

CREUTZFELDT-JAKOB HASTALIĞI

On iki olgunun klinikopatolojik değerlendirmesi

Sultan Tarlacı*, Ayşe Sağduyu-Özkaya**, Hadiye Şirin**

Creutzfeldt -Jakob hastalığı progressif demans, myoklonik kasılmalar, çeşitli visuel ve nörolojik bulgularla karakterize olup, nadir olan prion hastalıkları içinde en sık görülenidir. Kliniğimizde Creutzfeldt-Jakob hastalığı tanısı almış 12 olgu, 10'u retrospektif, kalanı prospektif olarak klinik, radyolojik ve patolojik bulgularına göre değerlendirilmiştir. Klinik bulguların tanısal değeri literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Creutzfeldt - Jakob hastalığı, klinik tanı kriterleri

CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE: The clinico-pathological evaluation of 12 patients.

Creutzfeldt -Jakob disease as being the most common one among the other rare prion diseases, is characterised with progressive demans, myoclonic jerks and a variety of other visual and neurological abnormalities. Twelve patients with the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease were evaluated, ten of whom retrospectively and the rest prospectively, according to the clinical, radiological and pathological findings. Diagnostic value of the clinical features is discussed in the view of the literature.

Key Words: Creutzfeldt-Jakob disease, clinical diagnostic criteria.

Creutzfeldt-Jakob hastalığı (CJH) nadir görülen, subakut spongiform bir ensefalopatidir (7,13). Genellikle sporadik olarak ortaya çıkar, ancak % 4-15 oranında ailevi özellik gösterir. Hastalığın korneal ve dural greftlerle (11), insan hipofiz bezinden elde edilen büyüme hormonunun kullanımıyla (5,12,14) insandan insana bulaşabileceği ve bu yayılımından PRİON (Proteinaceous infectious particles) proteinin sorumlu olduğu belirtilmektedir. Değişik gen mutasyonlarının, hastalığın ortaya çıkışında rol oynadığına dair kanıtlar vardır (8, 7). CJH'ı genellikle sinsi olarak ortaya çıkar ve başlangıç mental durum değişikliği ile karakterizedir. Ardından hızlı bir bellek bozukluğu, kişilik değişiklikleri, uyarınlı olduğundan daha aşırı algılama, depresyon ve demans gelişir. Bu belirtiler lityum toksisitesi (9), hipoglisemi, infeksiyöz ve toksik-metabolik ensefalopatilerle karışabilir. Daha sonraki dönemlerde olguların büyük bir çoğunluğunda myokloniler ortaya çıkar. Bunlara piramidal, ekstrapiramidal ve serebellar bulgu ve belirtiler eşlik edebilir. Hastalığın son döneminde vejetatif durum ortaya çıkar ve olguların yaklaşık % 90'ı bir yıl içinde ölür.

Laboratuvar olarak beyin-omurilik sıvısı (BOS) normaldir. Beyin görüntüleme çalışmalarında CJH'a özgü bir

görünüm saptanmamıştır. Elektroensefalografi (EEG) klinik belirtilerin ortaya çıkmaya başladığı dönemde, hastalığa özgü olmayan, fakat tanısal açıdan önemli olan değişiklikler gösterir. Kesin tanı beynin histopatolojik incelenmesi ile konur. Ancak klinik bazı özelliklerle de tanısal değerlendirme önerilmektedir (4).

