

Creutzfeldt-Jakob disease presented with dizziness, weakness and neuropsychiatric symptoms: 2 Case Reports

Baş dönmesi, halsizlik ve nöropsikiyatrik semptomlar ile prezente olan Creutzfeldt-Jakob hastalığı: 2 olgu sunumu

Yusuf İnanç¹, Zülfikar Arher¹, Yılmaz İnanç², Sırma Geyik³, Semih Giray¹, Özcan Kocatürk⁴

¹ Başkent University School of Medicine, Department of Neurology, Adana, Turkey

² Hayat Hospital, Neurology Clinics, Kahramanmaraş, Turkey

³ Gaziantep University School of Medicine, Department of Neurology, Gaziantep, Turkey

⁴ Harran University School of Medicine, Department of Neurology, Şanlıurfa, Turkey

Abstract

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is among very rare, progressive, untreatable, neurodegenerative prion diseases. While the incidence is reported as 1/1000000 years in European countries, sporadic cases are rarely presented in Turkey. Clinical findings are in the form of rapid progressive dementia, myoclonus, cerebellar, pyramidal and extra pyramidal symptoms. Definitive diagnosis is established by histopathological examination. Our case is a 64-year-old male and 70-year-old female patients admitted with dizziness emerged as sub-acute weakness, nausea, vomiting, insomnia, imbalance and additional neuropsychiatric complaints. Focal activity slowness and common periodic sharp wave activities were observed in EEG. CJD was considered because bilateral symmetrical diffusion limitation was observed at both sides in the basal ganglia level in cranial diffusion MRI's and 14-3-3 protein was resulted as positive in CSF examinations. CJD, which is a very rare disease in patients presenting with progressive neuropsychiatric symptoms and seizure, is one of the diagnosis to be considered and we wanted to emphasize that there is no treatment for it and preventive measures should be taken.

Keywords: Creutzfeldt-Jakob disease, dementia, myoclonus

Özet

Creutzfeldt-Jakob Hastalığı (CJH) çok nadir görülen, ilerleyici, tedavisi mümkün olmayan nörodejeneratif prion hastalıkları arasındadır. Avrupa ülkelerinde insidansı yılda 1/1000000 olarak bildirilmekte iken, Türkiye'de nadiren sporadik vakalar sunulmaktadır. Klinik bulgular hızlı ilerleyen progresif demans, miyoklonus, serebellar, piramidal ve extra piramidal semptomlar şeklindedir. Kesin tanı histopatolojik inceleme ile konulmaktadır. Bizim olgumuz 64 yaşında erkek ve 70 yaşında bayan hastalar subakut olarak ortaya çıkan baş dönmesi, halsizlik, bulantı kusma, uykusuzluk, dengesini sağlayamama ve eklenen nöropsikiyatrik şikayetler ile başvurdular. EEG'lerinde zemin aktivite yavaşlığı ve yaygın periyodik keskin dalga aktivitesi izlendi. Kranial difüzyon MRG'lerinde her iki tarafta bazal ganglionlar düzeyinde bilateral simetrik difüzyon kısıtlaması izlenmesi ve BOS incelemesinde 14-3-3 proteinin pozitif olarak sonuçlanması nedeniyle CJH düşünüldü. İlerleyici nöropsikiyatrik bulgular ve nöbetle başvuran hastalarda çok nadir görülen bir hastalık olan CJH akla gelmesi gereken tanılardan bir tanesi olup, tedavisi olmamakla beraber koruyucu önlemlerin alınması gerektiğini vurgulamak istedik.

