

# Prion Hastalıkları

**Yrd. Doç. Dr. Emel Köseoğlu**  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD

**Prof. Dr. Fehim Arman**  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji ABD

İletişim:  
Dr. Emel Köseoğlu  
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Nöroloji ABD  
38039-Kayseri

Tel: 0352 437 49 01/22054  
e- mail: emelk@erciyes.edu.tr



## Prion Hastalıkları

**ÖZET** Prion Hastalıkları, insan ve hayvanlarda görülebilen sadece santral sinir sistemini etkileyip daima ölüme neden olan bir grup hastalıktır. Patogenezleri, yayılım yolları ve nöropatolojileri ile tipik özellik gösterirler. Bulaşıcı sponjiiform ensefalopatiler (Transmissible Sponjiiform Ensefalopathy) şeklinde de adlandırılmaktadırlar. Son 15 yıl içerisinde, kontamine insan büyüme hormonu, dura mater greftleri kullanımı ve bovin sponjiiform ensefalopatili inek ürünleri nedeniyle

meydana gelen çevresel faktörlerle edinilen üç Creutzfeldt Jacob Hastalığı (CJH) epidemisi görülmüştür. Özellikle, bovin sponjiiform ensefalopatili ineklerden, hastalığın tür bariyerini aşarak insanlara yayılması ve yeni varyant tip CJF hastalığını oluşturması bu hastalıklara ilgiyi ve tedavi ile korunma arayışlarını güçlendirmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** prion, prion hastalıkları, yeni varyant Creutzfeldt Jacob Hastalığı, tanı, tedavi, korunma

## Prion Diseases

**ABSTRACT** Prion diseases are a group of diseases affecting humans and animals, which involve central nervous system and always lead to a fatal outcome. The unique nature of prion diseases includes their pathogenesis, mode of transmission and neuropathology. They are also named as transmissible spongiiform encephalopathy. Within the past 15 years, three outbreaks of environmentally acquired Creutzfeldt Jacob disease were seen as the results of using contaminated human growth

hormone, dura mater grafts and beef products from cattle with bovine spongiiform encephalopathy. Especially, the transmission of the disease, breaking the species barrier, from cattle with bovine spongiiform encephalopathy to humans increased the interest to these disease and reinvigorated the attempts to develop effective means of treatment and prophylaxis.

**Key Words:** prion, prion diseases, new variant Creutzfeldt Jacob Disease, diagnosis, treatment, prophylaxis.

## GİRİŞ

Prion Hastalıkları, insan ve hayvanlarda görülebilen sadece santral sinir sistemini etkileyip daima ölüme neden olan bir grup hastalıktır. Patogenezleri, yayılım yolları ve nöropatolojileri ile tipik özellik gösterirler. Bulaşıcı sponjiiform ensefalopatiler (Transmissible Sponjiiform Ensefalopathy) şeklinde de adlandırılmaktadırlar. Bu hastalıklar hasta canlıının beyninin çok ufak bir parçası ile yayılabilirler. Normalde beyinde bulunan prion proteinin birtakım nedenlerle proteaz rezistan anormal bir amiloid formuna dönüşmesi ve bu anormal proteininin nöronlarda ve ekstrasellüler boşlukta birikmesi ile bu hastalıklar oluşurlar.

Son yıllarda bu hastalıklara olan ilgi artmıştır. Bu durumun en önemli nedeni hayvanlarda görülen bazı hastalıkların tür bariyerini aşarak insanlarda da görülebilen kanıtlarıdır. Halk arasında deli dana hastalığı olarak adlandırılan

sığır süngerimsi ensefalopatilerine (Bovine Spongiiform Ensefalopati-BSE) benzer özellikleri olan bir hastalığın insanlarda görülmeye başladığı ve bu hastalığın (Yeni varyant Creutzfeldt Jacob Hastalığı) direk olarak oral yolla insanlara bulaştığına dair bildirimler bulunmaktadır.

Bu yazıda insan ve hayvanlarda görülen başlıca prion hastalıklarının (Tablo 1) özellikleri ve yeni varyant Creutzfeldt Jacob Hastalığı ile ilgili yeni bilgiler ele alınacaktır. Tehlikenin boyutları, tanı, dianozda uygulanan yeni yöntemler, klinik özellikler ile korunma ve tedavi üzerine yapılan çalışmalardan bahsedilecektir.

## Prion nedir?

Prusiner 1982 yılında bu hastalıklara sebep olan patojenin bir protein olduğunu ortaya koymuştur<sup>(20)</sup>. Bu protein 20. kromozomun kısa

**Tablo 1:** Hayvan ve insanlarda görülen prion hastalıkları

| Hayvan hastalıkları   | İnsan hastalıkları  |
|---|---|
| Scrapie (koyun ve keçi)   | Kuru (infeksiyöz)   |
| Minklerin bulaşıcı ensefalopatileri (mink ve vizon)               | Creutzfeldt Jacob hastalığı (Sporadik, genetik, iatrojenik, infeksiyöz) |
| Katır ve geyiklerin kronik zayıflama hastalığı                    | Gerstmann Straussler Scheinker hastalığı (Genetik)                      |
| Sığırların süngerimsi ensefalopatileri (BSE, deli dana hastalığı) | Fatal Familial insomni (Sporadik, genetik)                              |
| Kedigillerin süngerimsi ensefalopatileri                          | Karakteristik patoloji olmaksızın prion demansı                         |
|   | Spastik paraparezi ve demans  |

