

De eerste patiënt in Nederland met de nieuwe variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob

C.Jansen, M.P.W.A.Houben, J.I.Hoff, P.Sanchez-Juan, A.J.M.Rozemuller en C.M.van Duijn

Dames en Heren,
Spongiforme encefalopathieën (prionziekten) vormen een familie van besmettelijke neurodegeneratieve aandoeningen die zowel bij mensen als dieren voorkomen. Alle vormen worden veroorzaakt door ophoping van een abnormale vorm van een lichaamseigen cellulair eiwit (prioneiwit; PrP). Deze ophoping leidt tot de dood van neuronen en tot microvacuolisatie (spongiforme veranderingen) in de hersenen.¹ De meest voorkomende prionziekte bij de mens is de sporadische vorm van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob, ook wel aangeduid met 'sCJD', met een incidentie van 0,5-1,5 per miljoen personen per jaar. Andere zijn de ziekte van Gerstmann-Sträussler-Scheinker, fatale familiale insomnia en kuru.

Gekkekoeienziekte, dat is spongiforme encefalopathie van het rund (BSE), werd voor het eerst herkend in het Verenigd Koninkrijk in 1986,² waarna een epidemie volgde, met het hoogtepunt in 1992.

In 1996 werden de eerste 10 patiënten beschreven met een variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob, ook wel aangeduid met 'vCJD',³ die zich wat betreft symptomen en neuropathologische bevindingen onderscheidde van sporadische CJD. In de jaren daarna werd door middel van (dier-)experimenteel onderzoek het verband gelegd tussen BSE en variant-CJD.^{4,5} De mogelijke transmissieroutes en de preventieve maatregelen die in Nederland zijn genomen om verspreiding van deze ziekte te voorkomen werden al eerder in dit tijdschrift beschreven.^{6,7}

In deze les demonstreren wij u de ziektegeschiedenis van de eerste Nederlandse patiënt met variant-CJD.

Patiënt A was een 24 jaar oude vrouw, die in november 2003 ziek werd. Zij had haar hele leven in Nederland gewoond en was nooit in het Verenigd Koninkrijk geweest. Gedurende

de 6 jaar voorafgaand aan de ziekte had zij in de catering en de voedselproductie gewerkt, waarbij zij frequent rauw vlees gegeten had. De voorgeschiedenis vermeldde een paniekstoornis met agorafobie en een sociale fobie sinds 3 jaar. Zij had geen (neuro)chirurgische ingrepen, hormoonbehandelingen, weefsel- of orgaantransplantaties ondergaan. Zij had ook nooit bloed gedoneerd of ontvangen. De familieanamnese was negatief voor dementie.

Patiënte kreeg geleidelijk nieuwe psychiatrische symptomen, met name angst en regressief gedrag. Na enige maanden bemerkte de familie ook vergeetachtigheid en geheugenproblemen. Enkele maanden later werden deze klachten erger, en traden ook paniekaanvallen op, visuele hallucinaties en apathisch gedrag. Circa 8 maanden na de eerste klachten, enkele weken na de extractie van 2 verstandskiezen, klaagde patiënte over hevige pijn in de bovenkaak zonder duidelijke lokalisatie. De behandelend tandarts kon geen oorzaak vinden.

Na 2 maanden kreeg patiënte onwillekeurige inversie en flexie van de rechter enkel, soms met schokkende bewegingen. Ook kreeg zij tintelingen in de benen en werd het lopen onzeker, vooral in het donker. Na weer 2 maanden, 1 jaar na het begin van de ziekte, bemerkte de familie evenwichts- en coördinatiestoornissen en een onduidelijke spraak. Patiënte klaagde over wazig zien. Zij werd 2 maal opgenomen op verschillende psychiatrische afdelingen wegens toenemende angst, regressief gedrag en pijn in het gelaat. Oriënterend lichamelijk onderzoek door een psychiater liet geen afwijkingen zien. De diagnose 'conversie en persoonlijkheidsstoornis niet anders omschreven' werd gesteld.

