

Bir Olgu Eşliğinde Creutzfeldt-Jakob Hastalığı / Creutzfeldt-Jakob Disease with a Case Report

Figen Varlıbaş,¹ Güner Çelik,¹ Büge Öz,² Francesco Scaravilli,³ Cihat Örken,¹ Gülmisal Filiz,¹ Mehmet Sar,² Hülya Tireli¹

¹ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Nöroloji Kliniği, İSTANBUL

² İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL

³ Department of Neuropathology, University College London, Institute of Neurology, The National Hospital for Neurology and Neurosurgery, London, UK

ÖZET

Bilimsel Zemin: Tipik Creutzfeldt-Jakob Hastalığı (CJH); ataksi ve miyokloninin eşlik ettiği hızlı ilerleyici demans, elektroensefalografide bilateral-senkron-periyodik deşarjlar, beyin omurilik sıvısı incelemesinde 14.3.3 protein düzeyi yüksekliği ile tanımlanabilir. Atipik alt gruplar ise bu özellikleri göstermeyebilir. Nöropatolojik inceleme yapılmadan ancak mümkün ve muhtemel CJH tanısı söylenebilmektedir.

Amaç: Nöropatolojik olarak kesin tanı alan bir olgu eşliğinde CJH'nin gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

Olgu: Yetmiş yaşında bayan hasta davranış değişiklikleri ve denge bozukluğu nedeniyle değerlendirilmeye alındı. Bilinç içeriği ve düzeyinde bozulmayı takiben irkilme cevabı ve miyoklonik kasılmalar gözlemlendi. İlk elektroensefalografide nonspesifik yavaş dalga aktivitesi görülmüşken klinik progresyonun devamında bilateral, senkron, trifazik periyodik deşarjlar kaydedildi. Beyin omurilik sıvısı 14.3.3 protein düzeyi yüksek bulundu. Muhtemel CJH öntanısı ile otopsi sonrası nöropatolojik inceleme yapıldı.

Bulgular: Tüm korteks kesitlerinde nöron kaybı, astroglizis, hafif-orta şiddette spongiform dejenerasyon görüldü. İmmünohistokimyasal olarak KG9 ve 6H4 antikorlarıyla proteaza dirençli prion proteinini gösterilerek CJH tanısı kesinleşti.

İzlenim: Kesin CJH tanısı alan olgunun, klinik ve elektroensefalografi

bulgularıyla tipik sporadik grup ile uyumlu olduğu ve terminal evreye geçmeden kaybedildiği düşünülmüştür. Progresif nöropsikiyatrik tablolar karşısında elektroensefalografi takipleri muhtemel sporadik CJH tanısında önemlidir. Simetrik, periyodik deşarjların görülmediği olguların klinik olarak yeni varyant CJH'ndan ayırılması zordur. Kesin tanı her zaman nöropatolojik inceleme ile mümkündür.

ABSTRACT

Creutzfeldt-Jakob Disease with a Case Report

Scientific Background: Typical Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) is characterized by rapidly progressive dementia associated with ataxia and myoclonus and demonstrate bilaterally synchronized - periodic discharges in EEG. 14.3.3 protein levels may be found elevated in CSF. These features may be absent in atypical subgroups. Without neuropathological examination only possible or probable cases of CJD can be diagnosed.

Objective: We report a case of a 70 years old woman diagnosed as definite CJD with the aid of neuropathological examination and aim to revise information about this disease.

Case: She admitted with ataxia and behavioral changes. Startle reactions and myoclonic jerks were observed following the deterioration in her conscious level. While there had been non-specific slow wave activity in EEG initially, bilateral-synchronized - triphasic periodic discharges were

Key words: Creutzfeldt-Jakob Disease, periodic triphasic discharges, 14.3.3 protein, spongiform degeneration.

Anahtar Kelimeler: Creutzfeldt-Jakob Hastalığı, peniyodik trifazik deşarjlar, 14.3.3 proteini, spongiform dejenerasyon.

Yazışma Adresi: Dr Figen Varlıbaş
Gardenya 3-11 Daire 8 Ataşehir, Kadıköy İSTANBUL
GSM: 0533 819 25 81 figenvar@yahoo.com

Derleme Tarihi/Received: 05.05.2005
Revizyon İsteme Tarihi/Sent for revision: 06.05.2005
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 13.05.2005

recorded as the clinical status progressed. 14.3.3 protein level was found elevated in cerebrospinal fluid. Probable CJD was contemplated. Necropsy and neuropathological examination was performed after her death.

Findings: Neuronal loss, astrogliosis, light to moderate spongiform degeneration were detected in all cortical cross-sections and cerebellum. Immunocytochemistry with anti-PrP monoclonal antibodies KG9 and 6H4 demonstrated the presence of protease-resistant prion protein which support the definite diagnosis of CJD.

Conclusion: This is a neuropathologically established case of intermediate stage CJD. Clinical and EEG features were consistent with typical sporadic group. She was considered to be lost before proceeding to terminal stage of the disease. EEG follow-up is thought to be valuable to diagnose probable CJD. Differentiating from new variant CJD clinically could be troublesome in cases without symmetrical-periodic discharges. Definite CJD can only be identified with neuropathological examination.

