

Creutzfeldt - Jakob Hastalığı: İki Olgu / Creutzfeldt-Jacob Disease: Two Case Reports

Aysu Şen,¹ Sefer Günaydın,² Mustafa Ülker,³ Baki Arpacı⁴

¹ Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Nöroloji Kliniği, İSTANBUL

² Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, İSTANBUL

³ Ümraniye Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği, İSTANBUL

ABSTRACT

Creutzfeldt-Jacob Disease: Two Case Reports

Background: Creutzfeldt-Jacob Disease (CJD) is characterised by subacute progressive dementia, cerebellar ataxia, myoclonic jerks together with pyramidal and extrapyramidal signs. It is a rare prion disease and definitive diagnosis can only be made by biopsy. It becomes progressively worse and the death is the rule.

Objectives: We presented two CJD cases because of their demonstrative characteristics.

Findings: A 43 year-old female and a 52 year-old male patient was suspected to be CJD due to presence of subacute severe cognitive deterioration, neuropsychiatric disturbances, myoclonic jerks, ataxia, pyramidal and extrapyramidal signs and also periodic spike and wave complexes in EEG. Patients were lost in a short period of time because of the complications of disease process. Medical autopsy were done in both cases for definitive diagnosis and autopsy results displayed characteristic pathologic findings of CJD. Patients were diagnosed as definitive sporadic CJD according to Master's, French and European criterias.

Conclusion: CJD should be considered in patients with rapidly progressive dementia, that starts with various neuropsychiatric symptoms. Although seen very rare, CJD is a untreatable, fatal disease.

Key words: Creutzfeldt - Jakob Disease, subacute dementia, prion diseases

Therefore we emphasize that, preventive precaution should be taken when a CJD diagnosis is suspected.

ÖZET

Bilimsel Zemin: Creutzfeldt-Jacob Hastalığı (CJH), subakut ilerleyici demans, serebellar ataksi, myoklonik hareketler, piramidal ve ekstrapiramidal bulguların birlikte bulunabildiği, hızla ilerleyerek kısa sürede ölüme sonuçlanan ve kesin tanısı postmortem biyopsi ile konan nadir bir prion hastalığıdır.

Amaç: CJH tanısı konan iki olguyu demonstratif özelliklerinden dolayı sunmayı uygun bulduk.

Bulgular: 43 yaşında bayan ve 52 yaşında erkek hastamızda subakut olarak ortaya çıkan ileri kognitif yıkım, nöropsikiyatrik bozukluklar, myoklonik hareketler, ataksi, piramidal ve ekstrapiramidal bulgular olması ve EEG'lerinde tipik periodik diken-dalga kompleksleri görülmesi nedeniyle CJH düşünüldü. Hastalar kısa sürede hastalığın komplikasyonları nedeniyle kaybedildiler. Tanıyı kesinleştirmek üzere yapılan tıbbi otopsi sonuçları da CJH ile uyumlu gelen hastalara Master's, French ve European kriterlerine göre kesin sporadik CJH tanısı konuldu.

İzlenimler: Çeşitli nöropsikiyatrik bulgularla başlayıp hızla ilerleyen demansiyel bulguları saptanan hastalarda CJH akla gelmelidir. Nadir

Anahtar kelimeler: Creutzfeldt - Jakob Hastalığı, subakut demans, prion hastalıkları

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uz. Dr. Aysu Şen
Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi
1. Nöroloji Kliniği İSTANBUL
Tel: 0212 543 65 65 / 438, Faks: 0212 572 95 95 aysehir@yahoo.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 29.06.2005
Revizyon İstenme Tarihi/Sent for revision: 29.06.2005
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 13.09.2005

38. Ulusal Nöroloji Kongresi'nde (19-23 Ekim 2002 - Antalya) poster olarak sunulmuştur.

görülmeyle birlikte, etkin bir tedavisi olmayan, fatal bir hastalık olması nedeniyle şüpheli olgularla karşılaşıldığında koruyucu önlemlerin alınması gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

GİRİŞ

Prion hastalıkları insan ve hayvanları etkileyen nörodejeneratif hastalıklar arasında etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamış fatal bir hastalık grubudur.^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10} Prion proteini (PrP), insan vücudunda normalde de varolan ve 20. kromozomun kısa kolunda yerleşmiş prion protein geni (PRNP) tarafından kodlanır.^{4,5,6,7,11} Normal fonksiyonu tam olarak bilinmeyen, ancak sinyal iletiminde görev yaptığı düşünülen^{5,11} hüresel PrP formu (PrPc), prion hastalıklarında görülen PrP (PrPsc ya da PrPcjd) ile izoformdur.^{11,12} Polipeptid yapıları aynıdır, ancak üç boyutlu dizilişlerinde fark vardır. PrPc α -helikal yapıdan zengin ve daha az β -katlantısı varken, PrPsc'nin β -helikal yapısı daha azdır ve β -katlantısı daha fazladır.¹¹ PrPc, mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte çeşitli mutasyonlarla, bulaşıcı etkenlerle ya da kendiliğinden PrPsc formuna dönüşebilir. PrPsc proteaz rezistan olduğundan nöronlarda ve hücre dışında birikerek nöron fonksiyonlarında bozulma, vakuolizasyon ve reaktif astrositoza yol açar.¹¹ Bu da klinikte prion hastalıkları dediğimiz hastalık tablolarının oluşumuna yol açabilir.^{4,6,7,11} Bulaşıcı süngerimsi ensefalopatiler (BSE) adı altında incelenebilen bu nadir hastalıklar farklı etyolojik nedenler ve farklı klinik tablolarla seyredabilen, histopatolojik incelemeleri birbirine benzeyen hastalıklardır. İnsanlarda BSE'lerden sporadik fatal insomnia, fatal familial insomnia, Gerstmann- Straussler- Scheinker hastalığı, Kuru, ve Creutzfeldt-Jakob Hastalığı (CJH) görülebilmektedir.^{4,6,7,8,9} Kuru, bir zamanlar insan eti yiyen kabilelerde yaygın olarak tanımlanmış bir hastalıktır. Yamyamlıktan başka bir etyoloji gösterilememiş ve bu alışkanlığın ortadan kalkmasıyla birlikte hastalık görülmez olmuştur.⁽⁵⁾

CJH ilk kez 1920'lerde Creutzfeldt ve Jakob tarafından klinik ve patolojik olarak tarif edilmiştir.^{1,2,3,4} Subakut ilerleyici demans, serebellar

ataksi, myoklonik hareketler, piramidal ve ekstrapiramidal bulguların birlikte bulunabildiği, hızla ilerleyerek kısa sürede ölümle sonuçlanan ve kesin tanısı postmortem biyopsi ile konan nadir bir prion hastalığıdır.^{3,4,5,6,7,13,14,15,16,17,18,19} Kliniğimizde yatıp postmortem biyopsi ile CJH tanısı konan iki olguyu demonstratif özelliklerinden dolayı sunarak, literatür eşliğinde tartışmayı uygun bulduk.