Enkele maanden later namen de onwillekeurige bewegingen in alle extremiteiten toe, vergezeld van gegeneraliseerde stijfheid. Patiënte werd opnieuw opgenomen op de afdeling Psychiatrie van een algemeen ziekenhuis met een vrijwel akinetisch, mutistisch beeld. Bij onderzoek door de geconsulteerde neuroloog was patiënte wakker. De aandacht was slecht te trekken en niet vast te houden. Verbale reacties waren er nauwelijks en opdrachten werden niet uitgevoerd. Patiënte keek de arts kort aan, maar volgde hem niet met de ogen. Zij had gegeneraliseerde hypertonie met dystonie distaal aan armen en benen. De voetzoolreflex rechts vond plaats volgens Babinski. Tijdens deze opname kreeg patiënte een tonisch-klonisch insult.

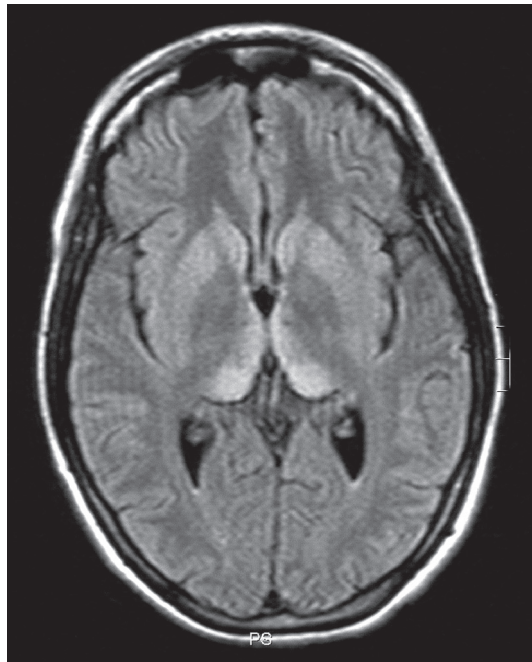
Oriënterend onderzoek van bloed en liquor bracht geen relevante afwijkingen aan het licht. De ziekte van Wilson

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Postbus 85.500, 3508 GA Utrecht.
Afd. Pathologie: hr.C.Jansen, assistent-geneeskundige.
Nederlands Surveillance Centrum voor Prionziekten, afd. Pathologie: mw.dr.A.J.M.Rozemuller, neuropatholoog.
Erasmus MC, afd. Epidemiologie en Biostatistiek, Rotterdam.
Hr.M.P.W.A.Houben, arts-onderzoeker (thans: assistent-geneeskundige, St. Elisabeth Ziekenhuis, Tilburg); hr.P.Sanchez-Juan, arts-onderzoeker en neuroloog; mw.prof.dr.C.M.van Duijn, genetisch epidemioloog.
Mesos Medisch Centrum, afd. Neurologie, Utrecht.
Hr.dr.J.I.Hoff, neuroloog.
Correspondentieadres: hr.C.Jansen (c.jansen@lab.azu.nl).

kon worden uitgesloten. In de liquor was het zogenaamde 14-3-3-eiwit afwezig en de concentratie tau-eiwit sterk verhoogd. Het EEG was diffuus vertraagd, links meer dan rechts, zonder periodieke complexen. Bij MRI werd een verhoogd signaal gezien in het pulvinar en de dorsomediale kernen van beide thalami (figuur 1). Op basis van deze gegevens werd de waarschijnlijkheidsdiagnose 'variant-CJD' gesteld en werd patiënte aangemeld, aangezien voor prionziekten meldingsplicht bestaat op grond van de Infectieziektenwet. De toestand van patiënte verslechterde verder

en na een ziektebeloop van 18 maanden overleed zij op de leeftijd van 26 jaar. De familie gaf toestemming voor obductie.