GİRİŞ

Creutzfeldt-Jakob Hastalığı (CJH) merkezi sinir sisteminin prionlar tarafından oluşturulan, nörodejeneratif, ölümcül bir hastalıdır.

İnsanda prion hastalıkları enfeksiyöz (iyatrojenik CJH, yeni varyant CJH, kuru), ailevi (ailevi CJH, familyal fatal insomnia, Gerstmann-Straussler-Scheinker) ve sporadik (sporadik CJH, sporadik fatal insomnia) olarak meydana gelebilir.^(1,2)

CJH'nin sporadik, ailevi ve enfeksiyöz olarak görülebilmesi; kalıtsal bir hastalığın aynı zamanda enfeksiyöz özellik göstermesi açısından ilginçliğini korumaktadır.

Normal işlevi henüz tam aydınlatılmamış hücrenel bir protein olan prion protein (PrP), 20. kromozomda bulunan PrP geni tarafından kodlanır. PrP geninde oluşan mutasyonlar sonucu, PrP α sarmallı yapısını bozarak β tabakalarına katlanıp patojen özellikteki proteaza dirençli prion proteinine (PrP Sc) dönüşür. Birbirinin aynı mutasyonlar bile, aynı genin farklı bir bölgesindeki (kodon 129) nükleik asid yapı taşlarının tiplerine (Methionin=M, Valin=V) göre farklı fenotipik özellikler gösterebilir.^(1,2,3,4)

Geniş vaka serilerinde yapılan araştırmada sporadik prion hastalıklarında altı fenotip tanımlanmış; bunlardan bir tanesi eskiden talamik CJH adıyla da bilinen sporadik fatal insomnia olarak belirtilmiştir. Diğer beş fenotip sporadik CJH'nda görülmekte olup,

kodon 129 daki nükleik asid yapı taşlarına göre 6 genetik alt grup incelenmiştir. Proteaz dirençli prion proteini (PrP Sc) ise elektroforetik hareketine göre tip 1 ve tip 2 olarak ayrılmıştır. Genetik alt gruplara göre klinik fenotip ile beraber nöropatolojik özelliklerin dağılımında da değişkenlik olduğu gösterilmiştir.^(4,5)

Tipik sporadik CJH; ataksi ve miyokloninin eşlik ettiği hızlı ilerleyici demans, elektroensefalografide (EEG) bilateral-senkron-periyodik deşarjlar, beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesinde 14.3.3 protein düzeyi yüksekliği ile tanımlanabilirken atipik alt gruplar bu özellikleri göstermeyebilir. Nöropatolojik inceleme yapılmadan ancak mümkün ve muhtemel CJH tanısı söylenebilmektedir.^(1,2,4,5)

Bu yazıda; otopsi sonrası nöropatolojik incelemeyle kesin tanı alan bir olgu eşliğinde CJH gözden geçirilmiştir.

OLGU

Yetmiş yaşında bayan hasta yürürken sağa-sola çarpma, çabuk öfkelenme, zaman zaman kendi kendine konuşma şeklinde aile yakınının şikayetiyle acil polikliniğimize getirildi. İlk görüşmede hastalığını ve muayeneyi reddeden hastanın negativizmi ve ataksik yürüyüşü dikkati çekti. Hastanın isteği ve aile yakınının onayı ile acil polikliniğimizden ayrılan hasta; 3 gün sonra dengesizliğinin ayağa kalkamayacak derecede artması nedeniyle tekrar getirildiğinde hospitalize edildi.

Anamnezde başvurudan 4-6 hafta önce iştahsızlık, uykusuzluk, isteksizlik, içe kapanma şikayetleriyle başka bir kurumda depresyon tanısı alarak antidepressan tedavi (Sitalopram 20 mg/gün) başlandığı; takip eden günlerde kanser olma ve ölüm korkusu ile sürekli doktorlara başvurduğu öğrenildi. Uzun yıllardır bakımını yürüttüğü parkinson hastası eşinin bakımını reddederek evden uzaklaştırdığı bilgisi alındı. Eskiden çok titiz ve düzenli iken; hijyen kurallarını bozduğu, evinin günlük işlerini yapamadığı, akşamları kendi kendine konuştuğu, olmayan kişilerle kavga ettiği öğrenildi. Denge

bozukluğunun ise son bir haftada eklendiği söyleniyordu.

Öz geçmişinde 15 yıldır hipertansiyonu olduğu, 1 yıl önce kolesistektomi ve kardiyak operasyon geçirdiği bildirildi. Soy geçmişinde benzer hastalık tablosu, demans ya da başka bir nörolojik hastalık yoktu.