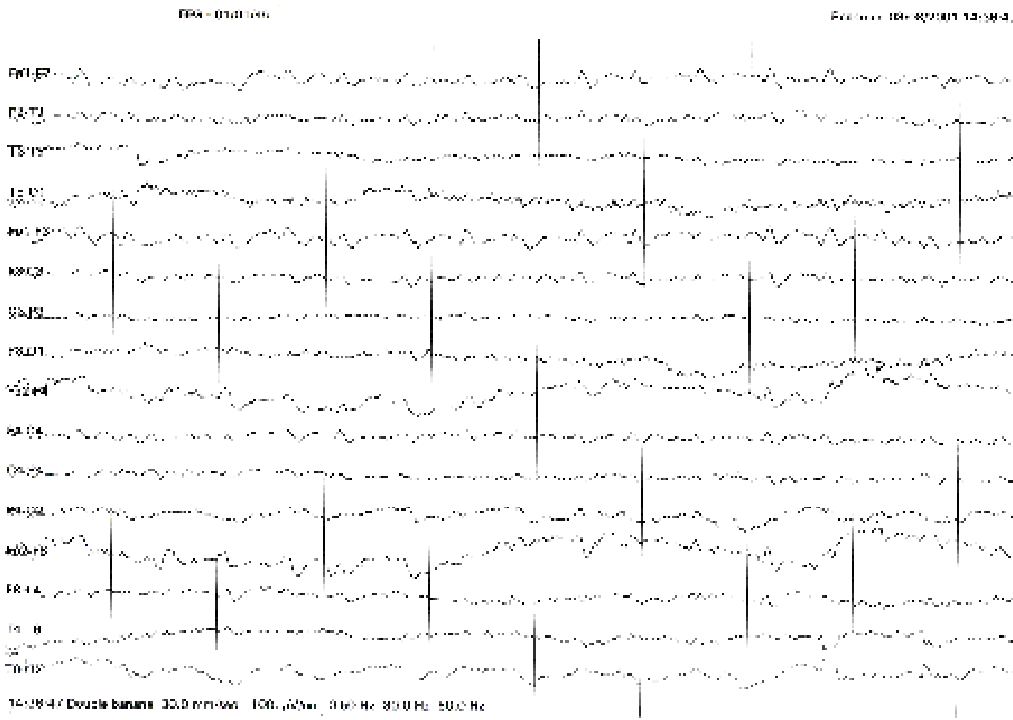
OLGU 1

Etrafını kahverengi görme, konuşma isteksizliği, çevreye karşı kayıtsızlık, çok ağlama ve beyinde tümör olduğunu düşünme şikayetleri ile psikiyatri polikliniğine getirilerek psikiyatri servisine yatırılıp yapılan, depresyon tanısıyla antidepresan ve elektrokonvülsif tedavi uygulanan, fakat cevap alınamayan 43 yaşında, sağ elini kullanan kadın hasta için nöroloji konsültasyonu istendi. 2-3 ay önce, etrafını kahverengi gördüğünü, cisimlerin kaydığını söyleyen hastanın giderek içine kapanıp, az konuşmaya başladığı, etrafla iletişime girmeyip sürekli yattığı, ancak birisi yedirdiğinde yemek yiyip, sürekli beyinde tümör olduğunu söylediği ve daha önce yapılan oftalmolojik muayenesi, nörolojik muayenesi ve kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'sinde patoloji saptanmayıp, psikiyatri servisine yatırıldığı öğrenildi. Hastanın fizik muayenesi normaldi. Nörolojik muayeneye koopere olmayan hasta anlamsız kelimeler söylüyor, anlamsız gülmeleri oluyordu. Derin tendon refleksleri (DTR) hiperaktifti. Tüm ekstremitelerinde rijidite olduğu saptandı. Serebellar sistem muayenesi ve duyu muayenesi kooperasyon kurulamadığından yapılamadı. Ataksik yürüyordu. Diğer nörolojik muayenesi normaldi. Hasta bu bulgularla nöroloji yoğun bakım ünitesine nakledildi. Rutin biyokimya tetkikleri SGOT, SGPT ve CPK düzeylerinde hafif artış dışında normaldi. Eritrosit sedimentasyon hızı, tam idrar tetkiki, VDRL, tiroid fonksiyon testleri, kan amonyak düzeyi, vitamin B12 düzeyi normal bulundu. Beyin omurilik sıvısı tetkiklerinde (Protein, Pandy, elektrolitler, şeker, hücre, viral markerler) patoloji tesbit edilmedi. Elektroensefalografisinde (EEG) yaygın biyoelektrik aksama saptandı. Genel

tıbbi durumu giderek kötüleşen, iletişime girmez hale gelen, gayta ve idrar inkontinansı gelişen hastanın ekstremitelerinde kendiliğinden ve dokunma uyararı ile myokloniler gözlenmeye başlandı. Tekrarlanan EEG'lerinde her iki hemisferde yaygın biyoelektrik aksama zemininde periodik olarak tekrarlayan keskin - yavaş dalga aktivitelerinin CJH ile uyumlu olabileceği düşünüldü (Resim 1). Yatışının 2. ayında pnömoni nedeniyle kaybedilen hastaya yapılan otopside beyin ve beyincik ağırlığı 950 gramdı, frontal ve oksipital loblarda belirgin atrofi saptandı. Serebellum normal görünümdeydi.