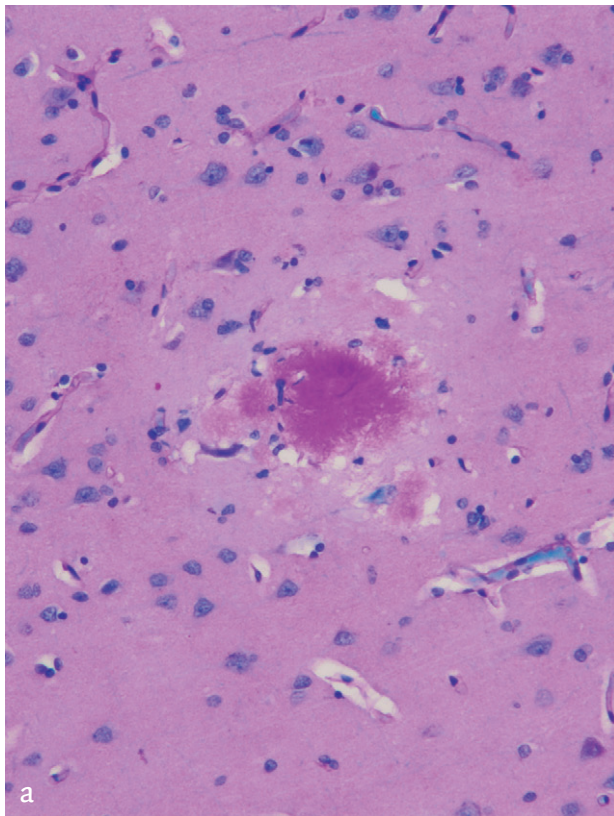
Neuropathologische bevindingen en genetisch onderzoek. Het gewicht van de hersenen bedroeg 1310 g na fixatie in formaline. Macroscopisch onderzoek toonde geen afwijkingen. Microscopisch onderzoek van het cerebrum en cerebellum toonde spongiforme veranderingen, voornamelijk gelokaliseerd in basale ganglia, thalamus, occipitale schors en mesencefalon. In het pulvinar was een opvallende gliose aanwezig. Verspreid werden voor variant-CJD karakteristieke fibrillaire amyloïde plaques aangetroffen, omgeven door een zone van spongiforme veranderingen, zogenaamde floride plaques (figuur 2a). Aanvullend immunohistochemisch onderzoek met antilichamen gericht tegen prioneiwitten (3F4-anti-PrP) gaf beelden die typisch zijn voor variant-CJD, met pericellulaire aankleuring en aankleuring van plaques (zie figuur 2b). Western-eiwitblotanalyse toonde een proteïnaseresistente PrP-type-2B-isovorm (figuur 3). Analyse van het gen van het prioneiwit (PrNP) op chromosoom 20 toonde homozygotie voor methionine op codon 129. Er werden geen mutaties in het open leesraam ('open reading frame') van PrNP gevonden.



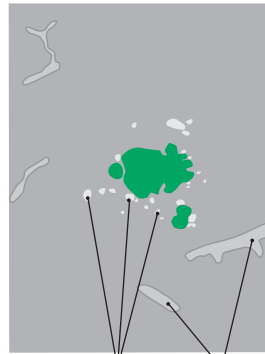
FIGUUR 1. MRI -opname bij patiënt A met de variantziekte van Creutzfeldt-Jakob: er zijn symmetrische hyperintensiteiten in het pulvinar (zogenaamd 'pulvinar sign') en de dorsomediale kernen van beide thalami ('fluid-attenuated inversion recovery' (FLAIR)-gewogen opname).

Variant-CJD komt met name voor in het Verenigd Koninkrijk. Op 4 oktober jongstleden bedroeg het officiële aantal patiënten met waarschijnlijk of zeker variant-CJD 158, van wie er 108 waren overleden (tabel 1; www.cjd.ed.ac.uk). Buiten Europa is de ziekte alleen waargenomen in Japan, Canada en de Verenigde Staten. Bij een aantal van de patiënten uit Frankrijk, de patiënt uit Ierland en alle gevallen buiten Europa ging het waarschijnlijk om expositie aan met BSE besmet rundvlees tijdens een bezoek aan het Verenigd Koninkrijk.

