



Psikiyatrik Bozuklukların Ayırıcı Tanısında Sporadik Creutzfeldt-Jakob Hastalığı: İki Olgu Sunumu

Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease in the Differential Diagnosis of Psychiatric Disorders: Two Case Reports

● Fethah Eren, ● Ahmet Hakan Ekmekçi*, ● Şerefñur Öztürk*

Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniđi, Konya, Türkiye

*Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya, Türkiye

Öz

Creutzfeldt-Jakob hastalığı (CJH); bilişsel ve ruhsal durumda bozulma, serebellar ataksi, miyoklonik hareketler ve görme kaybı bulguları ile ortaya çıkan bir prion hastalığıdır. Hızla ilerleyerek ölüme sebep olması nedeni ile diğer hastalıklardan ayırt edilmesi önemlidir. Kesin tanı postmortem otopsi sonucunda alınan beyin örneğinin, histopatolojik incelemesi ile konulur. Hastaların farklı klinik özelliklerle başvurmaları hastalığın tanınmasını güçleştirmektedir. Birinci olgu; elli yaşında erkek, üç aydır olan ajitasyon, bilinç bozukluğu ve istemsiz hareketler nedeni ile kliniğe yatırıldı. İkinci olgu; yetmiş yaşında erkek unutkanlık, konversiyon bozukluğu şeklinde total görme kaybı ve ataksi yakınması ile başvurdu. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve elektroensefalografi (EEG) ile tanısız olarak desteklenen hastanın beyin omurilik sıvısı incelemesinde 14.3.3 protein yüksekliği belirlendi. Sonuçta hızlı gelişen nöropsikiyatrik hastalık özellikleri olan bu olgularda prion hastalığı düşünüldü. Bu hastalarda tekrarlanan EEG ve MRG incelemesi tanısal açıdan oldukça faydalıdır. Etkin tedavisi olmasa da koruyucu önlemler açısından hastalığın tanınması oldukça önemlidir.

Anahtar Sözcükler: Prion, Creutzfeldt-Jakob hastalığı, psikiyatri

Abstract

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a prion disease manifesting with signs of impaired conscious and mental state, cerebellar ataxia, myoclonus, and loss of vision. Since the disease progresses rapidly to death, it is important to distinguish it from other diseases. The exact diagnosis is made by postmortem histopathological analysis of the brain. The diagnosis of CJD is difficult because the clinical presentation varies between cases. In this paper, we present two cases of CJD. The first case was a 50-year-old male who was admitted with agitation, impaired consciousness and involuntary movements for three months. The second case was a 70-year-old male presented with forgetfulness, total loss of vision in the form of conversion disorder and ataxia. Diagnostic support was provided by magnetic resonance imaging (MRI) and electroencephalography (EEG). Increased cerebrospinal fluid concentration of 14.3.3 protein was determined. As a result, prion disease was considered in these cases due to rapid progression of the neuropsychiatric symptoms. Repeated EEG and MRI are useful for diagnosis in these patients. Although there is not effective treatment, diagnosis of the condition is very important in terms of preventive measures.

Keywords: Prion, Creutzfeldt-Jakob disease, psychiatry

Giriş

Creutzfeldt-Jakob hastalığı (CJH); hızlı ilerleyerek mortalite ile sonuçlanan nörodejeneratif bir ensefalopati tablosudur. Bu hastalık, fizyolojik yapıda çözünebilir olarak bulunan PrPc proteininin yanlış katlanması ile çözünemeyen izoformu PrPSc proteinine dönüşmesi sonucu meydana gelir (1). PrPc proteininin nöroprotektif etkinliği bulunmaktayken PrPSc proteinine dönüştüğü

zaman nörotoksik etkinlik kazandığı görülür. Bu agregatların beyinde birikimi sonucunda spongiform yapıda dejenerasyon ve bazı nöro-psikiyatrik klinik bulgular meydana gelir (2). CJH'nin sporadik, varyant, familial ve iatrojenik olmak üzere dört farklı alt tipi bulunmaktadır. Sporadik form, prion proteinlerinin transformasyonu ve somatik genetik mutasyonlar ile meydana gelir. Varyant form, "deli dana hastalığı" olarak bilinen enfekte hayvanın

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Fethah Eren
Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniđi, Konya, Türkiye
Tel.: +90 505 860 41 46 E-posta: dreren42@hotmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-6834-0827
Geliş Tarihi/Received: 15 Eylül 2017 **Kabul Tarihi/Accepted:** 22 Ocak 2018

©Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Haseki Tıp Bülteni, Galenos Yayinevi tarafından basılmıştır.