Anahtar kelimeler: Creutzfeldt-Jakob hastalığı, demans, miyoklonus

Giriş

CJH insanlarda en sık görülen bulaşıcı spongioform encephalopathy (TSE) etkeni olup yıllık görülme sıklığı 1 milyonda 1 kadardır. Genellikle 5-7. dekatlarda görülür ve ortalama görülme yaşı 62'dir. Belirtiler ortaya çıktıktan sonra ortalama yaşam süresi 1 yıl kadardır. Klinik tablo hızla ilerleyen demans ve yaygın miyoklonilere ek olarak piramidal, ekstrapiramidal, serebellar, psikiyatrik veya görsel bulgulardan oluşan bir spektrum içinde ortaya

çıkabilir (1). Olguların %85'i sporadik olarak ortaya çıkar (2). Beyin omurilik sıvısı (BOS)'nda protein 14.3.3'ün saptanması, EEG'de jeneralize veya lateralize periyodik keskin dalgalar, MRG'de FLAIR veya difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde korteks, striatum ve talamuslarda hiperintens görüntüler tanıyı destekler (2,3). Kesin tanı kriterleri içerisinde yer alan beyin biyopsisi her zaman uygulanması kolay bir yöntem değildir. Buna bağlı olarak da tanısal yaklaşımda olası CJH alt başlığı ile sınıflandırılan ayrı bir bölüm bulunmaktadır. Bu makalede; hastalığın klinik bulguları ve tanı

Correspondence: Sırma Geyik, Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Gaziantep, Turkey
Tel 90 5324830677 drsirmageyik@hotmail.com

Received: 05.12.2014 Accepted: 21.02.2015

www.gaziantepmedicaljournal.com

DOI: 10.5455/GMJ-30-173253

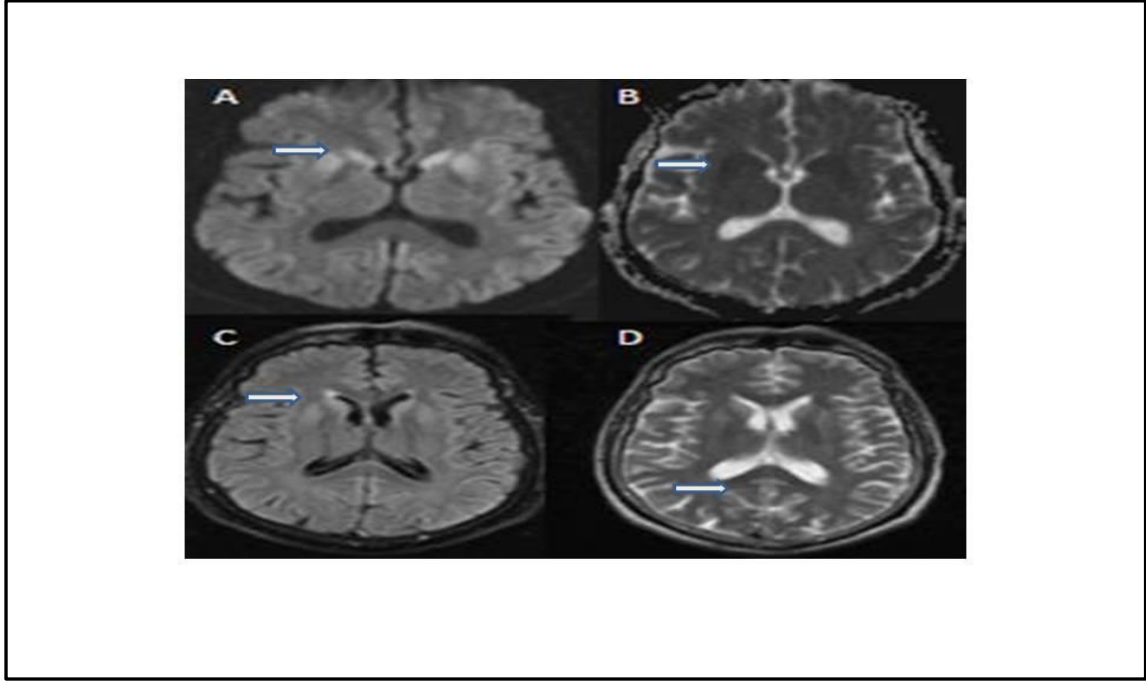


yöntemlerinin gözden geçirilmesi amacıyla kliniğimizde olası CJH tanısı konulan iki hasta sunuldu.