Muayene hastanın negativist tutumu nedeniyle suboptimal şartlarda gerçekleştirildi. Sistemik muayene bulguları normaldi. Gece-gündüz uyku ritmi bozuk olan hastanın gece ajite, halüsine, gündüz ise uyuma isteğinde olduğu gözlemlendi. Gündüz uyandırıldığında oryantasyonu tam olan hastada solda dismetri, disdiadokokinezi tesbit edildi. Oturma dengesi normal iken ayakta desteksiz duramıyor, sola devriliyordu. Rahatsız edici boyutta paranoid hezeyanları ve halüsinasyonları olduğu için ketiapin 50 mg/gün başlandı.

Subakut progresif nöropsikiyatrik bir tablo karşısında ilk planda subakut merkezi sinir sistemi enfeksiyonları (viral ensefalit, tüberküloz, sifiliz, HIV), ensefalopatiler (toksik, metabolik "hepatik, hormonal"), nöroanemik sendrom, limbik ensefalit ve yer kaplayıcı lezyonlar düşünüldü. Hematolojik ve biyokimyasal değerlendirmelerinde hafif şeker yüksekliği dışında bulgu yoktu. Kan vit. B12, folik asit, amonyak, tiroid hormonları düzeyleri ve kan gazları normaldi. BOS incelemesinde hücre, protein ve biyokimya değerleri normal olmakla beraber muhtemel enfeksiyon ajanları açısından seroloji ve kültür incelemeleri yapıldı. Atipik hücre tesbit edilmedi. Antitiroid, anti-hu ve anti-yo antikorları negatifti. Hastanın kalp enstrümanı nedeniyle MRI çekilemediği için kranyal BT yapıldı ve kontrastlı BT sagittal sinus trombozu olarak değerlendirildi. EEG nonspesifik yavaş dalga aktivitesi gösteriyordu. Antiviral ve ketiapin tedavisi alan hastada ajitasyonlar-halüsinasyonlar kaybolup uyku hali belirginleşmesi üzerine ketiapin sonlandırıldı. Bilinç düzeyi kötüleşmeye devam eden hasta ağırlı uyanlarla zor uyandırılılabiliyordu. Tedaviye yeni bir boyut getirebilmesi ihtimaliyle kontrastlı BT sonucu dikkate alınarak kranyal anjiyografi yapıldı ve sinüsler açık olarak görüldü.

Bilinci kapanan hastada ışık-ses ve dokunma uyarısıyla irkilme cevabı gözlenmesi, spontan miyoklonik kasılmaların belirmesiyle CJH düşünülerek tekrar BOS incelemesi ve EEG takibi yapıldı. BOS bulgularında değişiklik görülmezken 14.3.3 protein incelemesi için Mayo Kliniğe materyal gönderildi. İkinci EEG incelemesinde orta amplitüdü yaygın teta ve delta aktivitesi zemininde, sağ frontosantral bölgede, zaman zaman sola da yayılım gösteren yüksek amplitüdü trifazik deşarjlar görülüyordu. Takibeden EEG tekrarlarında sağ hemisferdeki periyodik deşarjların simetrik hale geldiği kaydedildi. Arteriyel tansiyon ve hematokrit değerlerinde ani düşüşü takiben ekstensör tonus artışı gözlenen hastada anjiyografi kateter yerinde hematoma fark edilerek acil operasyona alındı. Operasyon sonrası klinik tabloda değişiklik olmayan hasta başvurunun birinci ayında kaybedildi. BOS seroloji ve kültür sonuçları negatif olarak bildirilirken; 14.3.3 protein düzeyi yüksek geldi (14 ng/ml) (Mayo Klinik normal <2.0 ng/ml).

Klinik, EEG ve BOS 14.3.3 bulgularıyla muhtemel CJH düşünülerek otopsi incelemesi yapıldı. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fak. Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarı'nda yapılan nöropatolojik incelemede; nöron kaybı, astrogliosis ve spongiform dejenerasyon görüldü. Prion protein immunohistokimyasal araştırılması amacıyla preparatlar London Üniversitesi National Hastanesi Nöropatoloji Laboratuvarı'na gönderildi. Proteaza dirençli prion proteinin gösterilmesi ile olgu kesin CJH tanısı aldı.

TARTIŞMA

CJH familyal, enfeksiyöz(iyatrogenik, yeni varyant CJH=yvCJH) ve sporadik olabilir. Familyal CJH'nda %100 penetrans gösteren bir genetik geçiş söz konusudur. Hastalık başlangıç yaşı sporadik forma göre daha genç, hastalık süresi daha uzundur.^(1,2) Olgumuzda genel klinik özellikleriyle beraber aile ağacı incelemesinde familyal bir geçiş düşünülmemiştir.