kolunda kodlanan bir membran proteindir. Doğal olarak bulunan bu form proteinaz sensitiftir. Deterjan solubldır, monomerik büyüklüktedir ve primer olarak heliks yapıdadır. Hücre yüzeyi glikoproteininin yapısında bulunan bu normal proteinin sinaptik transmisyonda rol aldığı (18) ve hücrenin oksidatif strese karşı oluşturduğu cevaba da katkı da bulunduğu düşünülmektedir (9). Fakat bu proteinin post translasyonel modifikasyonu ile oluşan proteinaz rezistan izoformu bahsedilen hastalıkların patojen ajanı rolündedir. Bu form yüksek oranda Beta plak yapısı içerir. Deterjanların etkisi ile amiloid fibril ve plakları oluşturur. Makromolekuler agregatlar şeklinde intrasellüler veziküller ve ekstrasellüler boşlukta birikir.

#### Başlıca Prion Hastalıkları

**Scrapie:** İlk kez 1732 yılında İngiltere'de koyun sürülerinde saptanmış bir hastalıktır. Hayvanlarda tüylerini yolma, kazıma gibi davranış bozukluklarına ve subakut ilerleyici ataksiye yol açmaktadır. İngiltere'den koyun ihracı ile Asya, Afrika ve Güney Amerika'ya taşınmıştır. Bu hastalığın doğal bulaşma yolları kesin olarak aydınlatılmamış olup, kalıtsal özellikleri tartışmalıdır.

**Kuru:** İnsanlarda ilk belirlenen ve 1957 yılında tanımlanan bir insan prion hastalığıdır. 1959 yılında kuru ve scrapie arasındaki klinik ve patolojik benzerlikler farkedilmiştir. Papua Yeni

Gine'deki Fore kabilesinde saptanmıştır. Dinsel ayinlerde insan ölülerinin yenilmesiyle bulaşır. Kadın ve çocuklarda hastalığın sık görülmesi, dinsel ayinin bir parçası olarak, ölünün beyninin sadece kadın ve çocuklar tarafından yenilmesine bağlıdır. Erkekler sadece ölünün etlerini yediklerinden, hastalık onlarda daha az görülmektedir. 35 yıldır yamyamlık olmadığından hastalığın inkübasyon periyodunun uzun olmasına bağlı olarak nadiren sadece erişkin kişilerde görülmektedir. Yürümede hafif bozukluk ile başlar. Serebellar bulgular progresif olarak seyredir. Daha sonra emosyonel labilite ve ancak geç dönemlerde demans görülür. Hasta yatağa bağlı hale gelir ve bir yıl içinde ölür.

#### Gerstmann Straussler Scheinker Hastalığı:

1928 yılında tanımlanmıştır. Sadece genetik sebeplerle görülen bir prion hastalığıdır. En sık olarak prion proteini geninin 102. kodonunda nokta mutasyonu saptanmıştır. Otozomal dominant kalıtım özelliği gösteren hastalık 30-60 yaşlarında başlar. Serebellar ataksi, ilerleyen dönemlerde demans ve bazen piramidal semptomlarla seyredir. Hastalık süresi 10 yıl kadardır. Ölümle sonuçlanır. Ortalama ölüm yaşı 48 olarak bildirilmektedir.

**Fatal Familial İnsomni:** 1986 yılında saptanmış, 1992 yılında prion hastalığı olarak tanımlanmıştır. Hastalık genetik nedenlerle ve sporadik olarak görülür. Prion proteini geninin

178. kodonundaki nokta mutasyonu sonucu gelişir. Otozomal dominant kalıtım gösterir. Şimdiye kadar 12 ailede tespit edilmiştir. Başlangıç 25-72 yaşları arasında bildirilmiştir. İlerleyici insomni, aşırı sempatik aktivite ile karakterize otonomik semptomlar ve ilerleyen dönemlerde dizatri, dizfaji, myoklonus, ataksi, hiperrefleksi ve tremor gibi semptomlar görülür. 6-33 ay süresinde ölümle sonuçlanır.

### **Creutzfeldt Jacob Hastalığı (CJH):**

Hastalığın sporadik, kalıtsal, iatrojenik formları tanımlanmıştır. Yeni varyant Creutzfeldt Jacob Hastalığı son yıllarda tanımlanan infeksiyöz formudur.

**Sporadik CJH:** Hastalık ilk kez 1920 yılında tanımlanmıştır. Yıllık olgu sayısı milyonda 0.5-1.5 kadardır. Toplam CJH olgularının % 85'ini oluşturur. Sporadik olguların % 85'inde prion proteini geni için bir mutasyon tespit edilemez. Somatik mutasyon veya prion proteininin spontan dönüşümü şeklinde hipotezler bulunmaktadır (3). Hastalık mevsim, coğrafi bölge ve yıllarla ilişkili bir kümeleşme göstermez, bütün dünyada görülür. Hayvan ve insan materyaliyle temas riski olan gruplarda, scrapie hastalığının sık görüldüğü yerlerde, et yiyenlerde ve vejeteryanlarda da hastalık aynı sıklıkta görülür. En sık olarak 55-70 yaşları arasında başlar. Nadiren 10'lu ve 80'li yaşlarda bildirilmiştir. Başlangıç, hastaların 1/3'ünde halsizlik, myalji, iştahsızlık, uyku bozukluğu, kilo kaybı gibi genel semptomlardır. 1/3 hastada unutkanlık, konfüzyon ve davranış bozuklukları şeklinde kognitif anormallikler ile başlar. Bir grup hastada ise başlangıç ataksi, afazi ve görme bozukluğu gibi fokal nörolojik bulgular ile. Genelde başlangıç dönemi birkaç hafta veya ay sürer. % 15 vakada bu dönem ancak birkaç gün sürer, hatta bazen strok benzeri ani vakalar görülebilir. Hastalık genellikle demans, psikiyatrik semptomlar ve uyku bozukluğu gibi kortikal manifestasyonlarla seyreder. Fokal manifestasyonlar hastaların ancak 1/3'ünde görülür. İlerleyen dönemlerde körlük, optik ataksi ve generalize tonik klonik nöbetler şeklinde kortikal manifestasyonlar eklenir. Parkinsonian bulgular, serebellar ataksi ve son dönemlerde myokloni şeklinde hareket bozuklukları da görülür. Myoklonik nöbetler, önceleri işitme ve