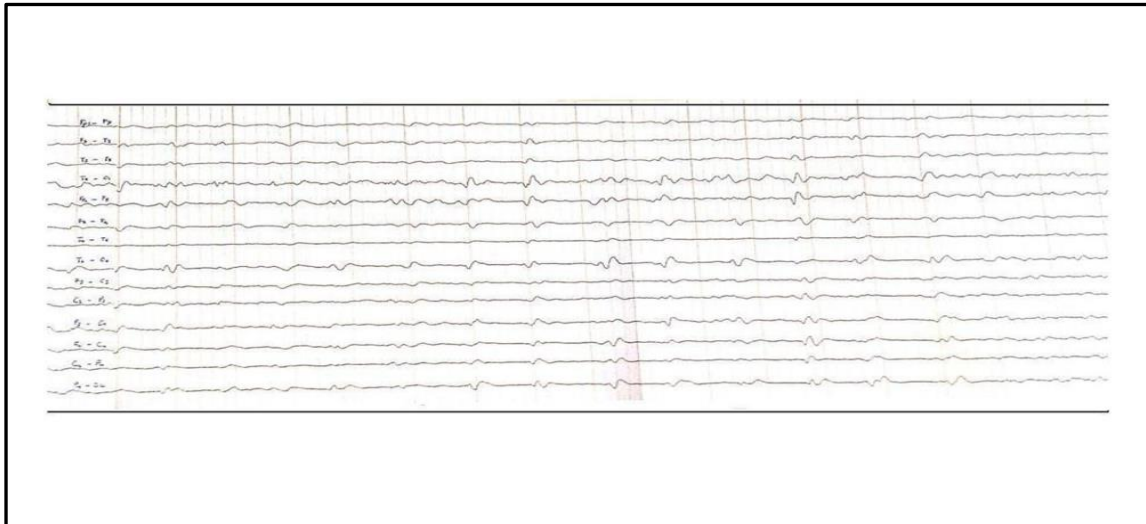
Olgu 1

Özgeçmişinde herhangi bir hastalığı olmayan 64 yaşında erkek hasta, başvurusundan yaklaşık 1 ay önce baş dönmesi, halsizlik, bulantı kusma, uykusuzluk, dengesini sağlayamama yakınmaları ile 17 gün kadar dış merkezde takip edilmiş. İlk başvuru esnasında çalışılan laboratuvar değerleri (hemogram, biyokimya, kan gazı) ve vital bulguları, EKG, EEG, Beyin MRG, Karotis- vertebral arter Doppler USG, akciğer grafisinin normal olduğu öğrenildi. Hastanın

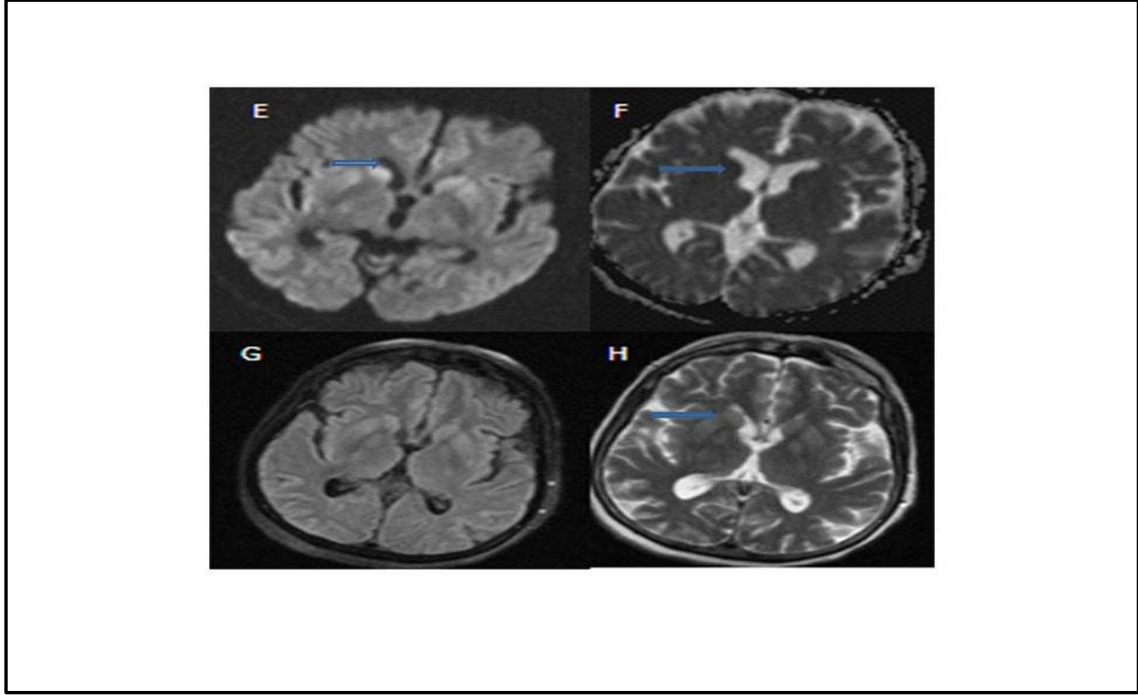
genel durumunun giderek bozulması etrafı ile iletişimini kesme, konuşma bozukluğu, yemek yememe, halüsinasyon görme, devamlı ağlama, kollarda bacaklarda ani sıçramalar eklenmesi (myoklonik nöbetler) ve ardından bilincinin bozulması nedeniyle acil servisimize getirildi. Başvuru sırasında yapılan nörolojik muayenesinde; bilinç kapalı, pupiller bilateral miyotik, sözel uyarana yanıt yok, ağrılı uyarana ekstremelerde fleksör yanıt alınıyor, anlamsız sesler çıkarıyor, ense sertliği yok ve bilateral babinski pozitif olarak saptandı.