iyatrojenik CJH; proteaza dirençli PrP ile kontamine cerrahi alet ya da ürünlerle yapılan tetkik ve tedavi sonrası gelişir. Klinik ve nöropatolojik özellikleri

sporadik CJH'na benzeyebilir. İnkübasyon süresi direkt beyne olan bulaşmada daha kısa, sistemik yolla olan bulaşmada ise yılları bulmaktadır. Kornea transplantasyonu ve derin beyin elektrotlarıyla yapılan EEG tetkiki ile 16-20 ay, nöroşirürjikal operasyonlarda 15-28 ay, intravenöz growth hormon tedavisiyle 5-30 yıl, intravenöz gonadotropin tedavisiyle 12-16 yıl, dural greft uygulamalarıyla 1.5-16 yıl gibi değişen inkübasyon süreleri verilmiştir.^(1,2) Olgumuzda şimdiye kadar gösterilmiş olan iyatrojenik bulaşmaları düşündürecek özgeçmiş özelliği yoktu. Bir yıl önce 2 kez cerrahi müdahale geçirmiş ve kan transfüzyonu yapılmamıştı. Cerrahi müdahalelerin sayısı arttıkça enfeksiyon riskinin artabileceği söylenmekle beraber nonnöroşirürjikal operasyonlarla bulaşma kesinlik kazanmamıştır. Yine de ihtimal dahiline alındığında; 1 yıl gibi bir sürenin, sistemik yolla olan bulaşmalarda gösterilen inkübasyon sürelerine göre kısa olduğu düşünülmüştür. BOS dışındaki vucut sıvılarıyla, kan ve kan ürünleriyle periferik bulaştırıcılıkta hayvan deneylerinde farklı sonuçlar olsa da; insana bulaşma henüz ispatlanamamıştır.^(6,7,8,9) Bu yollarla bulaşma; sporadik CJH ve diğer prion hastalıklarından farklı olarak lenfoid organ tutulumunun ispatlandığı yvCJH için daha yüksek risk taşımaktadır.^(4,10,11)

yvCJH "Bovine Spongiform Encephalopathy" (BSE) ile ilişkilendirilmiştir. BSE etkeni hayvan eti ve ürünlerinin sindirim yoluyla alınarak bulaştığı gösterilmiştir. Şimdiye kadar M/M homozigot bireyler bildirilmiştir. Olguların yaşı sporadik CJH'na göre daha genç (ortalama 27) olmakla beraber ileri yaşlarda da vakalar sunulmuştur. Hastalık süresi sporadik CJH'dan daha uzundur (ortalama 14 ay). Psikiyatrik bulgularla veya takibinde duysal semptomlar dikkat çekicidir. Dört-altı ay sonrasında genelde ataksi eklenir. Takibinde göz hareket bozuklukları, dizartri, postüral instabilite gibi bulgular; kore, distoni, myokloni gibi istemsiz hareketler görülür. Tonus bozuklukları siktir. Son dönemde akinetik mutizm ve demans gelişerek hasta kaybedilir.^(1,2,4,12-14)

Sporadik CJH ise coğrafi bölge, etnik köken veya cinsiyet ayırt etmeksizin tüm dünya da görülebilir. Başlangıç yaşı ortalama 60 civarındadır. yvCJH'na göre

daha hızlı seyrederek ortalama 4-12 ayda ölümle sonuçlanır. Hastalık olguların çoğunda nonspesifik prodromal bulgularla başlar. İsteksizlik, yorgunluk, iştahsızlık, anksiyete ve uyku bozukluklarını kişilik değişiklikleri izler. Kişilik değişiklikleri başlangıçta daha önceki kişilik yapısının abartılması gibi olsa da frontotemporal demansın değişik bileşenlerini sergileyebilir. Hezeyan ve halüsinasyonlar görülebilir. Serebellar ve ekstrapiramidal bulgular alt gruplara göre farklı dönemlerde eklenebilir. Tipik sporadik formun orta evrelerinde işitsel ve taktıl uyaranlarla irkilme cevabı, spontan miyokloniler klinik tanıyı destekleyen bulgulardır. Nöropsikiyatrik bulgular haftalar veya aylar içinde ağır bir demansla sonuçlanır. Hastalar genelde araya giren bir enfeksiyonla kaybedilir.^(1,2,4)

Olgumuzda iştahsızlık, uykusuzluk, içe kapanma şeklindeki prodromal belirtilerin depresyon olarak değerlendirildiği öğrenilmişti. Davranışsal değişikliklere hezeyan ve halüsinasyonlar eklenmiş, solda serebellar bulgular ve ataksi tesbit edilmişti. Bilinç içeriği ve düzeyindeki bozulmayı takiben irkilme cevabı ve miyokloniler gözlenmiş, CJH ön tanısıyla EEG takibine alınmıştı.

EEG yvCJH'nda normal olabileceği gibi nonspesifik yavaş dalga aktivitesi gösterebilir. Sporadik CJH klinik tanı kriterlerinde yer alan jeneralize, bilateral, simetrik, periyodik deşarjlar yvCJH'nda görülmez. Sporadik CJH'nda EEG takipleri incelenmiş, evrelere göre spesifik olmayan bulgular kaydedildiği belirtilmiştir. Bu bulgular prodromal dönemde normal olabileceği gibi hemisferin ön ve/veya arka bölgelerine lokalize yavaş dalga aktiviteleri gösterebilir. Erken evrede bilateral senkron, yüksek voltajlı, difazik, trifazik ya da polifazik deşarjlar fokal ya da lateralize olabilir. Orta evrelerde ise deşarjlar simetrik hale gelir. Bu periyodik aktiviteler geç dönemlere kadar devam edebilir. Terminal dönemde ise zemin aktivitesinde amplitüd azalması görülür.^(1,2,15-17) Olgumuzun ilk EEG'si nonspesifik yavaş dalga aktivitesi olarak değerlendirilmiş, takip EEG'lerinde ise önce lateralizasyon gösteren daha sonra bilateral-simetrik-periyodik hale gelen trifazik deşarjlar