dokunma stimulusu sensitif iken sonraları spontan olarak oluşmaya başlarlar. Yaklaşık 1 Hz frekanslıdır. Simetrik olabilir veya olmaya-bilirler. Klinik gidiş, genellikle devamlı progresyon şeklindedir. Fakat bazı hastalarda stabilize dönemler görülebilmektedir. Terminal akinetik dönemde myoklonus bulguları azalır. Ortalama 5 ay içinde ölüm gerçekleşir. % 80 hasta 12 ay içerisinde, bir grup hasta iki yıl içerisinde ve nadiren daha uzun süreler içerisinde ölürlür.

### **İatrojenik CJH:**

İlk kez 1970'lerde korneal graft ve streotaktik EEG iğneleri kullanımı sonucu hasta kişilerden sağlam kişilere transmisyon saptanmıştır. Korneal graftlar ve streotaktik EEG iğneleri kullanımı sonucu toplam ikişer kişi ölmüştür. 1988 yılında yılında kadavradan elde edilen dural graftlar yoluyla hastalığa yakalanan ilk vaka ve bugüne kadar benzer 82 vaka bildirilmiştir. Bu vakaların hepsinin 1980'lerde Almanya'daki üretici bir firmadan kaynaklandığı görülmüştür. Bu firma 1987 yılında etkili bir sterilizasyon basamağını işlemlerine eklemiştir (3). 1985'te kadavradan elde edilen büyüme hormonunun kullanımı sonucu hastalık bildirilmiştir. Bundan dolayı 1999'a kadar 113 kişi ölmüştür. 1985'te bu hormonun kadavradan elde edilmesi durdurulmuş ve rekombinant hormon üretimine geçilmiştir. Liyofilize durameter ile arteriel embolizasyon sonucu ise 2 kişi ölmüştür (16). Sistemik yolla transmisyon olan hastalığın kliniği Kuru hastalığına, lokal santral sinir sistemi yoluyla bulaşan hastalığın kliniği ise sporadik CJH'na benzer (18).

İatrojenik formda eksojen olarak alınan anormal prion proteini bir templat gibi davranmakta bundan sonra anormal formda protein sentezlenmektedir (21).

### **Ailesel CJH:**

CJH olgularının % 10-15'i otozomal dominant geçiş gösteren ailesel özellik gösterir. Prion proteini geninde nokta, delesyon veya insersiyon şeklinde 20'den fazla değişik mutasyon ile bu hastalık oluşabilmektedir. En sık ailesel CJH'ye yol açan mutasyon, prion proteini geni 200. kodonundaki bir nokta mutasyonudur. Değişik mutasyonlar değişik fenotiplere yol açar. Hatta aynı mutasyonda dahi farklı fenotipler görülür

(B). İsrail'de Libya yahudileri arasında, Slovakya'da ve Şili'de 200. kodondaki mutasyon sonucu hastalık sık görülür (milyonda 100). Genelde ailesel CJH daha erken yaşta ortaya çıkar (ortalama 61.5 yaşında) ve daha uzun bir seyir gösterir. Hastaların % 90'ı bir yıl içinde ölür.

## TANI

Hematolojik ve biyokimyasal testler normaldir.

CJH'da elektroensefalografi (EEG) en yararlı rutin incelemesidir. Bu hastalıkta EEG erken dönemlerde normaldir veya nonspesifik bir yavaşlama şeklinde bulgu elde edilir. İlerleyen dönemlerde yavaş dalga zemininde, periyodik, yaklaşık bir Hertz frekansında genellikle asimetric senkronize trifazik diken dalgalarla karakterize tipik EEG bulgusu görülür. Bu diken dalgalar myoklonik kasılmalar ile her zaman çakışmaz. Bu form çekilen seri EEG'ler sonunda hastaların % 90'ında saptanır. Ailesel CJH'de bu tipik EEG paterni genellikle görülmez. Bu tipik EEG bulgularının duyarlılığı % 67, spesifikliğı ise % 86 olarak bulunmuştur. Trifazik diken dalgalar metabolik ensefalopatiler ve ilaç intoksikasyonlarında da görülebilir. Fakat diğer nörodejeneratif hastalıklarda görülmez. Hastalığın terminal dönemlerinde myoklonus kaybolunca bu tipik EEG bulgusu görülemez. Daha az spesifik olarak fakat sıklıkla görülen diğer EEG paternleri irregüler olarak deprese zemin üzerinde simetrik teta ve delta dalgaları veya burst supresyon yavaş dalga formları şeklindedir. Gerstmann Straussler Scheinker Hastalığı ve fatal familial insomnide EEG'de yavaşlama görülür. Fakat periyodik diken dalga deşarjları bulunmaz.

