

Psikiyatrik Bulgularla Başlayan Sporadik Creutzfeldt-Jakob Hastalığı Olgusu



Dr. Adile ÖZKAN¹, Dr. İlknur AYDIN CANTÜRK², Dr. Fatma CANDAN²,
Dr. Nihal IŞIK², Dr. Handan Işın ÖZİŞİK KARAMAN³

ÖZET

Creutzfeldt-Jakob hastalığı (CJH) oldukça nadir görülen hızlı seyirli demans ve nöropsikiyatrik belirtilerle seyreden bir prion hastalığıdır. Hastalığın klinik özelliklerinin çeşitlilik göstermesi tanı koyma aşamasında güçlük yaratır. Hastalığın ilk bulgusu psikiyatrik belirtiler olabilir. Psikiyatrik belirtilerin ardından hızlı gelişen demans, ataksi, miyoklonus ile seyreden ve sonrasında CJH tanısı alan erkek hasta, CJH'da psikiyatrik belirtilerle başlangıca dikkat çekmek amacıyla sunulmuştur.

Anahtar Sözcükler: Creutzfeldt-Jakob hastalığı, psikiyatri, demans

SUMMARY

A Case of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease That Developed With Psychiatric Symptoms

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a fairly rare prion sickness characterized by rapidly progressive dementia and neuropsychiatric symptoms. The diversity of clinical characteristics of the disease causes difficulties during diagnosis. The first finding of the disease might be psychiatric symptoms. The male patient who was diagnosed with CJD after dementia, ataxia, and myoclonus developed rapidly following psychiatric symptoms, was presented in order to draw attention to the onset with psychiatric symptoms in CJD.

Key Words: Creutzfeldt-Jakob disease, psychiatry, dementia

GİRİŞ

Creutzfeldt-Jakob hastalığı (CJH) nadir görülen, ilerleyici nörodejeneratif hastalıklardandır. Sporadik, ailesel, iatrojenik ve varyant olarak ortaya çıkar. Olguların büyük çoğunluğu sporadiktir. Görülme oranı milyonda birdir (Johnson 2005, Collins ve ark. 2006). Başlangıç yaşı ortalama 60'dır.

Creutzfeldt-Jakob hastalığı, anksiyete, uykusuzluk, iştahsızlık, halsizlik, kişilik değişikliği gibi öncül belirtilerle başlar (Azorin ve ark. 1993, Kurne ve ark. 2005). Bu bulguları, hızlı ilerleyen bilişsel işlevlerde bozulma ve aylar içinde akinetik mutizme yol açabilen ağır seyirli demans tablosu izler. Demans tablosuna sıklıkla piramidal, ekstrapiramidal ve serebellar bulgular eşlik eder (Zerr ve ark. 2009, Van

Everbroeck ve ark. 2004, Brown ve ark. 1994). Tanıyı destekleyen bulgular; kraniyal magnetik rezonans görüntüleme (MRG) tetkikinde T2 ağırlıklı, FLAIR ve difüzyon ağırlıklı görüntülerde bazal ganglia bölgelerinde sinyal değişiklikleri saptanması, elektroensefalografide (EEG) düzenli aralıklarla keskin dalga deşarjların varlığı ve beyin omurilik sıvısında (BOS) protein 14-3-3'ün pozitifliği (Mittal ve ark. 2002, Finkenstaedt ve ark. 1996, Hsich ve ark. 1996, Wieser ve ark. 2006, Green 2002). Kesin tanı için histopatolojik inceleme yapılmalıdır (Brown ve ark. 1986). Hastalık hızlı seyirlidir, belirtilerin başlamasından yaklaşık bir yıl sonra vakaların %90'ı kaybedilir (Glatzel ve ark. 2005, Will ve Matthews 1984).

Geliş Tarihi: 10.10.2013 - **Kabul Tarihi:** 30.01.2014

¹Yrd. Doç., ³Prof., Nöroloji AD., Çanakkale 18 Mart Üniv. Tıp Fak., Çanakkale. ²Uzm., Nöroloji AD., İstanbul Medeniyet Üniv. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul.

Dr. Adile Özkan, e-posta: dradileozkan@gmail.com

Bu makalede ileri yaşta psikiyatrik belirtilerle başlayan, hızlı ilerleyen demans ve miyoklonusun izlendiği sporadik CJH olgusu tartışılmıştır.

