundeid, mis välistati kirjeldatud patsiendi käsitlemisel.

On näidatud, et kõigi kolme tabelis 1 kirjeldatud testi tegemine võib suurendada CJD diagnoosi tundlikkust 98%-ni, kuid samas vähendada selle spetsiifilisust (4). Allpool on esitatud lühiülevaade nende testide sobilikkusest nii CJD puhul üldse kui ka kirjeldatud patsiendi haiguse kontekstis.

PSWC leid EEG-l aitab tuvastada CJD sporaadilist vormi, kuna teiste prioonhai-

guste puhul seda tavaliselt ei ilmne (11). Võrreldes teiste testidega on EEG kõige spetsiifilisem (92%), kuid selle sensitiivsus on suhteliselt väike (44%) (4). Sagedasemat valepositiivset tulemust annab Alzheimeri tõbi (11). EEG-leiule on iseloomulik hiline ilmnemine: keskmiselt 12 nädalat haiguse algusest. On märkimisväärne, et kirjeldatud patsiendil registreeriti EEG-uuringul PSWCd juba haiguse algstaadiumis (umbes 4 nädalat).

Hokikeppidekujuline leid MRT-uuringul (DWI- ja/või FLAIR-kujutistel) on CJD diagnostikas suure spetsiifilisusega (83%) ja tundlikkusega (87%) (4). Diferentsiaaldiagnostiliselt võiks leid sobida ka põletikulistele ja infektsioossetele protsessidele kesknärvisüsteemis, näiteks autoimmuunsele steroidist sõltuvale entsefaliidile, mis oli kirjeldatud patsiendi puhul samuti üheks diagnoosihüpooteesiks.

Ühendriikide Neuroloogide Akadeemia soovitab 14-3-3 valgu määramist kui kuldset standardit CJD kliinilises diagnostikas (12), kuid ka sellel on teatud puudused. 805-st CJD diagnoosiga patsiendist koosneva valimi analüüs näitas, et 14-3-3 valgu määramise sensitiivsus oli 94% ning spetsiifilisus 84% (13). Samas ei viita 14-3-3 proteiini taseme tõus liikvoris mitte ainult CJD-le, vaid on mittespetsiifiline akuutse ajukahjustuse näitaja ja võib esineda näiteks kiiresti progresseeruva Alzheimeri tõve (14), hulgiskleroosi (15) või paraneoplastilise entsefaliidi korral (16). Viimane oli üheks diagnoosihüpooteesiks ka kirjeldatud patsiendi käsitlemise käigus.

Alljärgnevalt on kirjeldatud kaht biomarkerit, millel arvatakse olevat suur potentsiaal CJD elupuhuses diagnostikas.

Kuna PrP^{Sc} konformatsioon on otseselt seotud CJD patogeneesiga, näitab selle tuvastamine ajukoes persisteerivat haigust. Tõepoolest, PrP^{Sc} leid autopsia käigus tõestab kindla diagnoosi, ent selle elupuhust diagnostilist väärtust piirab väga madal tase liikvoris (17). Sellest tulenevalt töötas Atarashi kaasautoritega välja RT-QuIC (ingl *real-time quake induced conversion*) meetodi, millega on võimalik amplifitseerida prioonivalgu kogust uuritavas materjalis (18). On näidatud, et selle testi sensitiivsus võib ulatuda 91%-ni (19) ja spetsiifilisus 99%-ni (20). RT-QuIC võimaldab proovimaterjalina kasutada lisaks liikvorile ka ninakaabet olfaktoorsest epiteelist (21). Hiljutine

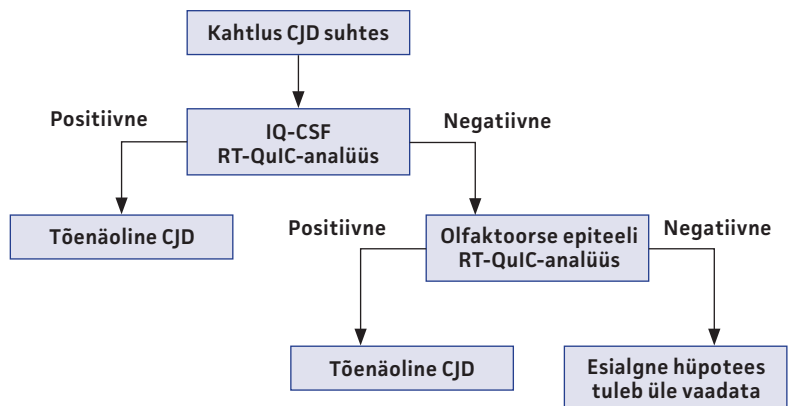
Tabel 2. Kiire kuluga dementsuse levinumad põhjused, mida kahtlustati kirjeldatud patsiendi puhul eri etappidel diferentsiaaldiagnostika raames