Resim 1. A,B: diffüzyon ağırlıklı görüntülerde ve ADC de bilateral lentiform nükleus ve kaudat nükleus düzeyinde diffüzyon kısıtlaması. C,D: FLAIR ve T2 ağırlıklı görüntülemelerde siliik hiperintens lezyonlar, serebral korteksteki hiperintens alanlar (kurdela bulgusu)



Resim 2. EEG: Zemin ritminde yavaşlama ve periyodik keskin dalga aktivitesi



Resim 3. Diffüzyon ağırlıklı görüntülerde ve ADC' de bilateral lentiform nükleus ve kaudat nükleus düzeyinde diffüzyon kısıtlaması, FLAIR ve T2 ağırlıklı görüntülemelerde hiperintens lezyonlar

Rutin biyokimya ve hemogram değerleri, kan brucella, salmonella, tiroid fonksiyon testleri ve tiroid oto-antikor testleri normal olarak saptandı. Meningoensefalit tanısına yönelik yapılan lomber ponksiyonda BOS incelemesi açılış basıncı 205 mmH₂O, kapanış 80 mmH₂O iken biyokimyasal, serolojik (Brucella, ARB, ADA, HSV PCR), değerlendirmeler normal bulundu. BOS' un gram boyamasında bakteri izlenmedi. Yapılan BOS 14-3-3 protein incelemesi pozitif olarak sonuçlandı. Kranial difüzyon MRG' de her iki tarafta bazal ganglionlar düzeyinde bilateral simetrik diffüzyon kısıtlaması ve serebral korteksteki hiperintens alanlar (kurdela bulgusu) izlendi (Resim 1). EEG incelemesinde zemin ritmi yavaşlaması yaygın periyodik keskin dalga aktivitesi izlendi (Resim 2). Histopatolojik inceleme planlandı. Ancak hasta yakınlarının biyopsiyi kabul etmemeleri üzerine yapılamadı. Yatışının 3. ayında akciğer enfeksiyonu nedeni ile kaybedildi.