OLGU

Seksen bir yaşında erkek hasta her iki kolda sıçrama, genel durum bozukluğu ve şuur kaybı yakınması ile yakınları tarafından acil servise getirildi. Yalnız yaşayan hastanın eşini 4 yıl önce kaybetmesinin ardından içine kapandığı, son bir yıldır hayaller görmeye başladığı ve öz bakımında belirgin azalma olduğu öğrenildi. Yakınlarına evine sürekli hırsızların girdiğini ve evin duvarlarından kanlar aktığını ifade eden hastanın yaklaşık bir ay öncesinde ziyaret edildiği sırada oldukça bitkin halde olduğu aktarıldı. Geçmişe dair olayları hatırlayabilen hastanın zaman zaman yakınlarının ismini hatırlamakta sorun yaşadığı, bu dönemde kendi başına yemek yiyebilen hastanın dengesizlik nedeniyle ayağa kalkıp yürümekte zorlandığı, günün büyük kısmını yatakta geçirdiği ve yakınları ile hiç iletişim kurmadığı öğrenildi. Günün büyük bir kısmında hastanın her iki elinde sıçrama şeklinde istem dışı hareketlerin görüldüğü yakınları tarafından belirtildi. Gece kabuslar gören hastanın huzursuzluğunun artması üzerine doktora götürüldüğü ve demans ön tanısı ile donepezil, ketiapin tedavisine başlandığı ifade edildi. Durumu giderek kötüleşen hasta yaklaşık iki hafta sonrasında yataktan kalkamaz ve yakınları ile iletişim kuramaz hale gelmesi ve her iki kolunda istem dışı hareketlerde belirgin artış izlenmesi üzerine acil servise getirildi.

Hastanın nörolojik muayenesinde uykuya eğilimliydi, kooperyasyon ve yönelimi değerlendirilemedi. Ağrılı uyarana göz açıyordu. İstemli motor hareketleri mevcuttu. Glaskow koma skalası (GKS) 9 olarak değerlendirildi. Kranial sinir muayenesi değerlendirilebildiği kadarıyla normaldi. Her iki dirsek, el bileği ve dizlerde kas sertliği (rijidite) mevcuttu. Derin tendon refleksleri her iki üst ekstremitede artmıştı. Taban derisi refleksi bilateral lakayttı. Her iki üst ekstremitte ve başında oldukça sık miyoklonik hareketleri vardı. Miyoklonik hareketler ses ve dokunma ile artıyordu. Hasta nöroloji yoğun bakım ünitesine yatırılarak etiyolojik incelemeye alındı. Öz ve soy geçmişi bir özellik yoktu.

Hematolojik ve biyokimyasal incelemeleri normal sınırlardaydı. Elektroensefalografide zemin aktivitesinde yaygın yavaşlama ile birlikte saniyede 1,5-2 Hz ile gelen büyük amplitüdü keskin ve trifazik dalgalardan oluşan tekrarlayıcı düzenli aralıklarla gelen deşarjlar mevcuttu. Kranial MRG'sinde T2 ağırlıklı incelemede bilateral kaudat başında ve putamenlerde minimal sinyal artışı ve difüzyon ağırlıklı görüntülemelerinde bu düzeylerde difüzyon kısıtlaması tespit edildi. Lomber ponksiyon yapılan hastanın BOS mikrobiyolojik ve biyokimyasal değerleri normaldi. BOS 14-3-3 proteini pozitif

saptandı. BOS nöron spesifik enolaz 40 ng/ml (normal değer <20 ng/ml) idi.

Psikiyatrik bulgularla başlayan subakut seyirli demans, miyoklonus, piramidal ve ekstrapiramidal bulguları olan hasta tipik görüntüleme, EEG ve BOS bulgularının da tanıyı desteklemesi üzerine Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) klinik tanı ölçütlerine uygun olarak olası CJH tanısı konuldu (WHO 1998) (Tablo 1).

Takibi sırasında destek tedavisine yanıt vermeyen hastada, ateş yüksekliği ve pnömöni gelişti. Hasta yatışının 19. gününde kaybedildi. Yakınları hastalığın kesin tanısına yönelik beyin biyopsisi teklifini kabul etmedi.