©Copyright 2018 by The Medical Bulletin of University of Health Sciences Haseki Training and Research Hospital
The Medical Bulletin of Haseki published by Galenos Yayinevi.

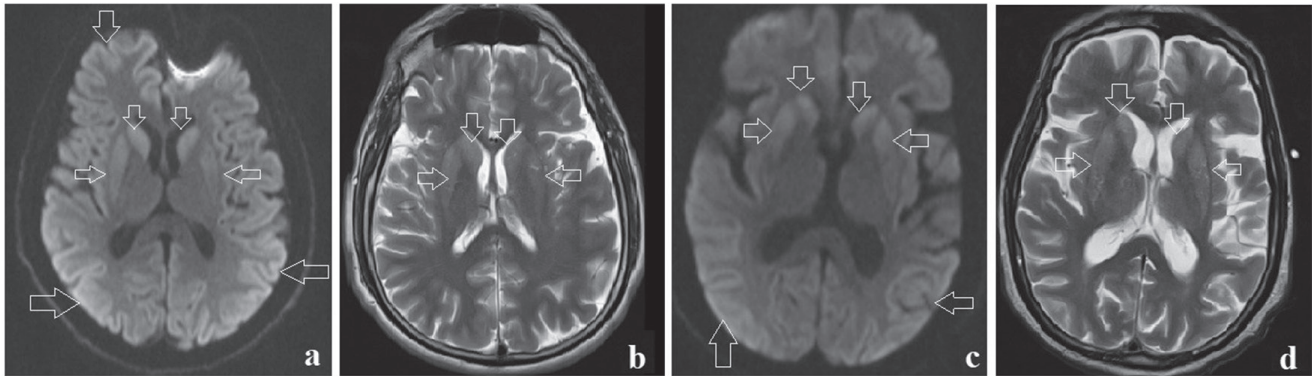
etin tüketilmesi ile meydana gelir. Ailesel form otozomal dominant mutasyon sonucu görülür. Neticede fatal familyal insomnia ve Gerstmann-Straussler-Scheinker oluşur. İyatrojenik form ise pitüiter hormon tedavisi, kontamine nörocerrahi aletlerinin kullanımı, dural greft ve kornea naklinden sonra görülür (3). Sporadik CJH'nin yıllık insidansı, milyonda birdir. Kadın-erkek etkilenimi eşit olup sıklıkla altıncı dekatta görülür. Demans, ataksi ve miyoklonus tipik klinik triadını oluşturur. Bu triada ilaveten davranış bozuklukları, kortikal körlük, disfazi, piramidal ve ekstrapiramidal bulgular izlenebilir. Tablo hızla ilerleyerek akinetik mutizm ortaya çıkar (2,3). Ortalama hayatta kalma süresi 4,5 aydır. Hastaların %80'i bir yıl içerisinde kaybedilir (3). Psikiyatrik bulgular CJH'de sanılandan daha fazladır. Tüm hastalık sürecine bakıldığında hastaların %80-90'ında görülebilir. Hastaların %20-26'sında ilk semptom olarak ortaya çıkabilir. Özellikle ajitasyon, irritabilite, psikoz, kognitif bozukluk ve depresyon en sık görülen bulgulardandır (2). Bu nedenle bu hastalığı nöropsikiyatrik bir hastalık olarak tanımlamak daha doğrudur (4). Sporadik CJH tanısı için manyetik rezonans görüntüleme (MRG)-CJH Consortium kriterleri yayınlanmıştır. Bu kriterlere göre kesin tanı histopatolojik özelliklerin değerlendirilmesi ile konulmaktadır. Ancak cerrahi aletlere kontaminasyon ve bulaş riski nedeni ile biyopsi alınması her zaman mümkün değildir (5). Mümkün tanı; A semptomlarından (demans, görsel ve serebellar semptomlar, piramidal ve ekstrapiramidal semptomlar, akinetik mutizm) en az ikisi; B bulgularından [hastalığın herhangi bir döneminde elektroensefalografi'de (EEG) periyodik keskin dalga kompleksi, beyin omurilik sıvısı (BOS) 14.3.3 pozitifliği, difüzyon ağırlıklı MRG'de nükleus kaudatus ve putamende difüzyon kısıtlaması] en az biri ve C özelliği (başka bir tanı ile açıklamamak) ile konulur. Olası tanı; progresif demans, A semptomlarından en az ikisi ve C kriteri ile konulmaktadır (6). Bu hastalığın nadir görülmesi, nonspesifik nörolojik ve psikiyatrik bulgular içermesi nedeni ile klinikte tanınması