OLGU 2

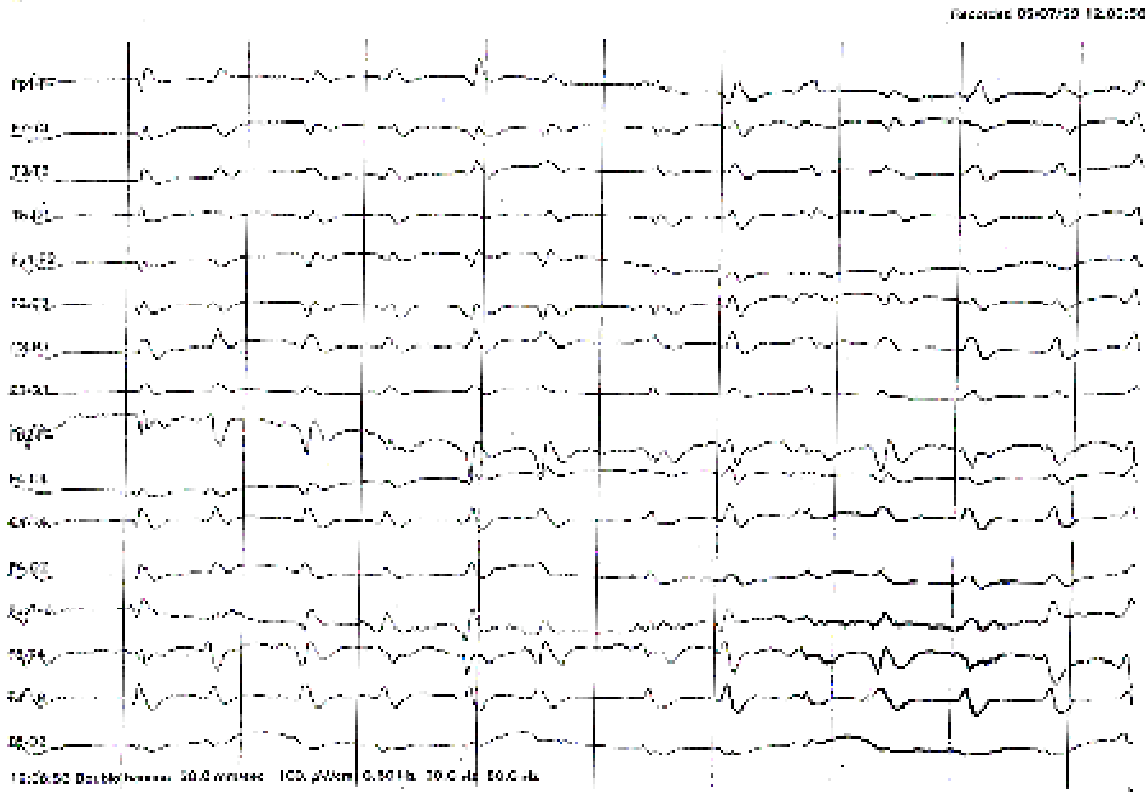
52 yaşında sağ elini kullanan erkek hasta konuşamama, unutkanlık, ürkeklik, dengesiz yürüme ve son bir aydır yatağa bağımlı hale gelme yakınmaları ile polikliniğimize getirildi. Dokuz ay önce dengesiz yürüme şikayetlerinin başladığı, bir süre sonra unutkanlık şikayetlerinin eklenip evde odaları karıştırdığı, unutkanlığının kısa sürede ilerleyerek yakınlarını tanıyamaz hale geldiği, konuşmasının giderek bozulduğu öğrenildi. Bir aydır



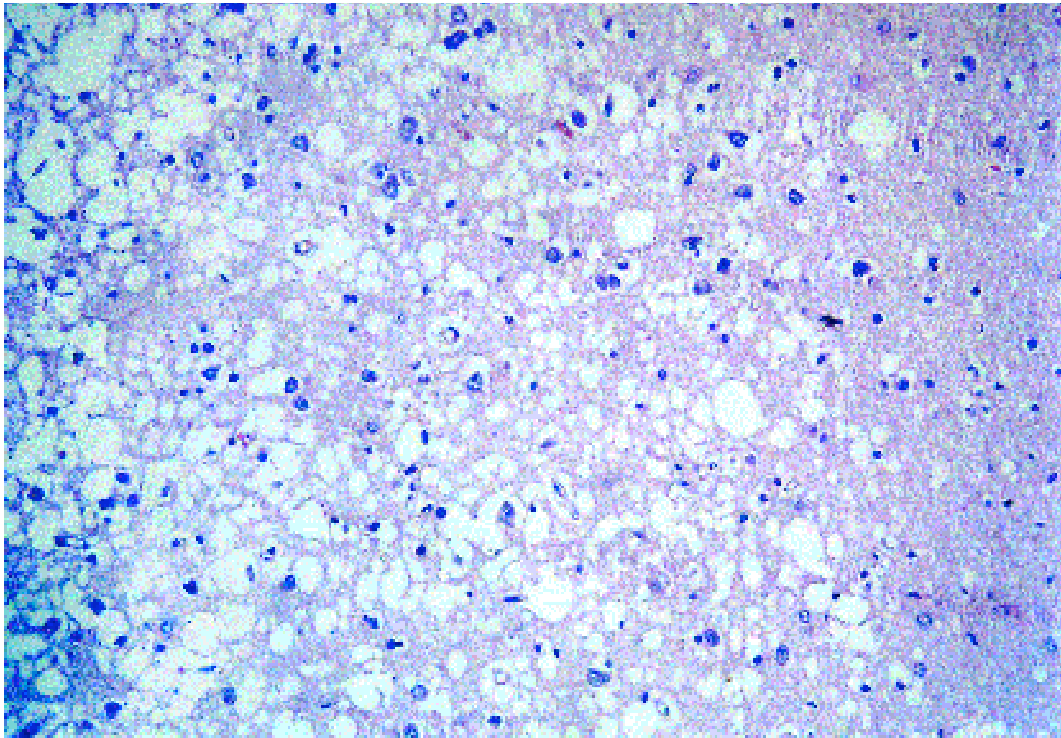
Şekil 1. EEG'de her iki hemisferde yaygın biyoelektrik aksama zemininde periodik olarak tekrarlayan keskin - yavaş dalga aktiviteleri görülmektedir.