TARTIŞMA

Creutzfeldt-Jakob hastalığı en sık görülen insan prion hastalığıdır. Toplumda %80-90 oranında sporadik formu görülür (Brown ve ark. 1994, Will ve Matthews 1984). Hastalık her iki cinsi eşit etkiler ve orta-ileri yaşta ortaya çıkar (Zerr ve ark. 2009, Brown ve ark. 1986, Glatzel ve ark. 2005). Psikiyatrik belirtilerin de görüldüğü ilk belirtilerden sonra bilişsel fonksiyonlarda bozulma, hızlı ilerleyen demans tablosu gösterir. Demans dışında en sık piramidal, ekstrapiramidal ve ataksi-nin ön planda olduğu serebellar bulgular görülür. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde miyoklonus sıklıkla tabloya eşlik eder (Collins ve ark. 2006, Van Everbroeck ve ark. 2004, Brown ve ark. 1994). Olgumuzda psikiyatrik bulgularla başlayan subakut ilerleyici demans ve eşlik eden nörolojik bulguların olması nedeniyle ayırıcı tanıda merkezi sinir sistemi enfeksiyonları, intrakraniyal yer kaplayıcı lezyonlar ile demans tabloları düşünülmüştür. Oldukça hızlı ilerleyen demans tablosunun olması Alzheimer hastalığı ve klinik bulgularının benzememesi nedeniyle Lewy cisimcikli demans tanıları dışlanmıştır. Vasküler demans tanısı etiyolojide rol oynayan risk faktörlerinin ve kranial MRG görüntülemelerinde vasküler demansa özgü bulguların olmaması nedeniyle düşünülmemiştir. Merkezi sinir sistemi (MSS) enfeksiyonları anamnez, kranial görüntüleme, BOS incelemeleri ile dışlanmıştır. CJH ön tanısı düşünülen hastanın aile öyküsünün olmaması nedeniyle ailevi prion hastalıkları tanısından uzaklaşmıştır. Varyant CJH tanısı, olgumuzun başlangıç yaşının geç olması ve sporadik CJH'a özgü EEG bulguları olması nedeniyle düşünülmemiştir.

Creutzfeldt Jakob hastalığının başlangıç döneminde anksiyete, yorgunluk, kişilik değişiklikleri, iştahsızlık gibi prodromal bulgular görülebilir. Alan yazında psikiyatrik bulgularla başlayan olgu bildirimleri mevcuttur. Hastalığın başlangıç döneminde daha nadir tanımlanan psikiyatrik bulgular ilerleyen dönemlerde sıklıkla görülür (Wall ve ark. 2005, Azorin ve ark. 1993, Dervaux ve Laine 2003, Solvason ve ark. 2002, Keshavan ve ark. 1987). Hastalar başlangıçta genellikle

TABLO 1. Creutzfeldt-Jacob Hastalığı İçin Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Klinik Tanı Ölçütleri.

Muhtemel CJH

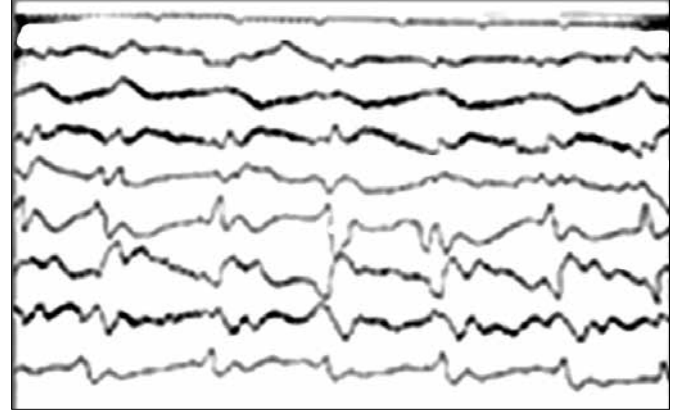
1. İlerleyici demans
2. Tipik EEG
3. Aşağıdakilerden en az ikisi:
 - Miyoklonus
 - Görsel bozukluk
 - Serebellar bulgular
 - Piramidal veya ekstrapiramidal bulgular
 - Akinetik mutizm

Mümkün CJH

1. İlerleyici demans
2. Atipik EEG veya EEG bilgisi mevcut değil
3. Aşağıdakilerden en az ikisi:
 - Miyoklonus
 - Görsel bozukluk
 - Serebellar bulgular
 - Piramidal veya ekstrapiramidal bulgular
 - Akinetik mutizm
4. Demans süresi iki yıldan daha az

Kesin CJH

1. Karakteristik nöropatoloji
2. Beyin dokusunda Western blot analizi ile proteaza dirençli prion proteininin saptanması
3. Nöropatolojik incelemede scrapie ile ilintili fibrillerin saptanması
4. Hastalıklı beyin dokusu inokülasyonu ile deneysel bulaşmanın gösterilmesi



ŞEKİL 1. Elektroensefalografide zemin aktivitesinde yaygın yavaşlama ile birlikte saniyede 1,5-2 Hz ile gelen büyük amplitüdlü keskin ve trifazik dalgalardan oluşan tekrarlayıcı düzenli aralıklarla gelen deşarjlar.