daha da zorlaşmaktadır. Bu nedenle farklı nöropsikiyatrik semptomlar ile başvuran iki olgu sunumunu tartışmayı ve klinikler arasındaki işbirliğinin önemini tekrar ortaya koymak istedik.

Olgu

Olgu 1

Elli yaşında erkek hasta ajitasyon, bilinç bozukluğu ve istemsiz hareketler nedeni ile kliniğe yatırıldı. Altı ay önce, oğlunun ölümünden sonra başlayan içe kapanma ve sinirlilik atakları başlamış. Bu olaydan sonra depresyon ön tanısı ile sertralin 100 mg/gün başlanmış. Gece uykuya dalmakta zorlanma ve sık sık kabuslar nedeni ile uyanma şikayetleri başlamış. Bu nedenle ketiapin 25 mg/gün tedavisi eklenmiş. Son iki hafta içerisinde sinirlilik durumu artan hastada psikotik atak düşünülerek takip edilmiş. Hastanın yakınmalarına son bir haftadır kol ve bacaklarda istemsiz atma da eklenmiş. Özgeçmişinde hipertansiyon dışında hastalık bulunmamaktaydı. Soygeçmişinde oğlunun nedeni tam olarak anlaşılamayan şüpheli ölümü vardı. Nörolojik muayenesinde; bilinci uykuya meyilli olup kooperasyon kurulamadı. Özellikle ani ses ile indüklenen miyoklonileri mevcuttu. Kranial sinirler, derin tendon refleksleri normaldi. Babinski belirtisi negatifti. Laboratuvar incelemesinde beyaz kan hücresi (WBC): 10,03 K/uL (3,5-10,5), hemoglobin: 12,7 g/dL (13,5-17,5), trombosit: 289 K/uL (150-450), B12: 246 pg/mL (211-911), folik asit: 9,62 ng/mL (9-24) bulundu. Rutin kan biyokimyasında; açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, lipid, kreatinin fosfokinaz, seruloplazmin, elektrolitler, kan gazı ve tiroit stimulating hormon normaldi. İnsan Bağışıklık Yetmezlik virüsü ve sifiliz de dahil hiçbir enfeksiyon tespit edilmedi. Bilgisayarlı beyin tomografi normaldi. Beyin MRG incelemesinde; T2 ve difüzyon ağırlıklı sekanslarda bilateral bazal ganglionlarda ve kortikal gyruslar etrafında hiperintensite izlendi (Resim a, b). Görünüşteki difüzyon katsayısı (ADC) haritasında bu bölgeler normaldi. Yatışında



Resim. Manyetik rezonans görüntüleme: (a,b)=Olgu 1; (c,d)=Olgu 2. (a,c) Difüzyon ağırlıklı görüntü: Bilateral bazal ganglionlarda ve kortikal gyruslar etrafında hiperintensite; (b,d) T2 aksiyel görüntü: Bilateral bazal ganglionlarda hiperintensite

ve yatışının onuncu gününde çekilen EEG, bilateral kortikal yavaşlama dışında normaldi. BOS biyokimyasında; glukoz: 65 mg/dL (eş zamanı kan glukozu: 120 mg/dL), mikroprotein: 46,9 mg/dL (15-45) olarak belirlendi. BOS mikroskopisinde hücre görülmedi. BOS 14.3.3 protein seviyesi ise oldukça yüksekti. Miyoklonileri için valproik asit (1000 mg/gün) başlanarak 3000 mg/gün'e kadar çıktı. Bilinç durumu iyice bozulan hasta 40 gün sonra kaybedildi. Hastalığın kesin tanısının konulabilmesi için postmortem biyopsi yapılması teklifi, hasta yakınları tarafından kabul edilmedi.

