

Olası Bir Jacob Creutzfeldt Hastası ve Diffüzyon Ağırlıklı MR'da Bilateral Bazal Ganglion Hiperintensitesi- Olgu Sunumu

Yrd. Doç. Dr. Yahya Çelik
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

Prof. Dr. Ufuk Utku
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

İletişim

Dr. Yahya Çelik

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı 22030 Edirne

e-mail: celikyahyatr@yahoo.com

Te: 0-284-2354145(ev)

0-284-2357641/4514 (hastane) - 0-533-3514023(cep)

Faks: 0-284-2357652

Olası Bir Jacob Creutzfeldt Hastası ve Diffüzyon Ağırlıklı MR’de Bilateral Bazal Ganglion Hiperintensitesi-Olgu Sunumu

ÖZET Creutzfeldt Jacob hastalığı (CJH) prion protein mutasyonu ile ortaya çıkan, hızlı gelişen, ölümlü sonuçlanan nadir bir hastalıktır. Hastalığın tanı-

sı biopsi ile konulabilmekte ancak son yıllarda antemortem tanıda özellikle diffüzyon ağırlıklı MR (DW MR) incelemelerin otopsi bulguları ile uyumlu bilgiler verdiği literatürde göze çarpmaktadır. Bu yazıda olası CJH tanısı alan bir olgumuzun DW MR bulguları literatür eşliğinde sunulmuş ve tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Creutzfeldt Jacob hastalığı (CJH), DW MR.

A Patient with possible Creutzfeldt Jacob Disease and bilateral basal ganglionic hiperintensity in diffusion-weighted MRI (Case Report)

ABSTRACT Creutzfeldt Jacob disease is a rapidly

progressive and fatal disorder caused by prion protein mutation. It’s diagnosed by biopsy but recently it’s realised in literature that antemortem diffusion weighted MRI (DW MRI) examination is equal to the autopsy findings. We report a case diagnosed as “possible CJD” and discuss the findings of DW MRI associated with literature.

Key words: Creutzfeldt Jacob disease (CJD), DW MRI.

Creutzfeldt Jacob Hastalığı (CJH) subakut-ilerleyici demansa neden olan, serebellar ataksi, myoklonik hareketler, piramidal ve ekstrapiramidal bulguların birlikte bulunabildiği fatal bir hastalıktır.¹ Yapılan bazı çalışmalarda CJH olan kişilerin kraniyal MRI incelemelerinde T 2 ağırlıklı kesitlerde kaudat nükleus, putamen, globus pallidum ve talamusta artmış sinyal değişiklikleri, kortikal atrofi ve periventriküler beyaz cevher değişiklikleri²⁻¹⁴ gözlenirken diğer bazı çalışmalarda kortikal atrofi dışında patolojik bir bulgu gözlenmemiştir.^{15,16} DW MR ile yapılan çalışmalarda kortikal ve subkortikal bölgelerde diffüzyon anormallikleri bildirilmiştir.¹⁷⁻²⁰ Özellikle erken dönemde CJH tanısının konulmasının zorluğu karşısında DW MR’deki bu değişikliklerin CJH tanı ve takibinde önemli olabileceği düşünülmektedir.

Fakültemizde ilk defa muhtemel CJH tanısı alan bir olgu klinik ve DW MRI bulguları ile birlikte sunulmuştur.

OLGU

62 yaşında, okur yazar, önceden sağlıklı olduğu öğrenilen kadın hastada beş ay önce başlayan kulaklarda uğultu, çınlama yakınmalarının başlangıcından bir ay sonra ilerleyici denge-sizlik ve unutkanlık, görsel ve işitsel hallüsinasyonlar, spontan ve sesli uyaranlara karşı tüm ekstremitelerde sıçrayıcı hareketler, aşırı yemek yeme ve çevresindekilere karşı şüpheli davranışların geliştiği öğrenildi.