Tablo 1. Butka H ve ark.dan modifiye edilerek alınmıştır.⁽⁴⁾

Kodon 129 genotipi PrP tipi	Sıklık %	Başlangıç yaşı (yıl) Hastalık süresi (ay)	Klinik özellik
M/M1 M/V1	72	63.2 3.9	Tipik sporadik CJH Tipik EEG(+)
V/V1	1	39 15.3	Erken başlangıç Tipik EEG(-)
M/M2 (Kortikal)	2	65.3 17	Tipik EEG genelde(-)
M/V2	8	59 18	Ataksi ile başlangıç Tipik EEG nadir
V/V2	5	60.3 6.6	Ataksi ön planda Tipik EEG nadir

kaydedilmişti. Trifazik periyodik deşarjların görülebildiği diğer toksik-metabolik ensefalopatiler dışlanmış olduğu için EEG bulgularımız sporadik CJH'nin orta dönem EEG bulgularıyla uyumlu olarak düşünülmüştür. Sporadik CJH da EEG bulgularını araştıran çalışmalarda spesifikliği %86, sensitifliği %67 olarak verilmiştir. Başka bir çalışmada olguların %94'ünde periyodik deşarjların görüldüğü belirtilmiştir.^(15,16) Genetik alt gruplara göre değişen fenotipik özellikleri inceleyen geniş bir çalışmada tipik EEG bulgularının görümediği alt gruplar gösterilmiştir (Tablo 1).^(4,5)

İnsan prion hastalıkları tanısında BOS, hücre ve biyokimyasal özellikleri açısından özellik göstermez. BOS 14.3.3 proteini yüksekliği ise sporadik CJH'nda muhtemel tanı kriterleri arasında yer alırken, yvCJH'nda yüksek ya da negatif olabilir. BOS 14.3.3 proteini gerçekte akut nöronal kayıp ve akut beyin hasarını gösteren bir laboratuvar bulgusudur. Akut iskemik strokta, multienfarkt demansın enfarkt döneminde, viral ensefalitlerde, toksik-metabolik-anoksik ensefalopatilerde, limbik ensefalitte ve hızlı yıkımla giden diğer demanslarda da yüksek bulunabilir. Sporadik CJH'nda BOS 14.3.3 proteini sensitivitesi %94, spesifitesi %93 verilmiştir.^(1,2,4,12,18,19) Alt gruplara göre 14.3.3 sensitivitesini araştıran bir çalışmada; genetik yapısı M/M1 ve M/V1 olan tipik

sporadik CJH'nda, atipik alt gruplara göre (M/V2) daha yüksek sensitivite gösterdiği belirtilmiştir.⁽²⁰⁾ Olgumuzda da western-blott yöntemi ile değerlendirilen BOS 14.3.3 proteini yüksek bulunmuş ve yüksekliğe yol açabilecek diğer nedenler dışlanmıştır.

Prion hastalıklarında yardımcı laboratuvar yöntemlerinden biri de kranyal MRI'dir. Sporadik CJH'nda nonspesifik atrofi, ventriküler genişleme, T2 ve Flair incelemelerinde korteks ve/veya bazal gangliyonlarda sinyal artışı gösterilmiştir. Son zamanlarda diffüzyon ağırlıklı imajların(DWI) erken tanıda önemi tartışılmaktadır.^(4,21,22) yvCJH'da ise pulvinar sinyal artışı muhtemel tanı kriterleri arasındadır.^(4,23,24) Olgumuzda kalp enstrumani

nedeni ile MRI çekilememiş ve literatür ile karşılaştırılmamıştır.

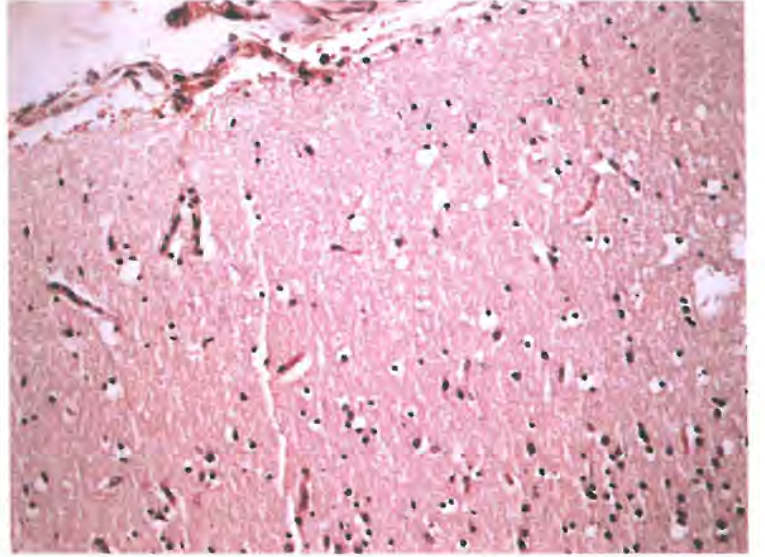
Prion hastalıklarında kesin tanı ancak nöropatolojik incelemeyle mümkündür. Ortak nöropatolojik bulgular: immunohistokimyasal olarak gösterilen proteaz dirençli PrP varlığında; nöronal kayıp, gliosis ve spongiform dejenerasyondur. Nöronal kayıp ve gliosis santral sinir sisteminin pek çok hastalığında görülebilmeye karşın, spongiform dejenerasyon daha çok prion hastalıklarını düşündürür.⁽⁴⁾