Olgu 2

Yetmiş yaşında erkek hasta unutkanlık, total görme kaybı ve ataksi yakınması ile başvurdu. İki ay önce başlayan aşırı sinirlilik, unutkanlık ve gece sık sık uyanmaları olmuştur. Bu yakınmalarına bilateral total görme kaybı ve ataksi de eklenmiştir. Nörogörüntülemelerin ve nörolojik muayenenin normal olması üzerine konversiyon bozukluğu düşünülerek paroksetin 20 mg/gün tedavisi başlanmıştır. Hastanın yakınmalarının düzelmemesi ve ataksisinin artması üzerine kliniğe yatırıldı. Özgeçmişinde diabetes mellitus dışında hastalık bulunmamaktaydı. Nörolojik muayenesinde; bilinci açık ve kooperasyonu tamdı. Kranial sinirler normaldi. Kas gücü normaldi ve duyu defisiti yoktu. Serebellar testler becerikli olmasına rağmen ataksisi mevcuttu. Total görme kaybı olduğunu iddia etmesine rağmen servis içinde gözleendiğinde rahatlıkla yönünü tayin edebildiği görüldü. Derin tendon refleksleri normaldi. Solda babinski belirtisi pozitif. Laboratuvar incelemesinde WBC: 9,08 K/uL (3,5-10,5), hemoglobin: 11,8 g/dL (13,5-17,5), trombosit: 376 K/uL (150-450), B12: 445 pg/mL (211-911), folik asit: 10,782 ng/mL (9-24) bulundu. Kan biyokimyası, hormonları, enfeksiyon hastalıkları ve paraneoplastik hastalıklar yönünden yapılan tetkikleri normaldi. Minimental test skalası sonucu 22 idi. Beyin MRG incelemesinde; T2 ve difüzyon ağırlıklı sekanslarda bilateral bazal ganglionlarda ve kortikal gyruslar etrafında hiperintensiteler izlendi (Resim c, d). ADC haritasında bu bölgeler normaldi. Görsel uyarılmış potansiyel ve okuler muayenesi normaldi. Yatışının dördüncü ve on birinci günü çekilen EEG incelemesi normaldi. BOS biyokimyasında; glukoz: 56 mg/dL (eş zamanı kan glukozu: 112 mg/dL), mikroprotein: 54,3 mg/dL (15-45) olarak belirlendi. BOS mikroskopisinde üç lenfosit görüldü. Bu hastanın da BOS 14.3.3 protein seviyesi oldukça yüksekti. Yoğun bakım ünitesinde takip edilen hasta 47 gün sonra kaybedildi. Hastalığın kesin tanısının konulabilmesi için postmortem biyopsi yapılması teklifi, bu hastanın yakınları tarafından da kabul edilmedi.

Her iki hastanın yakınlarından yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Tartışma