Olgu 2

Hikayesinde iskemik serebrovasküler hastalık olan ve sekel kalmadan iyileşen 70 yaşında bayan hasta. Sol gözden katarakt operasyonu olmuş ve sonrasında birkaç gün içinde halsizlik, sinirlilik, huzursuzluk, iştahsızlık ve unutkanlık şikayetleri olmaya başlamış. Bir hafta içinde hayaller görme, bulantı, kusma şikayetleri eklenmiş. Bu dönemde gittikleri sağlık merkezinde antidepresan ilaçlar başlanmış ve eve gönderilmiş. Dengesini sağlayamama, kollarda ve bacaklarda istemsiz ani sıçrama yakınmaları eklenmesi üzerine acil servisimize getirildi. Yapılan nörolojik muayenesinde; gözler spontan açık,

kooperasyon yok, anlamsız konuşmalar mevcut, kranial sinir muayene olağan, tüm ekstremiteleri hareketli ve belirgin lateralize kuvvet defisiti yok, bilateral Babinski pozitif, ense sertliği negatif olarak değerlendirildi. Laboratuvar incelemesinde sedimentasyon 34, CRP 39, potasyum 2,5 olarak saptandı. Diğer biyokimyasal değerleri, hemogram, kan gazı, akciğer grafisi, EKG normaldi. BOS incelemesi açılış basıncı 150 mmH₂O, kapanış, 90 mmH₂O iken biyokimyasal, serolojik (Brucella, ARB, ADA, HSV PCR), patolojik değerlendirmeler normal bulundu. BOS' un gram boyamasında bakteri izlenmedi. Yapılan BOS 14-3-3 protein incelemesi pozitif olarak saptandı. EEG'sinde yaygın teta dalga aktivitesi ve periyodik olarak tekrarlayan keskin yavaş dalga aktivitesi saptandı. Kranial difüzyon MRG' de diffüzyon ağırlıklı görüntülerde ve ADC sekansda bilateral lentiform nükleus ve kaudat nükleus düzeyinde diffüzyon kısıtlaması, FLAIR ve T2 ağırlıklı görüntülemelerde hiperintens lezyonlar izlendi (Resim 3). Sporadik tip CJH düşünüldü. Yoğun bakımda takip ve tedaviye alındı. 2000 mg/gün valproik asitle nöbetleri kontrol altına alındı. Bilişsel fonksiyonları progresyon gösteren hastaya ikinci haftasında enteral beslenme amacıyla Perkutan Endoskopik Gastrotomi açıldı. Takip ve tedavisi devam eden hasta yakınlarının isteğiyle onam formu alınarak taburcu edildi.

Tartışma

İnsan prion hastalıkları, "nörodejeneratif hastalıklar" arasında etyoloji ve patogenezi iyi anlaşılammış bir gruptur. Sporadik ve kalıtsal tipleri bildirilmiştir.

Bugün için "bulaşıcı spongiform ensefalopatiler" -transmissible spongiform encephalopathy- başlığı altında incelediğimiz tüm bu hastalıklar, farklı etyolojik sebepler ve farklı klinik tablolarla seyredabilen, hepsinin histopatolojik tablosu birbirine benzeyen birkaç hastalığın oluşturduğu geniş bir ailedir: Kuru, Gerstman-Straussler Sendromu, Creutzfeldt-Jakob Hastalığı (CJH), Fatal familial insomnia (4). Creutzfeldt- Jakob hastalığının yeni bir varyantı (V-CJH) da bu gruba dahil edilmiştir (5).

Klasik sporadik CJH; genellikle myoklonusun eşlik ettiği hızlı progressif multifokal demans tablosuyla karakterizedir. Klinik bulgular haftalar içinde ilerler ve akinetik mutizm gelişir. Olguların %70'i 6 aydan önce kaybedilir. Hastaların 1/3'ünde yorgunluk, halsizlik, baş ağrısı, insomni, depresyon, kilo kaybı, iyi tanımlanamayan ağrı duyularını içeren prodromal belirtiler bulunur. Mental retardasyon ve myoklonusla birlikte piramidal, ekstrapiramidal bulgular, serebellar ataksi, kortikal körlük, nöbetler ortaya çıkabilir (6). Myoklonik jerkler fokal veya jeneralize olabilir. Hastalığın seyri sırasında olguların %82-100'ünde myoklonusun ortaya çıktığı bildirilmiştir (7).