Genetik alt gruplara göre farklı fenotipik özellikler gösteren sporadik CJH'nda lezyonların dağılımı da bu alt gruplara göre farklılık gösterebilir. Makroskopik olarak hastalığa özgü bulgular yoktur. Değişik derecelerde genel bir atrofi olabileceği gibi serebellum, striatal yapılar ya da serebral loblarda ağırlık gösterebilir. Şiddetli beyin atrofisi olan olgularda dahi hipokampal atrofisinin olmaması Alzheimer ve diğer dejeneratif demanslardan ayırdedicidir. Mikroskopik olarak spongiform dejenerasyon serebral korteksin tamamında ya da derin tabakalarında, subkortikal gri maddede ve serebellar moleküler tabakada yoğunluk kazanır. Beyin sapı ve spinal kordda genelde görülmezken; buralarda immunohistokimyasal olarak patojen PrP kümeleri gösterilebilir. Beyaz maddede dejenerasyon genelde beklenmez. Nöronal kayıp

kortikal ve subkortikal yapılarda değişik derecelerde görülürken Meynert'in bazal nukleusu sıklıkla etkilenmiştir. CJH amiyotrofik formunda motor nöronlarda da ciddi kayıp dikkati çekmektedir. Atipik alt gruplarda ise (MV2, VV2) kuru tipi plak ya da plak benzeri yapılar görülebilir. Sporadik CJH'nda tabii ki yaşa bağlı ya da Alzheimer tipi amiloid plaklar olabilir. Ancak bu yapılar β peptid ile immunohistokimyasal reaksiyon verirler. Patojen PrP antikolarıyla boyanan amiloid plaklar esas olarak yvCJH nöropatolojisini tanımlar.^(1,2,4,5)

yvCJH'nda histopatolojik olarak; eozinofilik merkezli geniş amiloid plakların çevresinde spongiform dejenerasyon görülür. Bu yapılar florid (süslü) plaklar olarak isimlendirilmiştir. Florid plaklarla beraber perinöral ve perivasküler prion immunohistokimyası gösteren küçük plak yığınları görülür ki bunlar da cluster plak adını alır. Plaklar serebral ve serebellar korteksde, spongiform dejenerasyon kaudat ve putamende şiddetlidir. Posteriyor talamik nukleus ve periaquaduktal gri maddede nöronal kayıp ve astrositozis belirgindir. yvCJH'nin ayırt edici önemli bir özelliği de periferik nöronal yapılar (retina, optik sinir, dorsal kök gangliyonu, trigeminal gangliyon) ve lenfoid doku tutulumunun olmasıdır. Bu özellik iyatrojenik olarak bulaştırıcılığını kolaylaştırırken tonsil biyopsisi ile tanıya olanak sağlar. Sporadik CJH ile yvCJH etkeni prion proteininin elektroforetik hareketliliklerinin farklılıkları da ayırdedici olmuştur. Patojen prion proteininde, normal hücresel protein olan prion proteininin sahip olmadığı proteaza dirençli "glycoform" bir parça vardır. Proteaz dirençli bu parça; "dyglycosylated, monoglycosylated ve nonglycosylated" bantlardan oluşur. yvCJH'nda "dyglycosylated" bant bölümünün daha baskın olduğu gösterilmiştir.^(4,10,11,25-28)

Olgumuzun otopsi sonrası yapılan nöropatolojik incelemesinde; beyin makroskopisinde özellik görül-



Resim 1. (Hemotoksilen+eozin)x200; Kortexte moleküler tabakada belirgin spongiform. degenerasyon