Özellikle frontal ve oksipital loblarda kortikal gri cevherin incelendiği görüldü. Beyine ait histolojik değerlendirmede serebral kortekste belirgin ve yaygın spongiform değişiklikler tespit edildi. Gliosis fazla belirgin değildi; gliosisi göstermek için mikroskopik kesitlere immunhistokimyasal olarak uygulanan glial fibriler asidik protein (GFAP) antikoruyla yapılan çalışmada orta derecede pozitif boyanma saptandı. K-6-9 prion antikoruyla yapılan çalışmada kortekste PrPsc pozitifliği saptanıp bu bulgular CJH ile uyumlu olarak değerlendirildi.

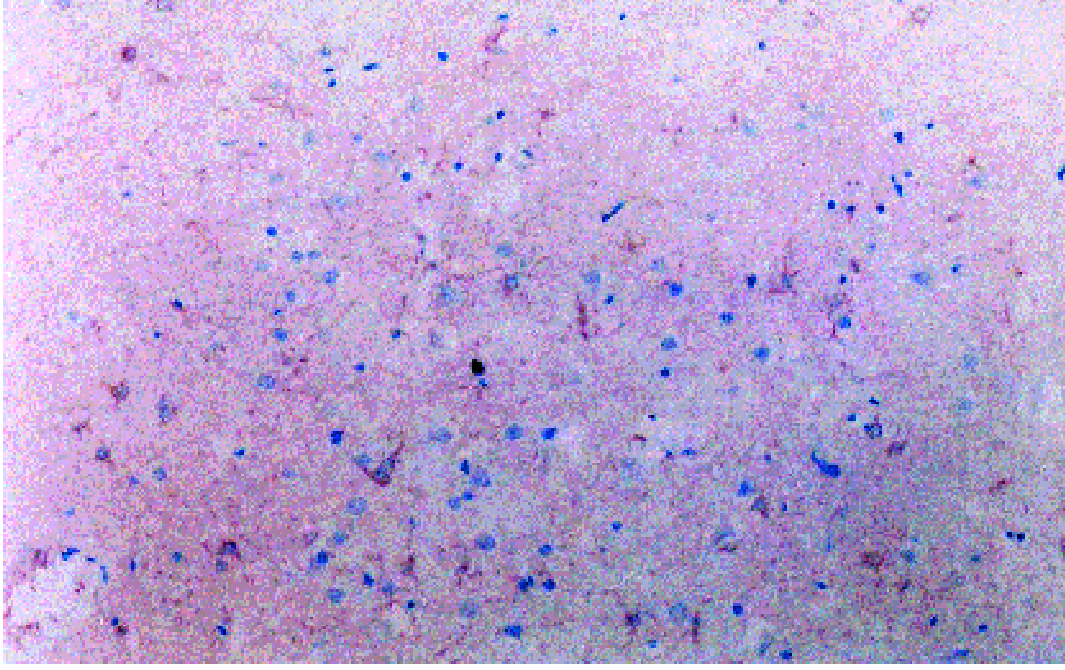
konusamaz ve belirgin olarak dengesiz yürüme nedeniyle yatağa bağımlı hale gelen hastanın fizik muayenesi normaldi. Nörolojik muayenede konuşma-anlaması yoktu. Muayene sırasında ürüyor ve anlamsız sesler çıkarıyordu. Pupil reaksiyonu bakılırken ışık kaynağından korkuyor ve üfleterek söndürmeye çalışıyordu. Kranial alanda yukarı bakış kısıtlılığı dışında patoloji yoktu. DTR'leri canlıydı, her iki yanda yakalama refleksi ve palmomentel refleksi alınıyordu. Taban derisi yanıtı iki yanlı lakayttı, belirgin aksiyel ve dört



Şekil 2. EEG’de yaygın biyoelektrik yavaşlama zemininde periyodik keskin - yavaş dalga aktiviteleri görülmektedir.



Şekil 3. Olgu 2’de saptanan kortekste belirgin spongiform değişiklikler, yaygın vakuolizasyon (HEX 200).



Şekil 4. Olgu 2’de saptanan PrPsc pozitifliği (HEX 200).

ekstremitesinde rijidite mevcuttu. Ekstremitelerinde kendiliğinden, sesli uyarılar ve dokunma uyarısıyla myokloni gözleniyordu. Serebellar sistem ve duyu muayenesi kooperasyon güçlüğü nedeniyle değerlendirilemedi. Ataksik yürüyordu. Rutin biyokimya tetkikleri, eritrosit sedimentasyon hızı, tam idrar tetkiki, VDRL, tiroid fonksiyon testleri, kan amonyak düzeyi, vitamin B12 düzeyi normal bulundu. Kranial MRG’inde dokuz ay önceki kranial bilgisayarlı tomografisiyle karşılaştırıldığında ileri derecede serebral atrofi saptanan hastanın, EEG’inde yaygın yavaşlama zemininde periodik keskin - yavaş dalga kompleksleri görüldü (Resim 2). Bu bulgularla CJH ön tanısı düşünülen hastanın genel durumu hızlı bir şekilde bozularak yatışının 1. ayında pnömoni nedeniyle kaybedildi. Yapılan otopside beyin ve beyincik ağırlığı 1000 gr idi. Frontal ve oksipital loblarda belirgin atrofi vardı. Serebellum normal görünümdeydi. Koronal kesitlerde özellikle frontal ve oksipital loblarda kortikal gri cevherin incelendiği görüldü. Beyin kesitlerinde kortekste belirgin spongiform değişiklikler, yaygın vakuolizasyon (Resim 3) ve hafif gliozis saptandı. İmmunhistokimyasal incelemede GFAP antikoruyla hafif-orta derecede pozitif boyanma saptandı. K-6-9 prion antikoruyla yapılan çalışmada kortekste PrPsc pozitifliği saptanıp (Resim

4) CJH için tipik olarak değerlendirildi.