Beyin omurilik sıvısında (BOS) bazı vakalarda hafif veya orta derecede protein yüksekliğı saptanır. Genellikle bu değer normal sınırlardadır. CJH'ların % 20'sinde bazen oligoklonal band varlığı ile birlikte de olabilen, artmış immunoglobulin G/ tüm BOS proteini oranı görülür. Western Blotting veya iki boyutlu elektroforez yöntemi ile 14.3.3 proteini olguların % 93'ünde saptanır (15). Herpes ensefaliti, metabolik ensefalopatiler, metastatik kanserler ve hipoksik ensefalopatilerde 14.3.3 proteininde yalancı pozitiflik görülebilir. BOS'ta nöron spesifik enolaz ve s100 glial proteinin de arttığı gösterilmiştir. Ayrıca BOS'ta prion proteini de saptanabilir. Ancak bu amaçla

geliştirilen ticari bir test henüz bulunmamaktadır (1).

Bilgisayarlı tomografi bulguları nonspesifiktir. Serebral atrofi ve ventriküler genişleme saptanır. Ancak birkaç ay içinde gelişen atrofi tanıda yardımcı olabilir. Çünkü bu şekilde hızlı atrofi gelişimi diğer nörodejeneratif hastalıklarda görülmez. Manyetik rezonans görüntülemesinde T2 kesitlerde talamus ve striatumda sinyal artışı bildirilmektedir (22).

Hastadan alınan beyin dokusunun deney hayvanı beynine inokulasyonu ile hastalık oluşup oluşmadığının değerlendirilmesi tanı yöntemlerinden biridir. Fakat bu yöntemin uygulanması zordur ve sonuçlanması için yıllara kadar varabilen uzun bir zaman gerekmektedir.

Patolojik incelemede nöron ve glia hücreleri stoplazmasında vakuolizasyon sonucu sponjioform değişiklikler, sinir hücreleri atrofisi ile kaybı ve gliosis ile amyloid plak depoları görülür. İnflamatuvar değişiklikler görülmez. Sponjiotik değişikler bu grup hastalığa spesifik değildir. Başka dejeneratif beyin hastalıklarında da görülebilir. Patolojik değişikliklerin beyinde dağılımı farklıdır. CJH'de sponjiform değişiklikler genellikle kortekste ve ayrıca serebellum ile bazal ganglionlarda bulunur. Amyloid plaklar ancak % 5-10 oranında görülür. Gerstmann Straussler Scheinker ve Kuru Hastalığında ise başlıca bulgu serebellumda amyloid plaklar bulunmasıdır. Fatal familial insomnide talamus nukleuslarında hasar ve astrogliazis görülür. Sponjioform değişiklikler ve amyloid plaklar bulunmaz. Amyloid boyaları ile prion proteininin boyanması tanıda önemlidir ve erken bulgulardandır. İmmunohistokimyasal ve Western Blotting yöntemi ile proteinaz rezistan prion proteini saptanması ise kesin tanı kriteri olarak kabul edilmektedir (24). Fakat in vivo olarak beyin biyopsisi genelde tavsiye edilmez. Çünkü biyopsi yapılan bölgede değişiklik göremeyebiliriz. Değişiklikler serebellum veya talamusta olabilir. Ayrıca biyopsi sonucu prion hastalığı yerine Alzheimer hastalığının saptanması hastaya fazla fayda sağlamaz. Yine hastalar bu prosedürü iyi tolere edemezler, % 20'si iki hafta içinde ölür (3). Ancak ayırıcı tanıda tedavi olabilecek bir hastalık olduğunda biyopsi tavsiye edilir.

Kalıtısal hastalıktan şüphelenilen vakalarda periferik kan, beyaz kürelerinden alınan DNA'nın moleküler genetik analizi ile prion proteini

genindeki patojenik değerlendirilir.