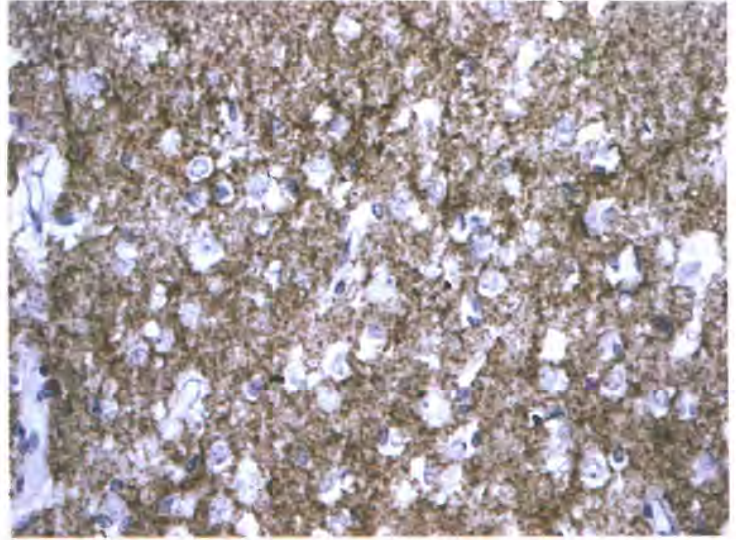
Resim 2. Slayt üzerinde 6H4 primer antikor ile yaygın kortikal boyanma.

memiştir. Mikroskopik incelemede frontal ve temporal lob korteksinde daha belirgin olmak üzere tüm korteks kesitlerinde nöron kaybı, hafif-orta şiddette spongiform dejenerasyon, reaktif astrogliosis saptanmıştır. Spongiform dejenerasyon moleküler tabakada daha rahat seçilmekte olup tüm kortikal tabakalarda bulunmuştur (Resim 1). Talamus ve hipotalamusdan alınan örneklerde spongiform dejenerasyon görülmezken, serebellumda orta şiddette gözlenmiştir. Hiçbir alanda iltihabi hücre, florid ya da cluster plak

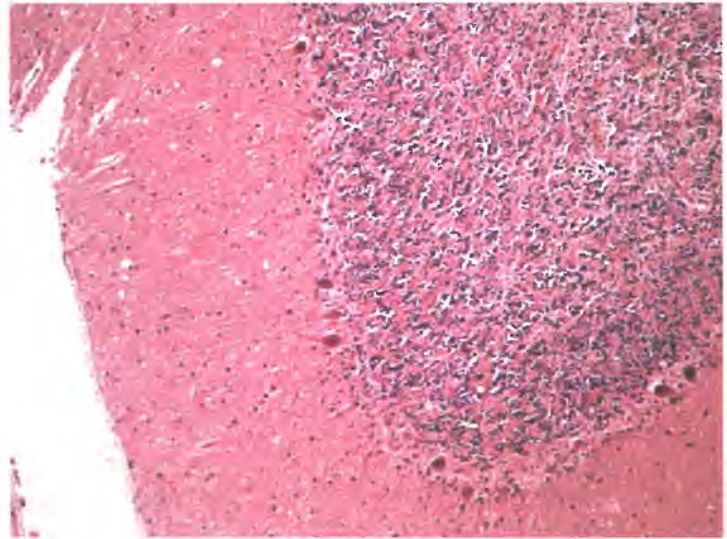
izlenmemiştir. Bulgular sporadik CJH ile uyumlu bulunmuş parafin bloklar patojen PrP araştırılması amacıyla immünohistokimyasal incelemeye gönderilmiştir. Bloklar prion proteininin farklı alanları için geliştirilmiş iki primer antikora çalışılmıştır. 6H4 ile difüz kortikal boyanma görülürken beyaz cevher kesin negatif olarak değerlendirilmiştir (Resim 2, Resim 3). KG9 ile kortekste daha fokal özellikle nöronların çevresinde perisinaptik boyanma dikkati çekmiştir (Resim 4).

Proteaza dirençli PrP gösterilerek kesin CJH tanısı alan olgumuzda genetik inceleme yapılamamıştır. Klinik ve EEG bulgularıyla tipik sporadik CJH'nin orta evresiyle uyumlu olduğu, anjiyografi komplikasyonu terminal evreye geçmeden kaybedildiği düşünülmüştür.

Muhtemel sporadik CJH tanısında EEG takiplerinin halen önemli olduğu görülmüştür. Tipik EEG bulgularının görülmediği sporadik CJH'ni klinik olarak yvCJH'ndan ayırdetmenin zorluğu bilinmektedir. Kesin tanı her zaman için nöropatoloji ile belirlenebilir.



Resim 3. (6H4) x 400; 6H4 primer antikoru ile kortikal nöronların çevresinde yoğun boyanma.



Resim 4. (KG9) x 400; KG9 primer antikoru ile kortekste perisinaptik veziküllerde yoğunlaşan boyanma