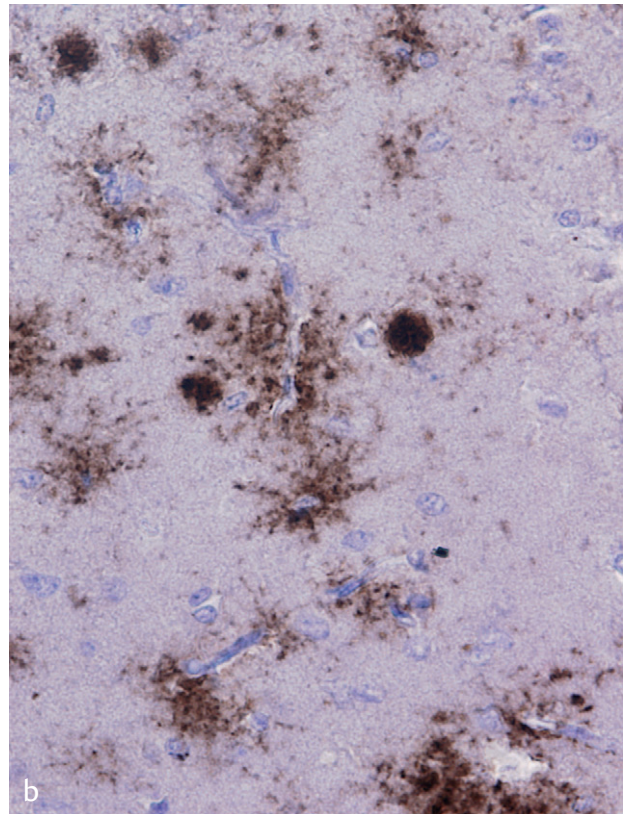
Kliniek. Variant-CJD onderscheidt zich zowel klinisch als neuropathologisch van de sporadische vorm van CJD.⁶⁻⁸ Sporadische CJD wordt meestal gekenmerkt door een snel progressieve dementie met cerebellaire symptomen, (extra)piramidale verschijnselen en tenslotte myoklonieën en akinetisch mutisme. De gemiddelde leeftijd bij aanvang van de ziekte is 60-70 jaar en de meeste patiënten overlijden binnen 6 maanden. De hier beschreven patiënte toonde echter het klinische beeld van variant-CJD. Patiënten met deze aandoening zijn vaak jonger, met een gemiddelde leeftijd bij aanvang van de ziekte van 29 jaar (uitersten: 12-74) en tonen een langer ziektebeloop van gemiddeld 14 maanden, dat wordt gekenmerkt door vroege psychiatrische symptomen, zoals depressie, angst, wanen, en slapeloosheid, en vaak ook sensibele klachten, zoals pijn en dysesthesie. Na ongeveer een halfjaar krijgen alle patiënten snel progressieve neurologische symptomen, zoals cerebellaire ataxie, bewegingsstoornissen, visuele afwijkingen, akinetisch mutisme en dementie.⁹⁻¹⁰



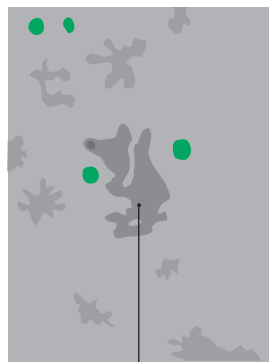
PrP-amyloïde plaque



spongiforme veranderingen
bloedvaten

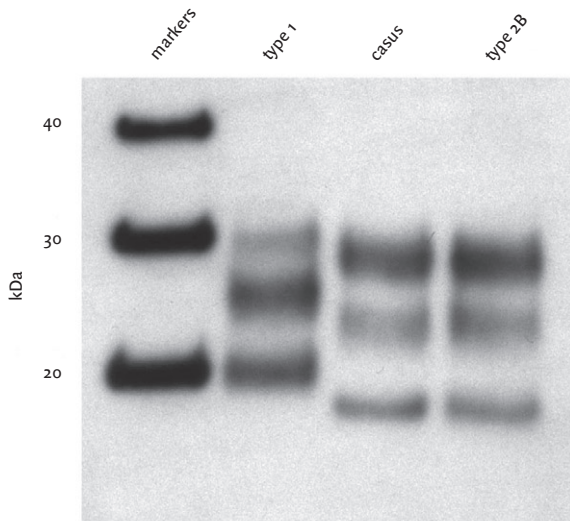


PrP-amyloïde plaque



pericellulaire aankleuring

FIGUUR 2. Postmortale hersencoups van patiënt A: (a) floride plaque, omgeven door een halo van spongiforme veranderingen in de temporale schors (luxol-'periodic-acid-Schiff'(PAS)-kleuring; circa 150 maal vergroot); de optisch lege zones rondom bloedvaten zijn niet-afwijkende Virchow-Robin-ruimten; (b) immunohistochemische kleuringen op prion (3F4-anti-PrP) tonen sterke aankleuring van plaques in de cortex, samen met amorfe en pericellulaire aankleuring (circa 150 maal vergroot).



FIGUUR 3. Western-blotanalyse van proteaseresistent prioneiwit toont bij patiënt A (casus) eenzelfde patroon van glycosylering en molecuulgrootte van het niet-geglycosyleerde fragment (laagste band van circa 19 kDa) als bij een controlepatiënt met de variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob (type 2B); dit patroon verschilt van een patiënt met de sporadische variant van de ziekte (type 1).