Sporadik CJH atipik formlarda da ortaya çıkabilir. Hastaların %10'unda klinik seyir uzayabilir, hastalık süresi 2 yıl veya üzerine çıkabilir. Yine olguların %10'unda kognitif yıkımdan çok serebellar ataksi belirgindir ve ataksik CJH olarak adlandırılır. Heidenhain varyantı, kortikal körlüğün belirgin olduğu ve oksipital loblarda baskın tutulumunun saptandığı olguları içerir. Bizim olgularımızda hastamızın yaşı, halsizlik, baş dönmesi, bulantı kusma, uykusuzlukla ortaya çıkan prodromal belirtilerinin olması, davranış değişiklikleri, kognitif gerileme ve serebellar semptomların yaklaşık bir ay kadar süreç içerisinde giderek ilerlemesi, özellikle de yaygın myoklonusunun olması bizi CJH tanısına yöneltti.

Hastalık tanısında yaşanan güçlükler nedeni ile Dünya Sağlık Örgütü tarafından belirlenmiş kriterler arasında yer alan laboratuvar incelemelerinin önemi daha da artmaktadır. EEG, en önemli incelemelerdendir ve %95'e varan oranda tanısal değer taşıdığı bildirilmiştir (8). Zemin ritmi yavaşlamasına ek olarak, yaygın ve morfolojik olarak trifazik periyodik keskin dalga deşarjlarının varlığı önemli bir bulgudur. Tipik kabul edilen periyodik keskin dalga deşarjlarının hastalığın tanı aldığı evrede ortaya çıktığı, erken dönemde periyodik keskin dalga deşarjlarının fokal klinik bulgular ile korelasyon gösterebileceği bildirilmiştir (8,9). Periyodik keskin dalga kompleksleri nadiren Alzheimer hastalığı, Lewy cisimcikli demans, vasküler demans gibi diğer etyolojilere bağlı hızlı ilerleyici demans tanısı alan hastalarda da görülebilir. Ayrıca metabolik (genellikle hepatik), anoksik ve toksik (özellikle baklofen, lityum,

mianserine bağlı) ensefalopatilerde de periyodik keskin dalga komplekslerine benzeyen trifazik dalgalar saptanabilir. Lateralize veya unilateral periyodik keskin dalga kompleksleri; infarktlar, ensefalitler, (özellikle herpes simpleks ensefaliti) ve unilateral yer kaplayıcı serebral lezyonlarda görülebilir (8). Olgularımızda EEG incelemelerinde teta dalga hakimiyeti ve periyodik keskin dalga aktivitesi sporadik CJH tanımını desteklemiştir. BOS incelemesinde hafif bir pleositoz ve protein yüksekliği gibi nonspesifik bulgular izlenebilir. Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterleri arasında yer alan BOS'da protein 14.3.3 sensitivitesinin %94-95, spesifitesinin %84-93 olduğu bildirilmiştir (10). 14-3-3 proteini dışın da BOS'da nöron spesifik enolaz (NSE), astrositik protein S100, amiloidbeta (A₁₄₂) ve Tau proteini de üzerinde çalışılan ve tanısal değeri olan diğer biyolojik belirleyicilerdir (11). Olgularımızda protein 14.3.3 pozitif bulunmuştur. Serebral atrofi, putamen, kaudat nukleus ve serebral korteksde sinyal yoğunluğunda artış spontan CJH' nda saptanabilen MRG bulgularıdır. T2 ağırlıklı ve proton dansitesinde MRG incelemelerinin duyarlılığı daha düşükken (%67- 79), FLAIR ve difüzyon ağırlıklı incelemelerin yüksek duyarlılığa sahip oldukları bildirilmiştir (12). Kranial MRG'de T2 ağırlıklı görüntülere ek olarak difüzyon ve FLAIR ağırlıklı çekimlerin yapılması, sporadik hastalığın yeni varyant CJH' den ayırımının yapılmasına da katkısı vardır. S-CJH' de bilateral ve simetrik bazal ganglionik tutulum olmasına karşılık, varyant CJH' de ise yine bilateral ve simetrik olarak pulvinar çekirdekte hiperintens sinyallerin izlenmesi tipiktir. Difüzyon ağırlıklı MRG ile elde edilen hiperintens sinyallerin akut nöronal ölüme ve spongiform değişikliğin oluşturduğu vakuolizasyonun su moleküllerinin mobilizasyonunu kısıtlamasına bağlı olarak oluştuğu düşünülmektedir. Vakuoler değişim ve su moleküllerindeki kompartmanlaşmanın ise prion proteini birikimiyle oluştuğu düşünülmektedir (12,13). Olgularımızda beyin görüntülemesi ile yer kaplayan lezyon, serebrovasküler olay dışlanmıştır. Ayrıca kranial difüzyon MRG'de bilateral ve simetrik bazal ganglion düzeyinde difüzyon kısıtlaması CJD ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak ileri yaş dönemlerinde hızlı ilerleyen demansa eşlik eden miyokloni tablosunda akla getirilmesi gereken sporadik Creutzfeldt-Jacob Hastalığı (CJH) fatal seyirli nörodejeneratif bir hastalıktır. Tipik EEG bulgusu, beyin omurilik sıvısında (BOS) 14.3.3 proteininin pozitifliği ve beyin MR incelemesinde görülen sinyal değişiklikleri tanıyı destekleyen yardımcı tanı yöntemleridir. Kesin tanı için biyopsi gereklidir. CJH tanısı alan olgumuzu klinik özelliklerini, EEG bulgularını, BOS tetkiklerini ve görüntüleme bulgularıyla sunmayı amaçladık. Halen fatal olma özelliğini koruyan bu hastalığın tedavisine yönelik çalışmalar sürmektedir.