KAYNAKLAR

1. Sadowski M, Verma A, Wisniewski T. Infections of the nervous system: Prion Diseases. Neurology in Clinical Practice The Neurological Disorders (Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J, eds) Fourth Edition, Volume 2, Chapter 59. Butterworth Heinemann, Philadelphia, USA 2004; 1613-1630.
2. Johnson RT, Gibbs CJ. Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. N Engl J Med 1998; 339: 1994-2005.
3. Prusiner SB. Shattuck Lecture-Neurodegenerative diseases and prions. N Engl J Med 2001; 344: 1516-1526 .
4. Budka H, Head MW, Ironside JW, Gambetti P, Parchi P, Zsidler M, Tagliavini F. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. Ironside JW, Head MW, Will RG. Variant Creutzfeldt-Jakob Disease. Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders (Dickson D, Bergeron C, Hauw JJ, Jellinger KA, Lantos PL, Mizusawa H, eds) Chapter 6 ISN Neuropath Press, Basel, Switzerland 2003; 287-317.
5. Parchi P, Giesa A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windi O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P, Poser S, Rojiani A, Streichemberger N, Julien J, Vital C, Ghetti B, Gambetti P, Kretzschmar H. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. Ann Neurol 1999; 46: 224-233.
6. Collins S, Law MG, Fletcher A, Boyd A, Kaldor J, Masters CL. Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. Lancet 1999; 353: 693-697.
7. Johnston L, Conly J. Creutzfeldt-Jakob disease and infection control. The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology 2001; 12 <http://www.pulsus.com/Infdis/12-06/john-ed.htm>.
8. Knight RS, Will RG. Prion Diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004; 75: 136-142
9. Brown P, Gibbs CJ Jr, Rodgers-Johnson P, Asher DM, Sulima MP, Bacote A, Goldfarb LG, Gajdusek DC. Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. Ann Neurol 1994; 35: 513-529.
10. Ironside JW, Head MW. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: risk of transmission by blood and blood products. Haemophilia 2004 Oct;

- 10 Suppl 4: 64-69.
11. Ironside JW, Head MW. Neuropathology and molecular biology of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2004; 284: 133-159
 12. Will RG, Zeidler M, Stewart GE, Macleod MA, Ironside JW, Cousens SN, Mackenzies J, Estiberio K, Gren AJE, Knight RSG. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 575-582.
 13. Zeidler M, Johnstone EC, Bamker RWK, Dickens CM, Fisher CJ, Francis AF, Goldbeck R, Higgo R, Johnson-Sabine EC, Lodge GJ, McGarry P, Mitchell S, Tarlo L, Turner M, Ryley P, Will RG. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: Psychiatric features. *Lancet* 1997; 350: 908-910.
 14. Collinge J. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1999; 354: 317-323
 15. Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, Poser S, Groshe S, Zerr I, Kretzschmar H, Weber T. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arc Neurol* 1996; 53: 162-166.
 16. Chiofala N, Fuentes A, Galvez S. Serial EEG findings in 27 cases of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1980; 37: 143-145.
 17. William J, Gabor AJ, Vijayan N, Markand ON. Periodic lateralized epileptiform complexes/PLEDs) in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1980; 30: 611-617.
 18. Zerr I, Bodemer M, Gafeller O, Otto M, Poser S, Wiltfang J, Windl O, Kretzschmar HA, Weber T. Detection of 14.3.3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1998; 43: 32-40.
 19. Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, Lee KH, Harrington MG. The 14.3.3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Eng J Med* 1996; 335: 924-930.
 20. Castalani RJ, Colucci M, Xie Z, Zou W, Li C, Parchi P, Cepallari S, Pastore M, Rahbar MH, Chen SG, Gambetti P. Sensitivity of 14.3.3 prtein test varies in subtypes of sporadic Creutzfeldt_Jakob disease. *Neurology* 2004; 64: 436-442.
 21. Schroter A, Zerr I, Henkel K, Tschampa HJ, Finkenstaedt M, Poser S. Magnetic resonance imaging in the clinical dianosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arc Neurol* 2000; 57: 1751-1757.
 22. Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, Fukushima R, Shibuya S, Sato Y, Konno H, Higano S, Takahashi S, Itoyama Y. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jacob disease. *Neurology* 2004; 63: 443-449.
 23. Zwidler M, Sellar RJ, Collie DA, Knight R, Stewart G, Macleod MA, Ironside JW, Counsens S, Colchester AFC, Hadley DM, Will RG. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeld-Jakob disease. *Lancet* 2000; 355: 1412-1418.
 24. Collie DA, Summers DM, Sellar RJ, Ironside JW, Cooper S, Zeidler M, Knight R, Will RG. Diagnosing variant Creutzfeld-Jakob disease with the pulvinar sign: MRI imaging findings in 86 neuropathologically confirmed cases. *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1560-1569 <http://www.anj.org/cgi/content/full/24/8/1560>.
 25. Hill AF, Butterwort RJ, Joiner S, Jackson G, Rossor MN, Thomas DJ, Frosh A, Tolley N, Bell JE, Spencer M, King A, Al-Sarraj S, Ironside JW, Lantos PL, Collinge J. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet* 1999; 353: 183-189.
 26. Head MW, Ritchie D, Smith N, McLoughlin V, Nailon W, Samad S, Mason S, Bishop M, McCardle L, Ironside JW. Peripheral tissue involvement in sporadic, iatrogenik and variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Pathol* 2004; 164: 143-153 <http://ajp.amjpathol.org/cgi/content/full/164/1/143>.
 27. Ironside JW, Head MW. Variant Creutzfeldt-Jakob disease and its transmission by blood. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1479-1486.
 28. Peden AH, Ironside JW. Review: Pathology of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Folia Neuropathol* 2004; 42: A: 85-91.