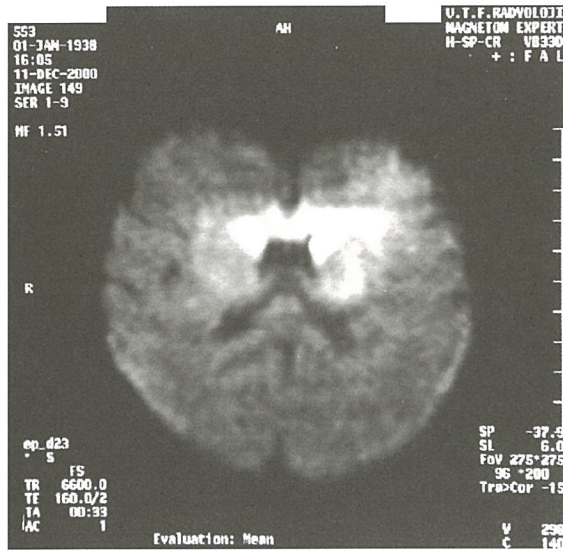
Nörolojik muayenede, hastanın bilinci açık olup, dönem dönem yer ve zaman oryantasyonunda bozukluk tespit edildi. Mini Mental Durum Muayenesinin Türkçe versiyonunda²⁸ 22/30 puan aldı. Konuşma muayenesi ve kraniyal sinirler normaldi. Göz dibi normaldi. Hastada agnozi gözlenmezken, konstrüksiyonel apraksi, optik ataksi vardı. Derin tendon refleksleri canlı iken, taban cildi bilateral fleksördü. Özellikle üst ekstremitelerde, spontan ve sesli uyaranlarla oluşan tarzda miyoklonik hareketler gözlenmekteydi. Gövde ataksisi

olan hasta ayakta zor durabilmekteydi. Hastada iki taraflı parmak burun testi, diz-topuk testi, ardı sıra hareketler ileri derecede bozuktu.

Tam kan tetkiki, biokimyası, sifiliz serolojisi, serum amonyak düzeyi, HIV serolojisi, tiroid fonksiyon testleri normal değerlerinde olan hastada periferik tümör belirteçleri, AC PA ve batın USG normaldi. BOS incelemesi normaldi.

Hastanın T1, T2 ve proton ağırlıklı kraniyal MRI tetkiklerinde kortikal atrofi dışında bir patoloji yoktu Beyin SPECT ve EEG tetkikleri normaldi. DW-MRI tetkikinde her iki kaudat nükleus başında sinyal artışı gözlemlendi (Resim 1).

Serebellar ataksi ve miyoklonilerin ilerlemesi nedeniyle yürüyemez hale gelen hastada işitsel ve görsel halüsinasyonlara ek olarak yutma zorluğu, idrar ve gaita inkontinansı gelişti. Hastanın yakınmalarının başlangıcından beş ay sonra aspirasyon pnömonisi sonucu kaybedildi.



Şekil 1. Hastanın DW-MRI tetkikinde her iki kaudat nükleus başında sinyal artışı gözlemlenmiştir.

TARTIŞMA

Prion hastalıkları insan ve hayvanları etkileyen nörodejeneratif hastalıklar arasında etyopatogenezi tam olarak anlaşılamamış fatal bir hastalık grubudur. CJD insanlarda en sık görülen prion hastalığı olup yıllık görülme sıklığı yılda milyonda 0.5-0.8 ve 0.25-2.00 olarak bildirilmiştir.^{21,25} Subakut kognitif fonksiyon bozukluğu erken görülen en önemli bulgu ol-

makla birlikte, myoklonik hareketler, strok benzeri ataklar, duysal fokal defisitler, hemianopi, afazi, serebellar ataksi gibi bulgular, major depresyon, piramidal ve/veya ekstrapiramidal bulguların birlikte bulunduğu klinik tablolar da gözlenebilir.^{1,23} Hastalık ilerledikçe kortikal körlük, optik ataksi ve jeneralize tonik-klonik epileptik nöbetler ortaya çıkabilir.