## ***Bovın sponjioform ensefalopati (deli dana hastalığı) ve yeni varyant CJH ile tür barajlarının aşılması:***

1986 yılının sonlarında İngiltere'de sığırlarda yeni bir prion hastalığı saptanmıştır. Bu hastalık salgın tarzında İngiltere'de ve toplam 15 değişik ülkede görülmüştür. Bu salgının nedeninin, 1970'li yılların sonlarından beri sığır yemlerinde, ölü koyunlardan elde edilen kemik ve et tozunun zenginleştirme amacıyla kullanılması ve bu şekilde koyundaki scrapie hastalığının sığırlara geçmesi olduğu belirlenmiştir. 1992 yılına kadar artan sayıda bovin sponjioform ensefalopati (BSE) vakası görülmüş daha sonra yıllık sayı azalma göstermeye başlamıştır. 2001 yılı başlarında yapılan bildirimde göre İngiltere'de 1986-2001 yıllarına toplam 177 706 BSE vakası tespit edilmiştir. Hastalık sığırlarda ataksi ve davranış bozukluğu ile seyretmektedir. İnkubasyon periyodu 2.5-8 yıl, ortalama 4-5 yıl kadardır. 1988 yılında İngiltere'de bu şekilde sığır yemi üretimi yasaklanmış, hasta hayvanların sürüleriyle beraber imhası zorunlu kılınmıştır. 1989 yılında infektivitesi yüksek sığır dokularının tüketimi, 1996 yılında ise 30 aylıktan büyük sığırların insan gıdası olarak tüketimi yasaklanmıştır. Ülkemizde ise BSE vakası bildirilmemiştir. 29.03.1996 tarihinde Sağlık Bakanlığı'nca oluşturulan BSE İzlem ve Değerlendirme Komitesi tutanağında BSE görülen ülkelerden canlı hayvan ve hayvansal ürün ithalinin durdurulması kararı alınmıştır. Ancak bu tarihten önce İngiltere'den et ithali yapıp yapılmadığı bilgisi elde edilememiştir (1). BSE epidemisi öncesi prion hastalıklarında, prion proteinlerinin genetik yapılarındaki farklılığın türler arası geçiş için bariyer oluşturduğu düşünülmüyordu (19). Bu hastalığın gelişimi ile bu düşüncenin doğru olmadığı anlaşıldı. 2000 yılında deneysel inokulasyonlar ile yapılan bir çalışmaya göre (11) prion infektivitesinin alıcı hayvanda herhangi bir klinik bulgu olmadan türler arası geçiş gösterdiği saptandı. Bu durum hastalığın diğer hayvanlara da yayılmış olabileceği ihtimalini akla getirmektedir.

BSE salgınının insanlarda da hastalık oluşturabileceği şüphesi üzerine 1990 yılında İngiltere'de bir izlem komitesi kuruldu. Nitekim 1995 yılı sonlarında genç insanlarda yeni CJH

vakaları görülmeye başlandı. 1996 yılında bu 10 genç CJH vakasının klinik ve patolojilerinin birbirine benzer fakat klasik CJH vakalarından farklı olduğu görüldü. Bu hastalığa yeni varyant CJH adı verildi. Hastalığın BSE ile olan ilgisi deneysel olarak kanıtlanmıştır. Varyant CJH ve BSE'de aynı tip anormal prion proteini tipinin tespit edilmesi ve transgenik ve wild tip farelerde yapılan transmisyon çalışmaları ile bu sonuca varılmıştır (4-5). Ekim 2002 tarihine kadar çoğunluğu İngiltere'de olmak üzere İngiltere, Fransa, İrlanda ve Kanada'da toplam 128 hastada kesin veya muhtemel yeni varyant CJH'ı gözlenmiş, bu hastaların 117'si ölmüş. 93'ünde nöropatolojik olarak tanı kesinleştirilmiştir.

Klinik başlangıç, genellikle davranışsal ve psikiyatrik bozukluklarla bazen de duyuşal semptomlarla olmaktadır. Genellikle hastalar ilk olarak psikiyatristlere başvururlar. En belirgin olarak depresyon görülür. İntihar eğilimi enderdir. Antidepresanlara cevap zayıftır. Anksiyete ve davranış bozukluklarına da sık rastlanır. Kompleks deluzyonlar siktir, fakat devamlı görülmez. Emosyonel labilite, agresyon ve oditur, vizüel hallusinasyonlar görülen diğer semptomlardır (25). Duyusal semptomlar ekstremiteler veya yüzde dizesteziler ve ağrı şeklinde seyredir; hastaların % 50'sinde görülür. Bu yakınmalar daha ziyade sürekli devam eder tarzdadır ve anksiyete düzeyi ile ilişkili değildir. Hastalığın başlangıç dönemlerinde unutkanlık veya yürümede hafif dengesizlik ancak çok az sayıdaki vakada görülür. İlerleyen dönemlerde, hastaların çoğunda yürümede ve ekstremitelerde ataksi ile seyreden progresif serebellar sendrom gelişir. Demans genellikle hastalığın daha da ileri dönemlerinde gelişir ve genellikle akinetik mutizm olacak şekilde progrese olur. Çoğu hastada myoklonus görülür, bazı hastalarda koreiform hareketler gözlenir. Az sayıdaki hastada son dönemlerde kortikal körlük gelişir. Yukarı bakış parezisi, klasik CJH'de nadirken varyant formda bazı hastalarda görülür.

Yeni varyant CJH'da başlangıç yaşı sporadik CJH'na göre daha erkendir (Median ölüm yaşı varyant tipte 29, sporadik olanda ise 65). Hastalık süresi, sporadik forma göre daha uzundur (varyant tipte ortalama 14 ay, sporadik tipte ise ortalama 5 ay).

Diğer prion hastalıklarında olduğu gibi, rutin biyokimya ve hematolojik tetkikler normaldir.

EEG hemen daima patolojiktir, fakat bulgular nonspesifiktir, çoğunlukla generalize yavaş dalga aktivitesi görülür. CJH'daki klasik periodik trifazik dalga kompleksleri bu formda görülmez. Bilgisayarlı Beyin Tomografisi sonuçları normaldir veya hafif bir atrofi görülür. T2 ağırlıklı Magnetik Rezonans Görüntüleme incelemesinde bazı hastalarda posterior talamusta artmış sinyal intensitesi görülür. Bu intensite, klasik CJH'daki hiperintensiteden yayılım yönünden farklıdır. Bu görüntüye pulvinar bulgusu denilmektedir. Sensitivite ve spesifitesi henüz tam olarak ortaya konamamıştır (26). BOS bulguları genellikle normaldir. 14.3.3 proteini artmış bulunabilir. Prion proteini gen analizi, klinik bulguları ve başlangıç yaşı benzer olan ailesel CJH'dan ayırımı sağlayabilmek için gereklidir. Şimdiye kadar gözlenen tüm varyant form vakalarının prion proteini geninin 129. kodonundaki genotipin aynı olduğu görülmüştür. Bu genotip İngiltere'deki bireylerin % 40'ında görülen genotiptir. Farklı genotiplerdeki vakaların inkübasyon periyodlarının daha uzun olabileceği ve bu nedenle ancak gelecekte gözlenebilecekleri olasılığı gözönünde bulundurulmalıdır.