EEG'nin özgüllüğü %74-94, duyarlılığı ise %64-67 olarak bildirilmiştir (Zerr ve ark. 2000).

Kraniyal MRG'de, kaudat çekirdek ve putamende T2 ağırlıklı görüntülerde sinyal artışı ve difüzyon ağırlıklı çekimlerde difüzyonda kısıtlanma CJH için tipiktir. Çalışmalarda difüzyon ağırlıklı MRG'nin hastalık için yüksek oranda özgüllük ve duyarlılık gösterdiği bildirilmiştir (Shiga ve ark. 2004, Young ve ark. 2005). Hastalığın erken dönemlerinde bile difüzyon kısıtlamasının görülmesi erken tanı açısından büyük önem taşır (Ukisu ve ark. 2005, Bahn ve Parchi 1999). Olgumuzda tanımlanan özelliklere benzer şekilde görüntüleme bulguları tespit edilmiştir.

Creutzfeldt-Jakob hastalığında %93 oranında BOS 14-3-3 proteini pozitif saptanır. BOS 14-3-3 proteini hastalık için yüksek oranda duyarlı olmasına karşın özgüllüğü yüksek değildir. Fakat pozitifliği tanıyı destekler. Tanıyı destekleyen bir başka bulgu BOS nöron spesifik enolaz değerindeki yüksekliktir (Hsich ve ark. 1996, Green 2002). Olgumuzun BOS 14-3-3 proteini pozitif ve nöron spesifik enolaz değeri yüksek olarak tespit edilmiştir.

Psikiyatrik belirtiler, subakut ilerleyici demans, piramidal, ekstrapiramidal ve serebellar bulguları olan olguda tipik EEG bulgularının da eşlik etmesi üzerine Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) klinik tanı ölçütlerine uygun olarak olası sporadik CJH tanısı konulmuştur (WHO 1998). Mevcut görüntüleme ve BOS bulguları tanıyı desteklemiştir.

Creutzfeldt-Jakob hastalığı psikiyatrik belirtilerle başlayabilmektir. Özellikle daha öncesine ait psikiyatrik öyküsü olmayan ileri yaşta hastalar, etiyolojide rol alabilecek organik nedenli patolojiler açısından ayrıntılı tetkik edilmeli ve olası nörolojik bulgu gelişimi açısından yakın takip edilmelidir. Hızlı ilerleyen demans ve fokal nörolojik bulguların eşlik ettiği tablolarda CJH tanısı akla gelmeli ve buna yönelik EEG ve beyin görüntüleme tetkikleri planlanmalıdır.

depresyon tanısı olarak psikiyatri hekimlerince takip edilir. Paranoid hezeyanlar ve görsel varsanılar şeklinde psikotik özellikler gösteren olgu bildirimleri mevcuttur (Keshavan 1987). Psikiyatrik belirtiler varyant tip CJH'da daha sık bildirilmesine karşın sporadik CJH'da tipik depresyon bulguları ile başlayan olgu bildirimleri de mevcuttur (Solvason ve ark. 2002). Olgumuzda kişilik değişikliği, içe kapanma, öz bakımında azalma gibi depresif belirtilerin ardından paranoid hezeyanlar ve görsel varsanıların görüldüğü psikotik bozukluk gözlemlenmiştir.

Hızlı ilerleyici demans ve nörolojik bulguları olan hasta da CJH ön tanısı düşünülerek elektroensefalografi (EEG) tetkiki yapılmıştır. EEG'sinde zemin aktivitesinde yaygın yavaşlama ile birlikte saniyede 1,5-2 Hz ile gelen büyük amplitüdlü keskin ve trifazik dalgalardan oluşan tekrarlayıcı düzenli aralıklarla gelen deşarjlar saptanan hastanın EEG bulguları, CJH'yi destekleyici nitelikte bulunmuştur. Creutzfeldt-Jakob hastalığında EEG erken dönemlerde normal olabilir. Tekrarlanan EEG tetkiklerinde veya ilerleyen hastalık dönemlerinde yüksek oranda tipik olarak yavaş dalga zemininde düzenli aralıklarla gelen, bifazik ya da trifazik eş zamanlı bilateral keskin dalga kompleksleri saptanır (Wieser ve ark. 2006). Yapılan çalışmalarda hastalık için