TARTIŞMA

Creutzfeldt Jakob Hastalığının sporadik, kalıtsal, iyatrojenik formları tanımlanmıştır.^{1,2,3,4,5,6,7,20} Varyant CJH (vCJH) son yıllarda tanımlanan yeni formudur.⁴ Tüm olguların yaklaşık %85’i sporadiktir.^{3,4,10} Olguların %5-15’i otozomal dominant geçiş gösteren kalıtsal formdur.^{3,4} İyatrojenik form; kontamine stereotaksik EEG elektrotlarının kullanımı, duramater homogreftleri, kornea transplantasyonları ve büyüme hormonu preparatlarının kullanımı gibi tıbbi uygulamalarla bulaşabilen, yalnızca küçük bir grubu oluşturmaktadır.⁷

Sporadik CJH, insanlarda en sık görülen prion hastalığı olup, görülme sıklığı yılda milyonda 0.25-2.00 olarak bildirilmiştir.^{3,4,21,22,23,24} Merkezi sinir sisteminin progresif seyirli, fatal bir hastalığıdır. Her iki cinsi de etkiler ve olgularının %80’i 50-70 yaşları arasındadır.¹³

Birinci olgumuzda görme şikayetleri, depresif şikayetlerle başlayan, hızlı kognitif yıkım, piramidal bulgular, ataksi ve myoklonilerin eklenmesiyle giden

bir süreç, ikinci olgumuzda ise ataksi ve hızlı kognitif yıkım ile başlayıp piramidal, ekstrapiramidal bulgular ve myoklonilerin eklenmesiyle giden bir süreç vardı. Olgularımızda subakut olarak ortaya çıkan ileri kognitif yıkım, myoklonik hareketler, ataksi, nöropsikiyatrik bozukluklar, piramidal ve ekstrapiramidal bulgular saptanması nedeniyle ayırıcı tanıda düşündüğümüz ensefalopatiler, metastatik ve primer beyin tümörleri, diğer intrakraniyal yer kaplayıcı lezyonlar ile multiinfarkt demans; anamnez, BOS incelemeleri, kranyal görüntüleme yöntemleriyle dışlandı. Demans sürecinin hızlı olması nedeniyle Alzheimer ve Lewy cisimcikli demans düşünülmedi. Olgularımızın öyküsünde intoksikasyon düşündürecek özellik de yoktu. Yer kaplayıcı intrakraniyal lezyon olmaksızın hızlı progresif demans gelişen bir erişkinde CJH da düşünülmesi gereken tanılardan biridir.¹³ Olgularımızda gözlediğimiz gibi, tabloya özellikle ses ve dokunma uyarılarıyla ortaya çıkan myoklonilerin de eşlik etmesi durumunda bu tanı daha olası bir hale gelir.¹³

CJH'nın ilk dönemlerinde hastaların yaklaşık üçte birinde, birinci olgumuzun hastalık sürecinin başlangıcında saptandığı gibi, halsizlik, iče kapanma, iştahsızlık şeklinde depresyon belirtileri ve ayrıca kişilik değişiklikleri,^{4,25} konfüzyon, davranış bozuklukları görülebilir.⁴ Her iki olgumuzda gözlediğimiz subakut kognitif fonksiyon bozukluğu erken görülen en önemli bulgudur. İnme benzeri ataklar, duysal fokal defisitler, hemianopi, afazi, serebellar ataksi gibi bulgular, major depresyon, piramidal ve/veya ekstrapiramidal bulguların birlikte bulunduğu klinik tablolar da gözlenebilir. Hastalık ilerledikçe kortikal körlük, optik ataksi ve jeneralize tonik-klonik epileptik nöbetler ortaya çıkabilir. Son dönemde hastalar akinetik hale gelir ve myoklonus bulguları azalır kaybolabilir.^{4,26}

Birinci olgumuzun, psikiyatri kliniğine başvurmadan önce gittiği doktorlar tarafından yaptırılan kranyal MRG tetkikinde patolojik bulgu saptamadık. İkinci olgumuzda ayırıcı tanı amaçlı yaptırığımız kraniyal MRG tetkikinde ise dokuz ay önceki kranyal BT'sine

göre daha belirginleşmiş, ileri derecede serebral atrofi saptadık. CJH'larının bilgisayarlı beyin tomografisinde hızla belirginleşen serebral atrofi ve ventriküler genişleme gibi nonspesifik bulgular saptanabilir. Kranyal MRG'de T2 ağırlıklı sekanslarda ve proton ağırlıklı sekanslarda sporadik olgularda; talamus ve striatumda,^{12,25,26,27,28} vCJH'da ise bilateral pulvinar bölgede sinyal artışı olabileceği bildirilmektedir.^{12,25,28,29} Yapılan son çalışmalarda, özellikle hastalığa özgü klinik bulguların saptanmadığı çok erken dönem CJH olgularında diffüzyon ağırlıklı kranyal MR'da bazal gangliyonlar (putamen ve kaudat nukleus) ve kortekste yüksek sinyal intansitesi saptandığı bildirilmekte^{30,31,32,33} ve hatta bazı çalışmacılar tarafından bu bulguların CJH tanı kriterleri arasına katılması önerilmektedir.³⁰

Olgularımızda öntanı olarak düşündüğümüz CJH'da EEG erken dönemde normaldir veya özgün olmayan bulgular saptanır. Tekrarlanan EEG tetkiklerinde hastaların yaklaşık olarak %70'inde¹² tipik olarak yavaş dalga zemininde periyodik, bifazik ya da trifazik, senkronize keskin dalga kompleksleri saptanabilir.^{3,4,34} EEG bulgularının duyarlılığı yaklaşık olarak %66-67, özgüllüğü ise %74-86 olarak bulunmuştur.^{4,35} Hastalığın terminal döneminde myoklonus kaybolunca tipik EEG bulguları saptanamaz.⁴ Olgularımızın da çekilen ilk EEG'lerinde özgün olmayan bulgular saptanırken, tekrarlanan EEG tetkiklerinde yaygın yavaşlama zemininde periyodik olarak tekrarlayan keskin-yavaş dalgalar gözlemlendi.