TABEL 1. Aantallen patiënten met de variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob per 4 oktober 2005*

Europa	
Verenigd Koninkrijk	158†
Frankrijk	8
Italië	1
Ierland	1
buiten Europa	
Japan	1
Canada	1
Verenigde Staten	1
totaal	170

*Bron: National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit, Edinburgh, Verenigd Koninkrijk.

†108 overleden met zekere diagnose, 44 met waarschijnlijke; 6 zijn nog in leven met waarschijnlijke diagnose (www.cjd.ed.ac.uk/figures.htm).

Diagnostiek. De diagnose steunt tijdens het leven op daarvoor ontwikkelde criteria, waarmee naar schatting 90-95% zekerheid kan worden gekregen (tabel 2). De plaats van aanvullend onderzoek in de diagnostiek van variant-CJD werd eerder in dit tijdschrift uitvoerig besproken.⁶ Samengevat toont het EEG meestal aspectie afwijkingen, maar niet de voor sporadische CJD kenmerkende periodieke complexen.¹¹ Bij MRI wordt bij 75-85% van de patiënten een symmetrisch hoog signaal gezien in het pulvinar (zogenoemd 'pulvinar sign'), de dorsomediale kernen van de thalami, de periaqueductale grijze stof en soms in de cortex. Deze afwijkingen zijn vooral goed te zien in T₂-, 'proton density'- en 'fluid-attenuated inversion recovery'(FLAIR)-gewogen opnamen. Ook bij de sporadische vorm van CJD is het pulvinar soms hyperintens, maar bij die patiënten is de signaalintensiteit gelijk aan die elders in de hersenen.

Het hoge signaal in het pulvinar, zoals in figuur 1, heeft een specificiteit van nagenoeg 100% en vormt daarmee het belangrijkste onderscheidende diagnostische kenmerk.¹² Dat de behandelend neuroloog in deze casus het pulvinarsignaal herkende, speelde een cruciale rol bij het stellen van de diagnose.

Met de 14-3-3-eiwittest kan men in een liquormonster neuronenverval aantonen, maar met een sensitiviteit van 50% is deze test van minder belang dan bij de diagnose van sporadische CJD.¹³ De aanwezigheid van tau-eiwit in de liquor, in een concentratie van > 500 pg/ml, heeft bij variant-CJD een sensitiviteit van 80% en een specificiteit van 94%.¹¹

Tot nu toe zijn alle beschreven patiënten met variant-CJD homozygoot voor het aminozuur methionine (basenvolgorde: ATG) in codon 129 van PrNP,¹⁴ hetgeen ook bij onze patiënte het geval was. Echter, ook patiënten met sporadische CJD zijn vaker dan verwacht homozygoot, en daarmee heeft deze bepaling geen waarde bij de diagnostiek. Voor de pathogenese is de bevinding wél van belang, omdat is vastgesteld dat het PrP-eiwit bij de methionine-129-variant gemakkelijker de voor de ziekte kenmerkende starre ruimtelijke structuur aanneemt dan de valine-129-variant.¹⁵

In tegenstelling tot bij de sporadische vorm van CJD is PrP bij patiënten met variant-CJD ook in de lymforeticulaire weefsels aanwezig, zoals tonsillen, lymfklieren en milt.^{16, 17} Als een behandelbare aandoening nog tot de differentiaal-diagnose behoort en andere diagnostiek niet mogelijk is, kan steun voor de diagnose 'variant-CJD' worden gezocht in een tonsil- of hersenbiopsie. Dit wordt echter vanwege de infectierisico's en de mogelijkheid van een fout-negatieve uitslag bij hersenbiopsie alleen bij uitzondering geadviseerd.

Obductie. Het stellen van de diagnose 'variant-CJD' heeft dermate belangrijke consequenties voor de volksgezondheid dat post mortem een definitieve diagnose gesteld moet

TABEL 2. Diagnostische criteria voor de sporadische en de nieuwe variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob*

sporadische vorm

- I. progressieve dementie
- II. a. myoclonus
 - b. visuele of cerebellaire stoornissen
 - c. piramidale of extrapiramidale kenmerken
 - d. akinetisch mutisme
- III. typische EEG-afwijkingen†
- IV. liquor: positieve uitslag bij onderzoek op 14-3-3-eiwit

diagnose

zeker bij neuropathologische bevestiging
 waarschijnlijk bij
 criterium I met 2 criteria uit II of III
 mogelijke diagnose met criterium IV
 mogelijk bij criterium I met 2 criteria uit II en met ziekte duur < 2 jaar