Hastalık yapıcı anormal yapıdaki prion proteininin varyant tip CJH'da tonsilde de bulunduğu saptanmıştır. Diğer insan prion hastalıklarında bu bulgu görülmemektedir. Western Blot analizi ile tonsil dokusunda bu hastalığa özgü anormal prion tipinin (Tip 4t) bulunduğu saptanmıştır (10). Tonsil biyopsisi erken dönemlerde hatta, yapılan hayvan modelleri çalışmalarına göre, inkübasyon periyodunda dahi sonuç vermektedir (12). Böylece in vivo beyin biyopsisini yapmak gerekmemektedir. Progresif bir nöropsikiyatrik hastalığı olan kişide tonsil biyopsisi, varyant tip CJH'ını ekarte etmek için gereklidir. Şu ana kadar yapılan incelemeler sonucu bu incelemenin %100 spesifik ve sensitif olduğu görülmüştür. Varyant CJH'nın tüm tipik klinik bulgularını gösterip beyin Magnetik Rezonans Görüntüleme incelemesinde pulvinar bulgusu gözlenen hastalarda dahi tonsil biyopsisi tanıyı doğrulamak için yapılmalıdır. Burada işlem tonsillektomiden farklıdır, genel anestezi altında yapılan minör bir operasyonla gerçekleştirilir ve genellikle operasyon sonrası rahatsızlıklar minimal düzeydedir.

Tespit edilen tüm varyant tip CJH'larındaki

nöropatolojik bulgular benzerdir. Bazal ganglionlar ve talamusta daha belirgin olmak üzere tüm beyinde yaygın sponjioform değişiklikler, glioz ve nöronal kayıp bulunur. En belirgin bulgu ise, serebral ve serebellar kortekste çok fazla miktarda prion protein amiloid plaklarının bulunmasıdır. Bu plaklar kuru benzeri, florid veya papatya biçimine benzer (sponjioform vakuollerle etrafı çevrili) ve multisentrik plaklar şeklindedir. Florid (papatya benzeri) plaklar daha önceleri sadece koyun scrapie hastalığında görülen bir bulgu idi. Yeni varyant CJH'da da sıkça görülür. Serebral ve serebellar kortekste yüksek miktarlarda perisellüler prion proteini depolarının gözlenmesi ve serebellumun moleküler tabakasında yaygın prion proteini depolarının görülmesi de ilgi çekicidir. Beyin biyopsisi veya otopsi materyalinde Western Blotting tekniği ile yapılan moleküler incelemede varyant tip CJH'ya özgü anormal prion protein tipinin (Tip 4t) bulunduğu görülür (23).

Dikkatli olunması gereken noktalar:

Şu ana kadar tespit edilen tüm varyant tip CJH'larının aynı tip genomu (Prion protein geni 129. kodonunda homozigot methionin) taşıdığı ve hastaların klinik özelliklerinin tipik olduğu gözlenmiştir. Bu insanlar hastalığa daha hassas ve inkübasyon periyodları daha kısa olan insanlar olabilir. Hastalığın daha farklı genomlarda farklı bir şekilde ortaya çıkabileceği gözönünde tutulup tüm açıklanamayan ilerleyici nöropsikiyatrik bozukluklar durumunda prion hastalıkları gözönünde bulundurulmalıdır.

Ayrıca varyant formun tonsil, dalak, apendiks gibi lenfatik dokular ve kan ile yayılabilmesi potansiyeline dair düşünceler ve kanıtların olması olası sekonder transmisyon için dikkatli olmamızı gerektirmektedir. Appendektomi geçiren bir hastanın patolojik incelemesinde anormal prion proteini depoları bulunduğu tespit edilmiş ve bu hastada ameliyattan yaklaşık sekiz ay sonra varyant CJH bulguları görülmüştür (13).

Yine dolaşımdaki kan hücreleri yüzeylerinde anormal tipteki prion proteininin saptanmış olması ve enfekte bir koyundan alınan kanın bir başka koyuna transfüzyonu ile hastalığın deneysel olarak bulaştırılması şeklindeki kanıtlar hastalığın kan yoluyla da sekonder olarak yayılabilme riskinin olduğunu göstermektedir. Şimdiye kadar bu şekilde sekonder transmisyon vakalarının



görülmemesi hastalığın inkübasyon periyodunun uzun olmasına bağlı olabilir.