CJH olgularının %93'ünde, BOS'da 14-3-3 proteini saptanabilir⁴ ve yüksek bir duyarlılığı vardır, ancak özgüllüğü yüksek değildir.¹² BOS'da bu proteinin tespitinin, hem canlılarda hem de postmortem olarak⁷ CJH için güvenilir bir laboratuvar yöntemi olduğu pek çok yayında bildirilmiş olmasına karşın, son zamanlarda yapılan çalışmalarda çeşitli dejeneratif ve sekonder demanslarda da pozitif olabildiğinin bildirilmesi^{7,23} güvenilirlik hakkında şüphelere yol açmıştır.⁷ Ayrıca bu hastalıkta BOS'da nöron spesifik enolaz ve s100 glial proteinin arttığı gösterilmiştir.⁴ Bu bulgular 14-3-3 proteini ile birlikte

saptandığında değerlidir.⁴ Bizim olgularımızda BOS'ta 14-3-3 proteini baktırma olanağımız olmadı.

Bu aşamada olgularımızın yukarıda bahsettiğimiz klinik bulguları, hızlı seyirleri ve EEG bulgularıyla Master's, French ve European kriterlerine göre (Tablo 1), "muhtemel CJH" olduğunu düşündük.

Olgularımız kısa sürede hastalığın komplikasyonları nedeniyle kaybedildiler. CJH tanısını kesinleştirmek üzere yapılan tıbbi otopsi incelemelerinde her iki olgumuzun da beyinlerinde makroskopik olarak atrofi vardı, ağırlıkları azalmıştı. Beyin kesitlerinde, kortekste belirgin spongiform değişiklikler gözlemlendi. Olgularımızda saptadığımız spongiosis CJH'nda mikroskobik olarak görülebilen ve %95 oranında saptanabilen,⁷ ön planda frontal ve oksipital kortekste, bazal gangliyonlar, talamus ve serebellumda görülen en yaygın bulgudur,^{6,7} fakat CJH'na özgü bir bulgu değildir.⁷ Olgularımızda CJH'nda gözlenen, ancak bu hastalığa özgü olmayan nöron kaybı belirgin değildi. CJH'nda görülen bir diğer bulgu olan gliosis birinci olgumuzda belirgin değildi, ikinci olgumuzda hafif -

orta derecede belirgin olarak saptandı.

CJH'nın kesin tanısı için;

1. Genetik çalışmalarda PrP gen mutasyonunun gösterilmesi
2. İnokülasyon çalışmaları ile deney hayvanlarında bulaşıcılığın gösterilmesi
3. Özellikle serebellumu tutan amiloid plakların gösterilmesi (Sporadik olgularda %5-10 oranında görülür)
4. İmmunohistokimyasal olarak PrPsc ekspresyonunun gösterilmesi
5. BOS'da 14-3-3 proteininin gösterilmesi gereklidir.

Günümüzde en yaygın kullanılan yöntem, PrPsc ekspresyonunun immunohistokimyasal olarak gösterilmesidir. Diğer yöntemler nisbeten pahalı olmaları, uzun sürede yanıt alınabilmesi ya da güvenilirliğinin tartışmalı oluşu gibi nedenler ile pratikte daha sınırlı kullanım alanı bulmaktadır.^{6,7} Bizim olgularımızda da K-6-9 prion antikoruyla yapılan çalışmada kortekste PrPsc pozitifliği saptandı.

Tablo 1. Creutzfeldt Jakob Hastalığında bildirilmiş kriterler (Cilt:7 sayı:2- 2001 tarihli Türk Nöroloji Dergisi'nden yazarların izniyle alınmıştır).

CJH Tipi	Master's Kriterleri	French Kriterleri	European kriterleri
Kesin (Definite)	* Nöropatolojik olarak kanıtlanmış spongiform ensefalopati * İllerleyici demans * Listedeki klinik bulgulardan en az biri	* Nöropatolojik kanıt ve/veya * İmmünohistokimyasal PrPsc varlığı * Pozitif Western blot ve/veya "scarpie" ilişkili fibriller	* Nöropatolojik kanıt ve/veya * İmmünohistokimyasal PrPsc varlığı * Pozitif Western blot ve/veya "scarpie" ilişkili fibriller
Muhtemel (Probable)	* Nöropatolojik olarak kanıtlanmamış olgular * İllerleyici demans * Listedeki klinik bulgulardan en az biri en az ikisi	* İllerleyici demans * Tipik EEG bulguları * Listedeki dört klinik bulgulardan	* İllerleyici demans * Tipik EEG bulguları * Listedeki dört klinik bulgulardan en az ikisi
Olası (Possible)	* Üç yıldan az süren yaşam ve miyoklonus * Kesin veya muhtemel transmissible CJD olan bir ailenin ferdi olmak * Erken ve belirgin alt motor nöron tutulumu ile birlikte listedeki klinik bulgulardan en az ikisi * İllerleyici demans	* İllerleyici demans * EEG normal veya atipik EEG bulguları * Listedeki dört klinik bulgulardan en az üçü	* İllerleyici demans * EEG normal veya atipik EEG bulguları * Listedeki dört klinik bulgulardan en az ikisi * İki yıldan az süren yaşam
Klinik Özellikler	* Miyoklonus * Piramidal bulgular * Karakteristik EEG * Serebellar bulgular * Ekstrapiramidal bulgular	* Miyoklonus * Piramidal veya ekstrapiramidal bulgular * Görsel semptomlar * Serebellar bulgular * Akinetik mutizm	* Miyoklonus * Görsel veya serebellar belirtiler * Piramidal veya ekstrapiramidal bulgular * Akinetik mutizm

Otopsi sonrasında; olgularımızın klinik bulguları, hastalık sürelerinin kısa oluşu, EEG bulguları ve patolojik incelemelerinde belirgin spongiotik değişiklikler, gliotik değişiklikler ve PrPsc pozitifliği saptanması nedeniyle Master's, French ve European kriterlerine göre "kesin CJH" olduğunu düşündük. Olgularımızın aile hikayelerinin olmaması, büyüme hormonu preparatlarının kullanımı, dura grefti uygulaması ya da kornea transplantasyonu gibi tıbbi uygulamalarla geçiş risklerinin bulunmaması nedeniyle kalıtsal ve iyatrojenik formu dışladık.