KAYNAKLAR

- Azorin JM, Donnet A, Dassa D ve ark. (1993) Creutzfeldt–Jacob disease misdiagnosed as depressive pseudo dementia. *Compr Psychiatry* 34:42–4.
- Bahn MM, Parchi P (1999) Abnormal diffusion-weighted magnetic resonance images in Creutzfeldt–Jakob disease. *Arch Neurol* 56:577–83.
- Brown P, Gibbs CJ, Rodgers-Johnson P ve ark. (1994) Human spongiform encephalopathy: the NIH series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 35:513–29.
- Brown P, Cathala F, Castaigne P ve ark. (1986) Creutzfeldt–Jacob disease: Clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. *Ann Neurol* 20:597–602.
- Collins SJ, Sanchez-Juan P, Masters CL ve ark. (2006) Determinants of diagnostic investigation sensitivities across clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Brain* 129:2278–87.
- Dervaux A, Laine H (2003) The psychiatric forms of Creutzfeldt–Jakob disease. *Presse Med* 32:1466–8.
- Finkenstaedt M, Szudra A, Zerr I ve ark. (1996) MR imaging of Creutzfeldt–Jakob disease. *Radiology* 199:793–8.
- Glatzel M, Stoek K, Seeger H ve ark. (2005) Human prion diseases: Molecular and clinical aspects. *Arch Neurol* 62:545–52.
- Green AJ (2002) Use of 14-3-3 in the diagnosis of Creutzfeldt–Jakob disease. *Biochem Soc Trans* 30:382–6.
- Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ ve ark. (1996) The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 335:924–30.
- Johnson RT (2005) Prion diseases. *Lancet Neurol* 4:635–42.
- Keshavan MS, Lishman WA, Haghes JT (1987) Psychiatric presentation of Creutzfeldt–Jacob disease. A case report. *Br J Psychiatry* 151:260–3.
- Kurue A, Ertuğrul A, Yağcıoğlu EA ve ark. (2005) Creutzfeldt–Jakob Hastalığı: Psikiyatrik Belirtilerle Başlayan Bir Olgu. *Türk Psikiyatri Derg* 16:55–9.
- Mittal S, Farmer P, Kalina P ve ark. (2002) Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging with neuropathology in Creutzfeldt–Jakob disease. *Arch Neurol* 59:128–34.
- Shiga Y, Miyazawa K, Sato S ve ark. (2004) Diffusionweighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt–Jakob disease. *Neurology* 63:443–9.
- Solvason HB, Harris B, Zeifert P ve ark. (2002) Psychological versus biological clinical interpretation: A patient with prion disease. *Am J Psychiatry* 159:528–37.
- Ukisu R, Kushihashi T, Kitanosono T ve ark. (2005) Serial diffusionweighted MRI of Creutzfeldt–Jakob disease. *Am J Roentgenol* 184:560–6.
- Van Everbroeck B, Dobbeleir I, De Waele M ve ark. (2004) Differential diagnosis of 201 possible Creutzfeldt–Jakob disease patients. *J Neurol* 251:298–304.
- Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ ve ark. (2005) Diffusionweighted and fluidattenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt–Jakob disease: High sensitivity and specificity for diagnosis. *Am J Neuroradiol* 26:1551–62.
- Wall C, Rummans T, Aksamit A ve ark. (2005) Psychiatric manifestations of Creutzfeldt–Jakob disease: a 25-year analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 17:489–95.
- Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D (2006) EEG in Creutzfeldt–Jakob disease. *Clin Neurophysiol* 117: 935–51.
- Will R, Matthews W (1984) A retrospective study of Creutzfeldt–Jakob disease in England and Wales 1970–79. I: Clinical features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:134–40.
- World Health Organization (1998) Global surveillance, diagnosis and therapy of human Transmissible Spongiform Encephalopathies: Report of a WHO consultation (WHO/EMC/ZDI/98/9), Geneva.
- Zerr I, Kallenberg K, Summers DM ve ark. (2009) Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Brain* 132:2659–68.
- Zerr I, Pocchiari M, Collins S ve ark. (2000) Analysis of EEG and CSF 1433 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt–Jakob disease. *Neurology* 55:811–5.