Sekonder transmisyon olasılığına karşı İngiliz Hükümeti, kan ve kan ürünlerini lökositlerinden arındırarak kullanmaktadır (14). Ayrıca özellikle adenotonsilektomi ameliyatlarında kullanılanlar başta olmak üzere cerrahi aletlerin dekontaminasyonunun bu transmisyonu önleyecek biçimde yapılması gerekmektedir. Adenotonsilektomi ameliyatları, anormal prion proteininin henüz erken inkübasyon periyodunda dahi tonsillerde bulunması ve bu ameliyatların özellikle yaşam beklentisi yüksek olan gençlik ve çocukluk yaş gruplarında yapıyor olması nedeniyle özellik arz eder. İngiltere’de bu ameliyatlarda disposabl aletlerin kullanılmasına yönelik çalışmalar yapılmaktadır. Nörolojik ameliyatlar, anormal prion proteininin nöral dokuda geç inkübasyon döneminde ortaya çıkması, bu ameliyatların daha ender yapılması ve hasta popülasyonunun yaşam beklentisi daha az olan daha yaşlı grupta olması gibi nedenlerle, sekonder transmisyon açısından adenotonsilektomiden daha az önem arz ederler (8).

Tedavi ve korunma: Son 15 yıl içerisinde, kontamine insan büyüme hormonu, dura mater greftleri kullanımı ve bovin sponjioform ensefalopatili inek ürünleri nedeniyle meydana gelen çevresel faktörlerle edinilen üç CJH epidemisi görülmüştür. Bu durum, bu hastalıklardaki tedavi arayışlarını kuvvetlendirmiştir. Bu amaçla 60’ın üzerinde ilaç üzerinde araştırma yapılmıştır (2). Prion proteininin anormal konfigürasyonunun bu hastalıklardaki varlığının tespitinden sonra, bu protein üzerine etki yapabilecek ilaçlar çalışılmıştır. Anormal proteinin beyne girmesini engelleme veya proteinin beyin hücreleri üzerine olan etkisini etkilemek gerektiği düşünülmüştür. Hayvanlarda ve hayvan kültürlerinde gerçekleştirilen çalışmalarda polianionlar, sulfone boyalar, tetrapiroller, antrasiklinler, lenfotoksin reseptör IgG füzyon proteini ve dapson’un enfeksiyöz ajanın beyne girmesini engellediği; polien antibiyotikler, dallanmış poliaminler, sistein proteaz inhibitörleri, akridin derivatları, fenotiazinler, suramin, kırıcı proteinler, sentetik peptidler, normal proteinin antigenik bölgelerine karşı geliştirilen antibodyler’in ise anormal proteinin beyinde etki göstermesini engellediği

gözlenmiştir. Eğer yapılan çalışmalar in vivo ortamda ve insanlarda işe yaramayacak olursa bir diğer tedavi yöntemi, anormal proteinin oluşması ve depolanmasının biyokimyasal sonuçlarını ortadan kaldırmak şeklinde olabilir. Normal prion proteinin oksidatif strese karşı görev aldığı düşünülmektedir. Benzer şekilde oksidatif stresin rolü olduğu bilinen diğer nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi memantin ve flupirtin gibi ilaçların prion hastalıklarında da denenebileceği düşünülmektedir. (2) İnsanlarda şimdiye kadar ancak birkaç ilaç denenmiştir. Bunların çoğu antiviral ilaçlardır. Önceleri başarı umutları veren antiviral ilaçların daha sonra etkisiz olduğu anlaşılmıştır. Son yıllarda en çok üzerinde tartışılan ilaç quinakrin olmuştur. Bu ilacın infekte doku kültürlerinde anormal proteinin depolanmasını inhibe ettiği bulunmuş ve insanlarda tedavi amaçlı kullanılabilceği bildirilmiştir (7,17).

Varyant CJH vaka sayıları, BSE salgınının büyüklüğü ve bu hastalıkların inkübasyon periyodlarının uzunluğu göz önüne alınarak yapılan istatistiksel değerlendirmelerde hastalık hakkında bilinmeyenler için en iyi ihtimaller yapılsa bile varyant CJH vakalarının ortalama 10 yıl kadar daha görüleceği bildirilmektedir (6).

Bu hastalıktan korunmada ineklerde bovine sponjioform ensefalopati dikkatle izlenmeli ve bu hayvanlar imha edilmelidir. Yemlere inek ve koyun orijinli maddeler katılmamalıdır. Enfeksiyon görülen ülkelerden canlı hayvan ve hayvansal ürün ithali yapılmamalı, özellikle beyinleri ile direk temastan kaçınmamalıdır. Çeşitli gıda işleme teknolojileri (pişirme, pastörizasyon, sterilizasyon, dondurma, kurutma, ışınlama, fermentasyon, salamura, konserve) enfeksiyöz ajanı taşıma riskini tam olarak önleyemediğinden hayvansal materyal içeren farmasotik ve kozmetiklerden kaçınılmalıdır. Subakut ensefalopatili hasta ve yakınları ile büyüme hormonu tedavisi görmüş kişiler graft ve kan donörü olarak seçilmemelidir. Organ nakillerinde ve ameliyatlarında organların bulaştırıcılık potansiyelleri gözönünde bulundurulmalıdır. Ameliyat aletlerinin ve kontamine materyalin dezenfeksiyonu için, bir mol/lit sodyum hidroksit (litrede 40 gr), dilüe edilmemiş sodyum hipokloritle etkileşim ve daha sonra 134 C’de bir saat otoklavlama yapılmalıdır. Doku kesitleri bir saat formik asit ve en az 48

saat % 4'lük formaldehit solüsyonunda tutulmalıdır (16). Mümkünse riskli ameliyatlarda disposabl aletler kullanılmalıdır.