vCJH'nın sporadik CJH'dan farklı özellikleri bulunmaktadır. Hastaların yaşları daha gençtir (ortalama 29 yaş). Ortalama yaşam süresi genelde daha uzundur (ortalama 14 ay, 24 aya kadar uzayabilmektedir; diğer CJD tiplerinde ise ortalama 4,5-5 aydır. Bir yıla kadar uzayabilmektedir).^{4,27,36} Serebellar bulgular hastaların tümünde görülür, psikiyatrik bulgular (psikoz, depresyon ve anksiyete) ve duyu bozuklukları en belirgin başlangıç semptomudur. Hastaların ağrı dizestezi ve parestezi gibi duyu bozuklukları tipiktir. Hastalar işitsel, görsel halüsinasyonlar tarifleyebilirler. İştahsızlık ve kilo kaybı depresif bulgulara eşlik edebilir. Bu hastalarda nörolojik bulgular daha ileri dönemde ortaya çıkmakta, piramidal, serebellar bulgular, rijidite, myoklonus ve akinetik mutizm tablosu görülebilmektedir. EEG'de periyodik kompleksler görülmez ve patolojik incelemede PrP pozitif diffüz amiloid plaklar tipiktir.^{4,27,36} Sporadik formda bu plaklar ya azdır ya da hiç bulunmaz.⁷ Biz hastalarımızın vCJH'na göre daha ileri yaşta olmaları, hastalık sürelerinin daha kısa oluşu, vCJH'nda saptanmayan tipik EEG bulgularının olması ve patolojik incelemelerinde vCJH için tipik amiloidik plakların görülmemesi nedeniyle sporadik CJH formu olduklarını düşünüyoruz.

Son zamanlara kadar, PrPsc'nin prion hastalığı olan hastaların yalnızca MSS dokularında saptanabileceği düşünülüyordu. Artık PrPsc'nin; vCJH'larının lenfoid dokularında ve sporadik CJH'larının olfaktor mukozası ve kas dokularında saptanabileceği bilinmekte,²⁸ vCJH tanı kriterleri arasında tonsil

biyopsisinde immunhistokimyasal yöntemlerle PrPsc pozitifliğinin gösterilmesi de sayılmaktadır.¹¹ Gelecek yıllarda bu yöntemlerin kullanılması, insan prion hastalıklarının tanısını kolaylaştıracaktır.²⁸

Günümüzde, diğer nörodejeneratif bozukluklarda olduğu gibi, CJH'nda da semptomlar ortaya çıktığında nöron hasarı ve kaybı ileri düzeyde, geri dönüşsüz durumdadır ve etkin bir tedavisi yoktur.²⁹ Bu nedenle hastalıktan korunma önlemleri önemli hale gelmektedir. Tıbbi personelin risk altında olmadığı yönündeki yayınlar da olmakla birlikte patoloji teknisyeni, patolog ve beyin cerrahı gibi tıbbi personelde hastalığın görülmüş olması dikkate değer görünmektedir.⁷ Hastalığın kan ürünleri transfüzyonuyla geçiş olasılığı tartışmalıdır.¹² Gaita, idrar, salya ve diğer sekresyonlarla bulaşma saptanmamıştır ve katı izolasyon gerekmemektedir.¹¹ Hasta ya da salgılarıyla temas durumunda çamaşır suyu, sabunla yıkama iyi bir korunma yolu olarak görünmektedir.⁵ Bulaşma olasılığından çekinilerek hastalardan biopsi almak ve otopside kaçınılmamalıdır. Ancak, BOS alırken ve otopsi sırasında dikkatli olunmalıdır.¹¹ Patolojideki doku takibi sırasında dokular bir saat formik asid içinde bırakıldıktan sonra %4'lük formaldehid solüsyonunda en az 48 saat bekletilmelidir.¹¹

Etken ajan suda kaynatmaya, formaline, ultrafiltrasyona, standart otoklav uygulamasına, %70'lik alkole, iyonizan radyasyona ve ultraviyole ışınlarına dirençlidir.^{5,11} Otoklavla; hipoklorid, permanganat, fenol gibi dezenfektanlarla inaktive olduğu bilinmektedir.⁵ Bu hastalıktan şüphelenilen olgularda invazif girişimlerde kullanılan aletler $\geq 1N$ sodyum hidroksit solüsyonunda en az bir saat bekletildikten sonra otoklavda 134 C'de en az bir saat tutulmalıdır. Eğer mümkünse tek kullanımlık aletler kullanılıp, kontamine materyaller yakılmalıdır.¹¹

Sonuç olarak, çeşitli nöropsikiyatrik bulgularla başlayıp, hızla ilerleyen demansiyel bulguları saptanan hastalarda iyatrojenik yollarla bulaşma riski de olan CJH akla gelmelidir. Nadir görülmele

birlikte, etkin bir tedavisi olmayan, fatal bir hastalık olması nedeniyle şüpheli olgularla karşılaşıldığında koruyucu önlemlerin alınması gerektiğini bir kez daha vurgulamak istiyoruz.