variante vorm

- I. a. progressieve neuropsychiatrische stoornis
 - b. ziekte duur > 6 maanden
 - c. routineonderzoek geeft geen aanwijzingen voor een alternatieve diagnose
 - d. in voorgeschiedenis geen iatrogene blootstelling
- II. a. vroege psychiatrische symptomen‡
 - b. aanhoudende pijnlijke sensibele symptomen§
 - c. ataxie
 - d. myoclonus of chorea of dystonie
 - e. dementie
- III. a. EEG afwijkend, maar niet typisch zoals bij sporadische CJD
 - b. MRI: bilaterale hyperintensiteiten in de thalamus

diagnose

zeker bij criterium Ia met neuropathologische bevestiging
 waarschijnlijk bij criterium I met 4 criteria uit II en met IIIa en IIIb
 mogelijk bij criterium I met 4 criteria uit II en met IIIa

*Bron: www.cjd.ed.ac.uk/criteria.htm.

†Gegeneraliseerde bilaterale periodieke complexen met scherpe golven, ongeveer 1 Hz.

‡Depressie, angst, apathie, teruggetrokken gedrag, wanen.

§Pijn en/of dysesthesie.

Dames en Heren, de hier beschreven patiënte is de eerste in Nederland met variant-CJD. Mogelijk zal de ziekte zich in de toekomst bij meer patiënten openbaren. Tot op heden werd namelijk bij 79 runderen in Nederland BSE aangetroffen (www.g.minlnv.nl) en de kans bestaat dus dat meer mensen met de ziekte besmet zijn geraakt, voordat er uitgebreide preventieve maatregelen werden genomen om de verspreiding van BSE tegen te gaan. Bovendien kan er transmissie hebben plaatsgevonden via de import van met BSE besmet vlees uit het Verenigd Koninkrijk. De diagnose heeft belangrijke consequenties voor de volksgezondheid: variant-CJD kan worden overgedragen via bloedtransfusie, weefsel- en orgaandonatie, met name van cornea en dura mater, via chirurgische instrumenten en lymforeticulair weefsel. Derhalve is vroege opsporing cruciaal om verdere verspreiding te voorkomen. Aangezien patiënten met de ziekte zich meestal presenteren met psychiatrische verschijnselen, wordt vooral van psychiaters oplettendheid gevraagd. Bij jonge patiënten met snel progressieve psychiatrische symptomen en onverklaarbare neurologische verschijnselen, vooral sensibiliteitsstoornissen, moet u de mogelijkheid van variant-CJD overwegen.

Prionziekten vallen onder groep B van de Infectieziektenwet. Patiënten met waarschijnlijk sporadische CJD of variant-CJD dienen binnen 2 werkdagen na vaststelling van de diagnose te worden gemeld. Dit kan bij het Instituut Epidemiologie & Biostatistiek van het Erasmus MC te Rotterdam; telefoon 010-4088217, info.cjd@erasmusmc.nl. Voor neuropathologisch onderzoek kan men contact opnemen met W.G.M.Spliet, patholoog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Nederlands Surveillance Centrum voor Prionziekten, afdeling Pathologie, Utrecht; telefoon 030-2506565.

Beide eerstgenoemde auteurs hebben in gelijke mate bijgedragen aan het artikel.

Prof.J.W.Ironside en dr.M.W.Head, National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit, Edinburgh, Verenigd Koninkrijk, leverden een bijdrage aan figuur 3; dr.R.G.Will, National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit, Edinburgh, Verenigd Koninkrijk, hielp bij het stellen van de diagnose bij de beschreven patiënte; W.G.M.Spliet, patholoog, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Nederlands Surveillance Centrum voor Prionziekten, afdeling Pathologie, Utrecht, hielp bij de obductie en bij het schrijven van het manuscript; en M-J.van Rijn en M.Sie, arts-onderzoekers, Erasmus MC, afd. Epidemiologie en Biostatistiek, Rotterdam, droegen bij aan het epidemiologisch onderzoek.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: het onderzoek naar de ziekte van Creutzfeldt-Jakob wordt gesteund door het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport.