Korunmada genetik mühendisliği yöntemleri ile prion proteinin ablasyonu düşünülmüştür. Ama bu yol pratik gözükmemektedir. Ancak yakın zamanda şüpheli teması olan kişilerde, hayvan modellerinde inkübasyon periyodunu uzattığı gösterilen bir veya birkaç ilaç kullanılabilir. Bu ilaçlar ancak enfeksiyon olayı esnasında veya çok yakın bir zaman dilimi içerisinde kullanıldığında faydalı olabilmektedir. Bu şekilde uzun dönem profilaktik ilaç kullanımı, ailesinde prion hastalığı hikayesi olup genetik çalışmada mutasyonu saptanan kişilerde de uygulanabilir. İdeal koruyucu tedavinin aşı uygulanımı şeklinde olabileceği düşünülmektedir. Fakat aşı oluşturmada, antijen hedefin normal vücut proteinin kimyasal olarak farklı bir formu olmayıp sadece ondan konformosyonel olarak değişiklik göstermesi problem yaratmaktadır. Bu problemin birtakım genetik mühendisliği yöntemleriyle ve değişik çeşitli yöntemlerle çözülmesi üzerine çalışmalar yapılmaktadır (2).

#### KAYNAKLAR

1. Aktaş F. Bulaşıcı süngerimsi ensefalopatiler: Deli dana hastalığı ve yeni varyant Creutzfeldt Jacob Hastalığı. Demans- 2001; 1: 26-31.
2. Brown P. Drug therapy in human and experimental transmissible spongiform encephalopathy. Neurology- 2002; 58: 1720-1725
3. Brown P. Transmissible spongiform encephalopathies. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, eds. Neurology in Clinical Practice. 3rd edition, Butterworth- Heinemann, Woborn-2000; 1423-1430.
4. Collinge J. Variant Creutzfeldt-Jacob Disease. The Lancet- 1999; 354 (9175): 317-323.
5. Collinge J, Sidle KC, Meads J, et al. Molecular analysis of prion strain variation and the etiology of 'new variant' CJD. Nature- 1996; 383: 685-690.
6. Coulhart MB, Cashman NR. Variant Creutzfeldt-Jacob disease: a summary of current scientific knowledge in relation to public health. CMAJ- 2001; 165 (1): 51-58.
7. Doh-Ura K, Iwaki T, Caughey B. Lysosomotropic agents and cysteine protease inhibitors inhibit scrapie-associated prion protein accumulation. J Virol- 2000; 74: 4894-4897.
8. Frosh A, Joyce R, Johnson A. Iatrogenic vCJD from surgical instruments. BMJ- 2001; 332: 1558-1559.
9. Guentchev M, Voigtlander T, Haberler C, et al. Evidence for oxidative stress in experimental prion disease. Neurobiol Dis-2000; 7: 270-273.
10. Hill AF, Butterworth RJ, Joiner S, et al. Investigation of variant Creutzfeldt-Jacob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. Lancet-1999; 353: 183-189.
11. Hill AF, Joiner S, Linehan J, et al. Species-barrier-independent prion replication in apparently resistant species. Prac Natl Acad Sci USA- 2000; 97(18): 10248-10253.
12. Hill AF, Zeidler M, Ironside J, Collinge J. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jacob disease by tonsil biopsy. Lancet- 1997; 349: 99-100.
13. Hilton DA, Fathers E, Edwards P, Ironside JW, et al. Prion immunoreactivity in appendix before clinical onset of variant Creutzfeldt-Jacob disease. Lancet- 1998; 352: 203-204.
14. Horton R. The public health risk and radical engagement. Lancet- 1998; 352: 251-252.

- 15.Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ Jr, et al. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Eng J Med*-1996; 335: 924-930.
- 16.Johnson RT, Gibbs CJ. Creutzfeldt Jacob Disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med*- 1998; 339: 1994-2004.
- 17.Korth C, May BCH, Cohen FE, et al. Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion disease. *Proc Natl Acad Sci USA*- 2001; 98: 9836-9841.
- 18.Parchi P, Gambetti P. Human Prion diseases. *Current opinion in neurology*- 1995; 8: 286-293.
- 19.Pattison IH. Experiments with scrapie with scrapie with special reference to the nature of the agent and the pathology of the disease. Slow, latent and temperate virus infections, NINDB monograph 2. In: Gajdusek CJ, Gibbs CJ, Alpers MP, eds. US Government Printing, Washington DC- 1965: 249-257.
- 20.Prusiner SB. Molecular biology of prion diseases. *Science*-1991; 252: 1515-1522.
- 21.Prusiner SB. Human prion diseases and neurodegeneration. *Current topics in microbiology and immunology*- 1996; 207: 1-17.
- 22.Tyler KL. Prions and prion diseases of the santral nervous system. *Principles and Practice In Infectious Diseases*. Mandell GL, Bennett JE, Dolin RE (Ed), Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000; 971-1985.
- 23.Wadsworth JD, Joiner S, Hill AF, et al. Tissue distrubution of protease resistant prion protein in variant CJD using highly sensitive immunoblotting assay. *Lancet*- 2001; 358: 171-180.
- 24.WHO. Recommended Surveillance Standarts. Deparment of Communicable Disease, Surveillance and Response,1999: 35-37.
- 25.Zeidler M, Johnstone EC, Bamber RW, et al. New variant Cretzfeldt-Jacob disease: psychiatric features. *Lancet*-1997; 350: 908-910.
- 26.Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA, et al. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jacob disease. *Lancet*- 2000; 355: 1412-1418.