Takip ettiğimiz olgumuzda nöropatolojik olarak inceleme yapılamamış olmasına karşın beş ay gibi kısa bir süre içinde gelişen subakut başlangıçlı demans, miyokloni, serebellar bulgular, nöropsikiyatrik bozukluklar ve piramidal bulguları ile ayırıcı tanıda herpes simpleks ensefaliti, limbik ensefalit, metabolik ensefalopatiler ve progresif multifokal lökoensefalopati gibi diğer ensefalopati nedenleri BOS incelemesi ve diğer laboratuvar incelemeleri, EEG ve kraniyal MR bulguları ile dışlandı. Hastaya "French"²⁴ ve "European"²⁵ kriterlerine göre olası CJH tanısı konuldu (Tablo 1). Na ve arkadaşlarının¹⁸ yayınladığı üç adet "probable CJH"da olguların T1, T2 ve proton ağırlıklı kraniyal MRI tetkikleri normal iken DW MR'da birinci olguda bilateral temporoparyetal, sağ frontal lob ve sağ kaudat nükleusta, ikinci olguda sağ frontal ve temporoparyetal bölgelerde, üçüncü olguda ise sol hemisferin dorsolateral frontal, temporoparyetal, insular korteks, singulat girus ve kaudat nükleusunda artmış sinyal değişikliği tespit edilmiştir. Yee ve arkadaşlarının²⁰ otopsi ile kanıtlanan bir olgularında kontrastsız T1, T2 ağırlıklı kraniyal MR'da kortikal atrofi ve hipertansiyona sekonder periventriküler beyaz cevher değişiklikleri varken, DW MR'da hastanın klinik bulguları ile uyumlu olarak sağ paryetookspital kortekste artmış sinyal değişiklikleri bulmuşlardır. Demaerel ve arkadaşlarının¹⁹ buna benzer bir diğer çalışmalarında otopsi ile kanıtlanmış CJH olan üç olgudan sadece birinde proton ve T2 ağırlıklı kesitlerde bazal ganglia ve kortikal bölgelerde lezyon gözlenirken hastaların tümünde DW MR tetkiklerinde bazal ganglia ve kortikal bölgelerde artmış sinyal artışı görülmüştür. Bahn'ın¹⁷ dört CJH hastasında da bilateral bazal gangliada DW MR'da artmış sinyal değişiklikleri izlenmiştir.

Tablo 1. Creutzfeldt Jacob hastalığında bildirilmiş kriterler

CJH tipi	"Master's" kriterleri²²	"French" kriterleri	"European" kriterleri
Kesin (Definite)	<ul style="list-style-type: none"> * Nöropatolojik olarak kanıtlanmış spongiform ensefalopati * İlerleyici demans * Listedeki klinik bulgulardan en az biri 	<ul style="list-style-type: none"> * Nöropatolojik kanıt ve/veya * İmmünotokimyasal PrPsc varlığı * Pozitif Western blot ve/veya "scapie" ilişkili fibriller 	<ul style="list-style-type: none"> * Nöropatolojik kanıt ve/veya * İmmünotokimyasal PrPsc varlığı * Pozitif Western blot ve/veya "scapie" ilişkili fibriller
Muhtemel (Probable)	<ul style="list-style-type: none"> * Nöropatolojik olarak kanıtlanmamış olgular * İlerleyici demans * Listedeki klinik bulgulardan en az biri 	<ul style="list-style-type: none"> * İlerleyici demans * Tipik EEG bulguları * Listedeki dört klinik bulgudan en az ikisi 	<ul style="list-style-type: none"> * İlerleyici demans * Tipik EEG bulguları * Listedeki dört klinik bulgudan en az ikisi
Olası (Possible)	<ul style="list-style-type: none"> * Üç yıldan az süren yaşam ve miyoklonus * Kesin veya muhtemel transmissible CJH olan bir ailenin ferdi olmak * Erken ve belirgin alt motor nöron tutulumu ile birlikte listedeki klinik bulgulardan en az ikisi * İlerleyici demans 	<ul style="list-style-type: none"> * İlerleyici demans * EEG normal veya atipik EEG bulguları * Listedeki dört klinik bulgudan en az üçü 	<ul style="list-style-type: none"> * İlerleyici demans * EEG normal veya atipik EEG bulguları * Listedeki dört klinik bulgudan en az ikisi * İki yıldan az süren yaşam.
Klinik özellikler	<ul style="list-style-type: none"> * Miyoklonus * Piramidal bulgular * Karakteristik EEG * Serebellar bulgular * Ekstra piramidal bulgular 	<ul style="list-style-type: none"> * Miyoklonus * Piramidal veya ekstrapiramidal bulgular * Görsel semptomlar * Serebellar bulgular * Akinetik mutizm 	<ul style="list-style-type: none"> * Miyoklonus * Görsel veya serebellar belirtiler * Piramidal veya ekstra piramidal bulgular * Akinetik mutizm