Kaynaklar

1. Glatzel M, Stoeck K, Seeger H, Lührs T, Aguzzi A. Human prion diseases molecular and clinical aspects. *Arch Neurol*. 2005;62(4):545-52.
2. MT, Will RG, Manson JC. Defining sporadic Creutzfeldt-Jakob disease strains and their transmission properties. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(26): 12005-10.
3. Fujita K, Harada M, Sasaki M, Yuasa T, Sakai K, Hamaguchi T et al. Multicentre multiobserver study of diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery MRI for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a reliability and agreement study. *BMJ Open*. 2012; 2(1): e000649.
4. Thompson A, MacKay A, Rudge P, Lukic A, Porter MC, Lowe J et al. Behavioral and psychiatric symptoms in prion disease. *Am J Psychiatry*. 2014 Mar;171(3):265-74.
5. Jubelt B, Miller JR. Viral infections. In: Rowland LP, ed. *Merrit's Textbook of Neurology*. 9th Ed. Philadelphia Williams and Wilkins 1995; 142-179.
6. Jonathan D. F. Wadsworth, John Collinge. Molecular pathology of human prion disease. *Acta Neuropathol*. 2011; 121(1): 69-77.
7. Maltete D, Guyant Marechal L, Mihout B. Movement disorders and Creutzfeldt-Jakob disease: A review. *Parkinsonism and Related Disorders* 2006; 12(2): 65-71.
8. Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin. Neurophysiol*. 2006;117(5):935-51.
9. Cambier DM, Kantarci K, Worrell GA et al. Lateralized and focal clinical, EEG, and FLAIR MRI abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol*. 2003;114(9):1724-28.
10. 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 Jun;70(6):744-8.
11. Van Everbroeck B, Boons J, Cras P. Cerebrospinal fluid biomarkers in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2005; 107(5):355-60.
12. Caobelli F, Cobelli M, Pizzocaro C, Pavia M, Magnaldi S, Guerra UP. The Role of Neuroimaging in Evaluating Patients Affected by Creutzfeldt-Jakob Disease: A Systematic Review of the Literature. *J Neuroimaging*. 2014; 5. doi: 10.1111.
13. Bergui M, Bradac GB, Rossi G, Orsi L. Extensive cortical damage in a case of Creutzfeldt-Jakob disease: Clinicoradiological correlations. *Neuroradiology*. 2003;45(5):304-7.

How to cite:

İnanç Y, Arlier Z, İnanç Y, Geyik S, Giray S, Kocatürk Ö. Creutzfeldt-Jakob disease presented with dizziness, weakness and neuropsychiatric symptoms: 2 case reports. *Gaziantep Med J* 2015;21(2):142-146.