Sündroomid	Välistamise alus
V: insult	atüüpiline haiguse kulg, KT-leid ilma dünaamikata
I: borrelioos (Lyme'i tõbi)	tseftriaksoonil ravitoime puudus
T: steroidist sõltuv entsefaliit	metüülprednisoloonil ravitoime puudus
A: paraneoplastiline entsefaliit	onkoneuronaalsete analüüside negatiivne leid, kasvaja leiu puudumine kogu keha KT-uuringul
N: Lewy kehakeste haigus, Alzheimeri tõbi jt dementsused	levodopal ja amantadiinil ravitoime puudus, liiga kiire haiguse kulg

KT – kompuutertomograafia; suurtähed veeru alul – sõnade algustähed lühendist VITAMINS (vaskulaarne, infektsioosne, toksiline/metaboolne, autoimmuunne, metastaatiline, neurodegeneratiivne)

uuring on näidanud, et liikvori ja olfaktoorse epiteeli kombineeritud analüüs RT-QuIC-meetodil tagab ligikaudu 100% tundlikkuse ja spetsiifilisuse sCJD diagnostikas (22). Nende tulemuste põhjal on pakutud välja diagnostilist algoritmi CJD-kahtlusega patsiendi käsitlemiseks (vt joonis 2).

Neuronites rohkelt leiduv tau-valk vastutab mikrotoobulite stabiilsuse eest. Tau-valgu taseme üldine suurenemine viitab progresseeruvale neurodegeneratsioonile. Alzheimeri tõve ja teiste neurodegeneratiivsete haiguste puhul on täheldatud tau-valgu hüperfosforüülimist (P-tau konformatsiooni esinemist) (23), kuid seda ei esine CJD korral. Sellest lähtudes on näidatud, et P-tau ja tau valkude suhte vähenemine liikvoris on sCJD diagnoosimisel 99% sensitiivsusel ja 97% spetsiifilisusega. See võimaldab sCJD-d



CJD – Creutzfeldti-Jakobi tõbi, RT-QuIC – ingl *real-time quake induced conversion*, IQ-CSF – liikvori analüüs teise põlvkonna RT-QuIC-meetodil

Joonis 2. Tõenäolise Creutzfeldti-Jakobi tõve *in vivo* diagnostiline algoritm (22).

eristada teistest dementsustest, kaasa arvatud teiste prionhaiguste põhjustatud dementsusest (24). Võrreldes uudse ja raskesti kättesaadava RT-QuIC-meetodiga on tau-valkude määramine liikvoris lihtne ja rohkem läbi uuritud protseduur. Seetõttu võiks P-tau ja tau suhte vähenemine olla ideaalne biomarker elupuhuse CJD diagnoosi kinnitamiseks.

Perekondlik taust ei andnud põhjust kirjeldatud patsiendil kahtlustada CJD pärilikku vormi, seetõttu ei tehtud ei temal ega tema lastel geneetilist uuringut. Samuti ei olnud varasemas eluanamneesis olnud kokkupuudet kontamineerunud loomaliha ega meditsiiniliste vahenditega, mistõttu patsiendi haigestumist ei käsitletud omandatud CJD seisukohalt. Nii fCJD kui ka vCJD ja iCJD on oluliselt haruldased kui selle haiguse sporaadiline vorm.

Kirjeldatud haigusjuhu nõrgaks küljeks on negatiivne immunohistokeemiline analüüs ja tegemata jäänud *Western-blot*-analüüs. Arvestades ajukoe spongiformseid muutusi, sümptomeid ja tüüpilist kliinilist leidu ning lähtudes Maailma Terviseorganisatsiooni soovistest (25), võib siiski pidada sCJD diagnoosi käsitletud juhul kindlaks.