1996 yılında ilk olarak İngiltere’de tanımlanan "varyant CJH" özellikle genç erişkinlerde psikiyatrik bulgularla başlayıp aylar içinde serebellar sendroma yol açmaktadır. Bu hastalarda sporadik CJH’larından farklı olarak kraniyal MR incelemesinde özellikle iki taraflı pulvinar tutulum yaygındır.²⁹ Öte yandan BOS’da 14-3-3 proteininin artışının CJH otopsi bulguları ile uyumsuz olduğuna dair bazı yayınlar CJH’daki nörodejenerasyona spesifik yeni belirteçlerin gerekliliğini göstermektedir.²⁶

DW MRI özellikle akut strokta iskemiye bağlı sitotoksik ödemi erken dönemde gösteren önemli bir radyolojik tetkiktir. Ancak CJH’da diffüzyon anormalliğinin tam nedeni bilinmemektedir. T2 ve DW ağırlıklı kraniyal

MRI’daki sinyal artışı olan bölgelerde yapılan nöropatolojik incelemelerde spongiform değişiklikler, nöronal vakuolizasyon^{5,12} veya astrogliozis¹⁹ gözlenmiştir. CJH’daki patolojik bulguların spongiform değişiklik, astrositik gliozis ve nöronal kayıp²⁷ olduğu göz önüne alınır, DW MR’deki artmış sinyal artışının bu histopatolojik değişikliklere bağlı olduğu düşünülmektedir.