Aanvaard op 25 oktober 2005

worden op via obductie verkregen materiaal. Deze obducties dienen uitgevoerd te worden onder stringent beschermende condities, zodat eventuele infectierisico's tot een minimum beperkt worden. Als bewijs voor de diagnose gelden uitgebreide spongiforme veranderingen in met name de basale ganglia, een opvallende gliose in de posterieure thalamus en talrijke amyloïde plaques in de cerebrale en cerebellaire cortex, die omgeven zijn door een halo van spongiforme veranderingen (floride plaques).^{3 18} Met immunohistochemisch onderzoek kan een ophoping van PrP in de plaques aangetoond worden. Bovendien wordt op een western-blot een type-2B-prioneiwit gevonden, hetgeen karakteristiek is voor variant-CJD.

Literatuur

- 1 Prusiner SB. Shattuck lecture – neurodegenerative diseases and prions. *N Engl J Med.* 2001;344:1516-26.
- 2 Wells GA, Scott AC, Johnson CT, Gunning RF, Hancock RD, Jeffrey M, et al. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet Rec.* 1987;121:419-20.
- 3 Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet.* 1996;347:921-5.
- 4 Hill AF, Desbruslais M, Joiner S, Sidle KC, Gowland I, Collinge J, et al. The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature.* 1997;389:448-50, 526.
- 5 Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttie A, et al. Transmissions to mice indicate that 'new variant' CJD is caused by the BSE agent. *Nature.* 1997;389:498-501.
- 6 Croes EA, Gool WA van, Jansen GH, Duijn CM van. Ziekte van Creutzfeldt-Jakob: diagnostiek, incidentie, preventie en behandeling. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2002;146:750-4.
- 7 Kersseboom R, Koekoek SC, Richardus JH. Het risico van de variant van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob in Nederland en het effect van preventieve maatregelen. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2002;146:754-9.
- 8 Ironside JW. Prion diseases in man. *J Pathol.* 1998;186:227-34.
- 9 Spencer MD, Knight RS, Will RG. First hundred cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease: retrospective case note review of early psychiatric and neurological features. *BMJ.* 2002;324:1479-82.
- 10 Will RG, Zeidler M, Stewart GE, Macleod MA, Ironside JW, Cousens SN, et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol.* 2000;47:575-82.
- 11 Green AJ, Thompson EJ, Stewart GE, Zeidler M, McKenzie JM, Macleod MA, et al. Use of 14-3-3 and other brain-specific proteins in CSF in the diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70:744-8.
- 12 Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA, Knight R, Stewart G, Macleod MA, et al. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet.* 2000;355:1412-8.
- 13 Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, Otto M, Poser S, Wiltfang J, et al. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol.* 1998;43:32-40.
- 14 Zeidler M, Stewart G, Cousens SN, Estibeiro K, Will RG. Codon 129 genotype and new variant CJD. *Lancet.* 1997;350:668.
- 15 Tahiri-Alaoui A, Gill AC, Disterer P, James W. Methionine 129 variant of human prion protein oligomerizes more rapidly than the valine 129 variant; implications for disease susceptibility to Creutzfeldt-Jakob disease. *J Biol Chem.* 2004;279:31390-7.
- 16 Hill AF, Butterworth RJ, Joiner S, Jackson G, Rossor MN, Thomas DJ, et al. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet.* 1999;353:183-9.
- 17 Wadsworth JD, Joiner S, Hill AF, Campbell TA, Desbruslais M, Luthert PJ, et al. Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting assay. *Lancet.* 2001;358:171-80.
- 18 Ironside JW, McCardle L, Horsburgh A, Lim Z, Head MW. Pathological diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *APMIS* 2002; 110:79-87.

Abstract

The first patient with the new variant of Creutzfeldt-Jakob's disease in the Netherlands. – A Dutch woman died at the age of 26 years, after a disease duration of 18 months, due to the new variant of Creutzfeldt-Jakob's disease (vCJD). She had never travelled to the United Kingdom and there was no history of potential iatrogenic exposure. However, she had worked in the catering and food production industry for the previous 6 years and had frequently consumed raw meat. The disease course showed the classical clinical picture of vCJD, which was confirmed by post-mortem examination of the brain. Contrary to classical sporadic CJD, patients with the variant disease are usually younger and present predominantly with psychiatric symptoms. Sensory complaints like pain and dysaesthesiae usually follow soon. Only later are these symptoms followed by rapidly progressive neurological symptoms and signs. All patients genotyped so far are homozygous for methionine on codon 129 of the prion protein gene. Recognition of the disease is of particular importance because of possible transmission via blood and tissues. In patients with rapidly progressive psychiatric symptoms and unexplained neurological signs, particularly sensory complaints, one must consider the possibility of vCJD. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005;149:2949-54