SUMMARY

Rapidly progressing dementia that proved to be Creutzfeldt-Jakob disease: a case report

Alexander Milovidov¹, Terje Matsalu², Maarja Kaarlõp², Toomas Toomsoo²

Creutzfeldt-Jakob disease is a rare, inevitably fatal neurodegenerative condition that causes rapidly progressive dementia. Here we present a case report of a 70-year-old female patient who initially presented with a suspected stroke. Further clinical investigation detected typical features of Creutzfeldt-Jakob disease. The patient's condition worsened gradually, and she died five months after hospitalization. This case report demonstrates that differential diagnosis of a rapidly progressive dementia might be rather complex and challenging. Two possible methods of a reliable pre-

mortem diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease are also described: real-time quake induced conversion and evaluation of tau-protein's serum levels.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Imran M, Mahmood S. An overview of human prion diseases. *Virology* 2011;8:559.
2. Puoti G, Bizzi A, Forloni G, Safar JG, Tagliavini F, Gambetti P. Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis. *Lancet Neurol* 2012;11:618–28.
3. Surveillance Data - CJD International Surveillance Network. http://www.eurocjd.ed.ac.uk/surveillance_data_1.html#vcjd-cases. Vaadatud aprill 3, 2017.
4. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009;132:2659–68.
5. Annus Á, Csáti A, Vécsei L. Prion diseases: New considerations. *Clin Neurol Neurosurg* 2016;150:125–32.
6. Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A, et al. Genetic prion disease: the EUROCD experience. *Hum Genet* 2005;118:166–74.
7. Liberski PP, Sikorska B, Brown P. Kuru: the first prion disease. New York: Springer; 2012.
8. Alpers MP. Review. The epidemiology of kuru: monitoring the epidemic from its peak to its end. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008;363:3707–13.
9. Chitravas N, Jung RS, Kofsky DM, et al. Treatable neurological disorders misdiagnosed as Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2011;70:437–44.
10. Geschwind MD. Rapidly progressive dementia. *Continuum* 2016;22(2 Dementia):510–37.
11. Steinhoff BJ, Zerr I, Glatting M, Schulz-Schaeffer W, Poser S, Kretzschmar HA. Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2004;56:702–8.
12. Muayqil T, Gronseth G, Camicioli R. Evidence-based guideline: Diagnostic accuracy of CSF 14-3-3 protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012;79:1499–506.
13. Zerr I, Pocchiari M, Collins S, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000;55:811–15.
14. Jayaratnam S, Khoo AKL, Basic D. Rapidly progressive Alzheimer's disease and elevated 14-3-3 proteins in cerebrospinal fluid. *Age Ageing* 2008;37:467–9.
15. Colucci M, Roccatagliata L, Capello E, et al. The 14-3-3 protein in multiple sclerosis: a marker of disease severity. *Mult Scler J* 2004;10:477–81.
16. Saiz A, Graus F, Dalmau J, Pifarré A, Marin C, Tolosa E. Detection of 14-3-3 brain protein in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic neurological disorders. *Ann Neurol* 1999;46:774–7.
17. Soomro S, Mohan C. Biomarkers for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Clin Transl Neurol* 2016;4:65–72.
18. Atarashi R, Satoh K, Sano K, et al. Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. *Nat Med* 2011;17:175–8.
19. McGuire LI, Peden AH, Orrú CD, et al. RT-QuIC analysis of cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2012;72:278–85.
20. Cramm M, Schmitz M, Karch A, et al. Stability and reproducibility underscore utility of RT-QuIC for diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease cellular prion protein PrP^{Sc} scrapie prion protein PPV positive predictive value. *Mol Neurobiol* 2016;53:1896–904.
21. Orrú CD, Bongianini M, Tonoli G, et al. A test for Creutzfeldt-Jakob disease using nasal brushings. *N Engl J Med* 2014;371:519–29.
22. Bongianini M, Orrú C, Groveman BR, et al. Diagnosis of human prion disease using real-time quaking-induced conversion testing of olfactory mucosa and cerebrospinal fluid samples. *JAMA Neurol* 2017;74:155–62.
23. Lee G, Leugers CJ. Tau and tauopathies. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2012;107:263–93.
24. Llorens F, Schmitz M, Karch A, et al. Comparative analysis of cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of neurodegenerative dementia. *Alzheimer's Dement* 2016;12:577–89.
25. WHO. Global surveillance, diagnosis and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies: report of a WHO consultation.; 1998.

¹ student, Faculty of Medicine, University of Tartu, Tartu, Estonia, ² Neurology Centre, East Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia

Correspondence to: Alexander Milovidov, milovidov.alexander@gmail.com

Keywords: Creutzfeldt-Jakob disease, prion disease, dementia, tauprotein, case report