Teşekkür: Olgularımızın patoloji preparatlarını sağlamada yardımlarından dolayı Adli Tıp Kurumu'na teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Brown P, Gibbs CJ, Rodgers-Johnson P, Asher DM ve ark. Human spongiform encephalopathy: The national institutes of health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol*, 1994; 35: 513 - 529.
2. Brown P, Cervenakova L, Goldfarb LG ve ark. Iatrogenic Creutzfeldt - Jakob Disease: an example of the interplay between ancient genes and modern medicine. *Neurology*, 1994; 44: 291 - 293.
3. DeAramond SJ, Prusiner SB. Etiology and pathogenesis of prion diseases. *Am J Pathol*, 1995; 146: 785 - 811.
4. Aktaş F. Bulaşıcı süngerimsi ensefalopatiler: Deli dana hastalığı ve yeni varyant Creutzfeldt - Jakob Hastalığı. *Demans Dergisi*, 2001; 1: 26 - 31.
5. Öz B, Ersoy G, Demirkesen C. Creutzfeldt Jakob Hastalığı: Otopsi sunumu ve literatürün gözden geçirilmesi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 2000; 31(1):42 - 48.
6. Turan Akçay A, Sav AM. Adli tıp uygulamalarında merkezi sinir sistemi enfeksiyonlarının rolü I. *Türkiye Klinikleri J Foren Med*, 2005; 2:22-32.
7. Ersoy G, Karayel Anık F, Toprak S. Creutzfeldt Jakob Hastalığı: Otopsi bulguları ve genel bilgilerin değerlendirilmesi. *Adli Tıp Dergisi*, 2003; 17 (2): 8 - 13.
8. Collinge J. Variant Creutzfeldt - Jakob disease. *The Lancet*, 1999; 354:317-322.
9. Hedge RS, Mastrianni JA, Scott MR ve ark. A transmembrane form of the prion protein in neurodegenerative disease. *Science*, 1998; 279: 827 - 834.
10. Parchi P, Capellari S, Chin S ve ark. A subtype of sporadic prion disease mimicking fatal familial insomnia. *Neurology*. 1999; 52: 1757 - 1763.
11. Mendez MF, Cummings JL. Creutzfeldt- Jakob Disease and other prion disorders. *Dementia A Clinical Approach*, Philadelphia, Butterworth-Heinemann yayını; 2003:387 - 419.
12. DeKosky ST, Kaufer DI, Lopez OL. The Dementias; *Neurology in Clinical Practise- The Neurological Disorders* (Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM and Jankovic J ed) Philadelphia, Butterworth Heinemann Yayını: 1901-1951.
13. Gajdusek CD, Gibbs CJ, Asher DM ve ark. Precautions in medical care of, and in handling materials from, patients with transmissible virus dementia (Creutzfeldt - Jakob Disease) . *N Eng J Med*, 1977; 297:1253 - 1258.
14. Davanipour Z, Alter M, Sobel E ve ark. Creutzfeldt - Jakob disease: Possible medical risk factors. *Neurology*, 1985; 35: 1483 - 1486.
15. Collinge J. Variant Creutzfeldt - Jakob disease. *The Lancet*, 1999; 354:317-322.
16. Dickson DW, Brown P. Multipl prion types in the same brain. Is a molecular diagnosis of CJD possible? *Neurology*, 1999; 53: 1903 - 1904.
17. Puoti G, Giaccone G, Rossi G ve ark. Sporadic Creutzfeldt - Jakob

disease: Co-occurrence of different types of PrP in the same brain. *Neurology*, 1999; 53: 2173 - 2176.

18. Jansen GH, Vogelaar CF ve ark. Distribution of cellular prion protein in normal human cerebral cortex - does it have relevance to Creutzfeldt - Jakob Disease? *Clin Chem Lab Med*, 2001; 39 (4): 294 - 298.
19. Mooney T, Sreekumar J, Hemanth S ve ark. A case of sporadic Creutzfeldt Jakob Disease with anterior visual pathway involvement. *Neurol India*, 2005; 53:120 - 121.
20. Arpacı B, Özkara Ç, Forta H ve ark. İki Creutzfeldt - Jakob Hastalığı olgusu. *Düşünen Adam Dergisi*, 1990; 4:90 - 93.
21. Adams RD, Victor M. Viral infections of the nervous system. *Principles of Neurology*, New York, McGraw-Hill yayını.; 1993: 639-668.
22. Jubelt B, Miller JR. Infections of the nervous system; *Viral infections. Merritt's Textbook of Neurology* (Rowland LP ed) New York, Williams and Wilkins yayını.; 1995: 142-179.
23. Belay ED, Gambetti P, Schonberger LB ve ark. Creutzfeldt - Jakob disease in unusually young patients who consumed venison. *Arch Neurol*, 2001; 58: 1673 - 1678.
24. Hope J. Prions and neurodegenerative diseases. *Current opinion in genetics and development*, 2000;10: 568-574.
25. Kurne A, Ertuğrul A, Yağcıoğlu AAE ve ark. Creutzfeldt Jakob Hastalığı: Psikiyatrik belirtilerle başlayan bir olgu. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2005;16(1):55-59.
26. Çelik Y, Utku U. Olası bir Jakob Creutzfeldt hastası ve diffüzyon ağırlıklı MR'da bilateral bazal gangliyon hiperintensitesi - olgu sunumu. *Türk Nöroloji Dergisi*, 2001; 7 (2):97-102.
27. Zeidler M, Stewart GE, Barraclough CR ve ark. New variant Creutzfeldt - Jakob disease: neurological features and diagnostic tests. *Lancet*, 1997; 350: 903 - 907.
28. Glatzel M, Stoeck K, Seeger H ve ark. Human Prion Diseases: Molecular and clinical aspects. *Arch Neurol*, 2005; 62: 545 - 552.
29. Mallucci G, Collinge J. Creutzfeldt - Jakob Hastalığı hakkında güncelleme. *Current Opinion in Neurology*, 2005; 6(1): 29 - 35.
30. Shiga Y, Miyazawa K, Sato S ve ark. Diffusion - weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for . Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*, 2004; 10;63(3):410-1.
31. Moreno-Izco F, Martinez-Gil A. Creutzfeldt-Jakob disease:alterations in an isolated cortical signal in diffusion magnetic resonance imaging. *Rev Neurol*, 2005;1-15;40 (1):38-42.
32. Ukisu R, Kushihashi T, Kitanosono T ve ark. Serial diffusion-weighted MRI of Creutzfeldt-Jakob disease. *AJR Am J Roentgenol*, 2005;184(2):560-6.
33. Stadnik TW, Demaerel P, Luybaert RR ve ark. Imaging tutorial: differential diagnosis of bright lesions on diffusion-weighted MR images. *Radiographics*, 2003; 23(3): 686.
34. Emerson RG, Walczak TS, Turner CA. EEG and Evoked Potentials; *Merritt's Textbook of Neurology* (Rowland LP ed) New York, Williams and Wilkins Yayını.; 1995:67-77.
35. Zerr I, Pocchiari M, Collins S ve ark. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt- Jakob disease. *Neurology*, 2000; 26 : 55 (6):811 - 815.
36. Zeidler M, Johnstone EC, Bamber RWK ve ark. New variant Creutzfeldt - Jakob disease: psychiatric features. *Lancet*, 1997; 350: 908 - 910.