Sonuçta klinik olarak prion hastalığı düşünülen hastalarda BOS, EEG ve T1-T2 proton ağırlıklı kraniyal MR gibi yardımcı laboratuvar tetkiklerin normal olabileceği bilinmektedir. Antemortem dönemde bu hastaların tanı ve takibinde DW-MR görüntülemenin önemli bir yeri olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Korezyn AD. Human Prion Disease, Teaching Course. Tenth European Neurological Society June 18-22, 2000-Jerusalem, Israel.
2. Gertz HJ, Henkes H, Cervos-Navarro J. Creutzfeldt-Jacob disease: correlation of MRI and neuropathologic findings. *Neurology* 1988;38:1481-1482.
3. Pearl GS, Anderson RE. Creutzfeldt-Jacob disease: high caudate signal on magnetic resonance imaging. *South Med J* 1989;82:1177-1180.
4. Milton WJ, Atlas SW, Lavi E, et al. Magnetic resonance imaging of Creutzfeldt-Jacob disease. *Ann Neurol* 1991;29:438-440.
5. Falcone S, Quencer RM, Bowen B, et al. Creutzfeldt-Jacob disease: focal symmetrical cortical involvement demonstrated by MR imaging. *Am J Neuroradiol* 1992;13:403-406.
6. Rother J, Schwartz A, Harle M, et al, Hennerici M. Magnetic resonance imaging follow-up in Creutzfeldt-Jacob disease. *J Neurol* 1992;239:404-406.
7. Di Rocco A, Molinari S, Stollman AL, et al. MRI abnormalities in Creutzfeldt-Jacob disease. *Neuroradiology* 1993;35:584-585.
8. Onofrij M, Fulgente T, Gambi D, et al. Early MRI findings in Creutzfeldt-Jacob disease. *J Neurol* 1993;240:423-426.
9. Tartaro A, Fulgente T, Delli Pizzi C, et al. MRI alterations as an early finding in Creutzfeldt-Jacob disease. *Eur J Radiol* 1993;17:155-158.
10. Barboriak DP, Provanzale JM, Boyko OB. MR diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease: significance of high signal intensity of the basal ganglia. *Am J Roentgenol* 1994;162:137-140.
11. Iwasaki Y, Ikeda K, Tagaya N, et al. Magnetic resonance imaging and neuropathological findings in two patients with Creutzfeldt-Jacob disease. *J Neurol Sci* 1994;126:228-231.
12. Yoon SS, Chan S, Chin S, et al. MRI of Creutzfeldt-Jacob disease: asymmetric high signal intensity of the basal ganglia. *Neurology* 1995;45:1932-1933.
13. Finkenstaedt M, Szudra A, Zerr I, et al. MR imaging of Creutzfeldt-Jacob disease. *Radiology* 1996;199:793-798.
14. Tzeng BC, Chen CY, Lee CC, et al. Rapid spongiform degeneration of the cerebrum and cerebellum in Creutzfeldt-Jacob encephalitis: serial MR findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997;18:583-586.
15. Esmonde TF, Will RG. Magnetic resonance imaging in Creutzfeldt-Jacob disease. *Ann Neurol* 1992;31:230-231.
16. Zeidler M, Will RG, Ironside JW, et al. Creutzfeldt-Jacob disease and bovine spongiform encephalopathy: magnetic resonance imaging is not a sensitive test for Creutzfeldt-Jacob disease. *BMJ* 1996;312:844.
17. Bahn MM, Parchi P. Abnormal Diffusion-Weighted MRI images in Creutzfeldt-Jacob disease. *Arch Neurol* 1999;56:577-583.
18. Na DL, Suh CK, Choi SH, et al. Diffusion-Weighted MRI images in probable Creutzfeldt-Jacob disease. *Arch Neurol* 1999;56:951-957.
19. Demaerel P, Heiner L, Robberecht W, et al. Diffusion-Weighted MRI images in sporadic Creutzfeldt-Jacob disease. *Neurology* 1999;52:205-208.
20. Yee AS, Simon JH, Anderson CA, et al. Diffusion-Weighted MRI of right-hemisphere dysfunction in Creutzfeldt-Jacob disease. *Neurology* 1999;52:1514-1515.
21. Will RG, Matthews WB, Smith PG, et al. A retrospective study of Creutzfeldt-Jacob disease in England and Wales 1970-1979. II: epidemiology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:749-755.
22. Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, et al. Creutzfeldt-Jacob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol* 1979;5:177-188.
23. Mc Naughton HK, Will RG. Creutzfeldt-Jacob disease presenting acutely as stroke. An analyses of 30 cases *Neurol Infect Epidemiol* 1997;2:19-24.
24. Brandel JP, Delasnerie-Laupretre N, Laplanche JL, et al. Diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease: Effect of clinical criteria on incidence estimates. *Neurology* 2000;54:1095-1098.
25. Concerted action of the EU. Surveillance of Creutzfeldt-Jacob disease in the European community. Minutes of the second meeting in Rome, July 3, 1993, and third meeting in Paris, April 29-30, 1994.
26. Chapman T, McKeel DW, Morris JC. Misleading results with the 14-3-3 assay for the diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease. *Neurology* 2000;55:1396-1397.
27. Öz B, Ersoy G, Demirkesen C. Creutzfeldt-Jacob hastalığı. *Cerrahpasa J Med* 2000;31:42-48.
28. Güngen C, Ertan T, Eker E, et al. The standartized Mini Mental State Examination in Turkish. 9th Congress of The International psychogeriatric Association August 15-20. 1999 Vancouver. Canada.
29. Zeidler M et al. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jacob disease. *Lancet* 2000;355:1412-1418.