Sporadik CJH tanısı için MRG-CJH Consortium kriterleri kullanılmaktadır. Bu kriterler; kesin, mümkün ve olası hastalık tablosu olmak üzere üç ana başlık altında toplanmıştır (6). Birinci olgu ve ikinci olgu bu kriterler doğrultusunda değerlendirildiğinde mümkün CJH olarak adlandırıldı. Çünkü hastalığın klinik özellikleri, MRG ve BOS bulguları ile desteklendi. Ayrıca tanıda başka bir hastalık belirlenmedi. CJH'de olduğu gibi birçok nörodejeneratif hastalıkta başlangıç belirtisi olarak psikiyatrik bulgular görülebilir (7). Başlangıçta yorgunluk, halsizlik, iştahsızlık ve uykusuzluk gibi nonspesifik belirtiler görülebilir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde farklı psikiyatrik klinik belirtiler de eklenebilir. Özellikle ajitasyon, irritabilite, psikoz, kognitif bozukluk ve depresyon en sık görülen tablolardandır (2). Başlangıçta hastalığın tanınması zor olabilir. Çünkü klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde organik bir sebebe ulaşmak her zaman mümkün olmayabilir. Birinci olgumuzun başlangıç semptomları yaş reaksiyonu şeklinde düşünüldü. Zaman içerisinde semptomların daha da ağırlaşması ve miyoklonilerin eklenmesi organik bir etiyojiye yönlendirdi. Oğlunun şüpheli ölümü ise genetik ya da bulaşıcı bir hastalık olabileceğini de düşündürdü. İkinci olgumuzda ise ani görme bozukluğu semptomlarının olması öncelikle konversiyon bozukluğunu düşündürdü. Çünkü klinik ve radyolojik bulgular uyumsuzdu. Sonrasında bu durumun hastalık nedeni ile meydana gelen kortikal körlüğe bağlı olduğu anlaşıldı. Hastalığın özellikle başlangıç dönemlerinde EEG normal olabilmektedir. İlerleyen dönemlerde ve tekrarlanan EEG'de yavaş dalga zemininde tipik bifazik ve trifazik özellikte keskin dalgalar izlenebilir (8). MRG özellikleri hastalığın tanısının konulmasında oldukça önemlidir. Daha çok putamen, nükleus kaudatus ve kortikal alanlarda tutulum izlenebilir. Özellikle difüzyon ağırlıklı ve T2 sekans MRG daha yararlı bilgiler sağlayabilir. Hastalığın erken evresinde dahi difüzyon ağırlıklı MRG'de bazal ganglionlarda ve kortikal alanlarda hiperintensite saptanabilir (9). BOS 14.3.3 proteinin ise hastalık tanısının konulmasında ve desteklenmesinde oldukça duyarlı olduğu görülür. Sensitivitesi %93 olup, spesifitesi daha düşüktür (10). Her iki olgumuzun da MRG ve BOS sonuçları değerlendirildiğinde CJH ile uyumlu olduğu görüldü. EEG bulguları ise yaygın yavaşlama dışında normaldi. EEG incelemesinde CJH'de izlenen periodik keskin dalgaların görülmemesi hastalığı dışlamaz. Ama bu dalga özelliklerinin görülmesi tanıyı destekleyebilir. Bizim olgularımızda tekrarlanan EEG incelemelerine rağmen tanıyı destekler bir bulgu belirlenmedi. Her iki hastada da klinik, radyolojik ve biyokimyasal bulgular neticesinde CJH tanısı konuldu. Sporadik CJH'de hastalığı modifiye edici güncel tedaviler bulunmamasına rağmen, hasta ve yakınlarının medikal tedavi arayışlarının azaltılması

ve iyatrojenik bulaşın önlenmesi için hastalığın teşhisi önemlidir. Bu hastalık birçok psikiyatrik hastalık özelliklerini taklit edebilmektedir. Özellikle psikiyatrik bulguların medikal tedavi ile düzelmemesi ve ikincil nörolojik semptomların eklenmesi durumunda CJH'de değerlendirilmesi gereken ön tanılar arasında olmalıdır. Özellikle daha önceden psikiyatrik hastalığı olmayan, orta-ileri yaşta, optimum tedaviye rağmen tedavi başarısı sağlanamayan hastalarda CJH açısından dikkatli olunmalıdır.

Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: F.E. Konsept: F.E., Ş.Ö. Dizayn: F.E., A.H.E. Veri Toplama veya İşleme: F.E. Analiz veya Yorumlama: F.E., Ş.Ö. Literatür Arama: F.E., A.H.E. Yazan: F.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Chrobak AA, Adamek D. New light on prions: putative role of co-operation of PrPc and A β proteins in cognition. *Folia Neuropathol* 2014;52:1-9.
2. Milanlioglu A, Ozdemir PG, Cilingir V, Ozdemir O. Catatonic depression as the presenting manifestation of creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurosci Rural Pract* 2015;6:122.
3. Haltia M. Human prion diseases. *Ann Med* 2000;32:493-500.
4. Krasnianski A, Bohling GT, Harden M, Zerr I. Psychiatric symptoms in patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Germany. *J Clin Psychiatry* 2015;76:1209-15.
5. Kübler E, Oesch B, Raeber AJ. Diagnosis of prion diseases. *Br Med Bull* 2003;66:267-79.
6. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009;132:2659-68.
7. Rodrigues FB, Wild EJ. Psychogenic non-epileptic seizures in early Huntington's disease. *Pract Neurol* 2016;16:452-4.
8. Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol* 2006;117:935-51.
9. Ukisu R, Kushihashi T, Kitanosono T, et al. Serial diffusion-weighted MRI of Creutzfeldt-Jakob disease. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184:560-6.
10. Green AJ. Use of 14-3-3 in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Biochem Soc Trans* 2002;30:382-6.