MATERYAL VE METOD

1979 ile 1996 tarihleri arasında, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji kliniğine yatarak CJH tanısı almış, onu retrospektif ve ikisi prospektif, toplam oniki olgu klinik ve laboratuvar özellikleri ile değerlendirildi. Çalışmanın amacı, CJH tanısı alan olguların klinik, laboratuvar ve histopatolojik incelemelerini göz önüne alarak, klinik tanının doğruluk derecesini tespit etmektir. CJH'nın klinik tanısı için önerilen; mental bozulma, myokloni veya herhangi bir hareket bozukluğunun varlığı, EEG bulguları, hastalık süresi gibi özellikler göz önüne alınarak, olgular kesin (Definit) CJH, olası (Probable) ve olabilir (Possible) olarak değerlendirildi. Mental bozulma, myokloni ve 1-2 siklus/saniyelik periyodik EEG bulguları olan olgular, eğer hastalıklı yaşam süreleri 12 ayın altında ise kesin (Definit) CJH, mental bozulma ve myokloniye ek olarak 1-2 siklus/saniye periyodik EEG deşarjlarının olması durumunda hastalıklı yaşam süresinde 18 ayın altında ise olası (Probable) CJH olarak kabul edildi. Olabilir (possible) CJH

* Dr,

** Doç Dr,

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı
İzmir

Tablo-I: Normal BOS ve metabolik durumda Creutzfeldt-Jakob hastalığı için önerilen tanı kriterleri (4).

Tanı Derecesi	Mental Bozulma	Myokloni	1-2 siklus/sn EEG	Hareket Bozukluğu	Hastalık Süresi (Ay)
KESİN	+	ve +	ve +		< 12
OLASI	+	ve +	veya +		< 18
OLABİLİR	+	ve		+	< 24

klinik tanı kriterleri olarak da, hastalıklı yaşam süreleri 24 ayın altında olan mental bozulmaya ek olarak, herhangi bir hareket bozukluğu (koreik, atetoik veya distonik) olan olgular kabul edildi (4) (TABLO-I). BOS incelemesi ve karaciğer fonksiyon testleri normal olmayanlar çalışma dışı bırakıldı. Hastaneden çeşitli sebeplerle ayrılıp, hastalıklı yaşam süreleri bilinmeyen olgular için yaşam süresi 24 ay kabul edildi. Daha sonra klinik ve laboratuvar sonuçları literatürle karşılaştırılarak yorumlandı.

SONUÇLAR

Çalışmaya alınan olguların 7'si kadın ve 5'i erkek (K/E=1.4). Olgular arasında CJH'nin en erken 31, en geç 67 yaşlarında ortaya çıktığı görüldü. Ortalama yaş 49'du. Kayıtlara göre, tanı konulduktan sonra olguların 9'unun (%75) bir yıl içinde öldüğü, 2 olgunun (%16.6) bir yıldan fazla ve 1 olgunun da (%8.3) iki yıldan fazla yaşadığı tespit edildi. İki yıldan fazla yaşayan bu olgu (12 nolu olgu), klinik belirtilerin en erken ortaya çıkması ve aile hikayesinin olması ile diğerlerinden farklılık gösteriyordu. Postmortem histopatolojik incelemenin dört olguda yapıldığı görüldü.

Çalışmaya alınan 12 olgunun 11 klinik için önerilen (4) kriterlere göre (TABLO-I) kesin CJH ve bir olguda olabilir

(possible) tanısı alıyordu. Hastaların klinik bulgu ve belirtileri, hastalıklarının herhangi bir döneminde değerlendirildiğinde (TABLO-III) en sık gözlenen belirtiler mental bozulma ve myokloniydi (% 100). Rijidite, koreiform ve distonik kasılmalar şeklinde ortaya çıkan ekstrapiramidal belirtiler ise % 75 oranında izlenmekteydi. On iki olgunun sekizinde (% 66.6) hastalıklarının herhangi bir döneminde, rijidite şeklinde tonus artışı özellikle üst ekstremitelerde dikkati çekiyordu. Plantar ekstansör yanıt ve refleks artışı gibi piramidal bulgular 7 olguda (% 58.3) saptandı. Dismetri, kinetik tremor, disdiadokokinesi ve nistagmus gibi serebellar belirtiler olguların yarısında izlenirken, kortikal körlük sadece 4 olguda (% 33. 3) tespit edildi.

Hastalıklarının herhangi bir döneminde pnömöansefalografi, BBT ve MRG gibi görüntüleme yöntemlerinden biri ya da birkaçı on iki olgunun onbirine (% 91) uygulanmıştı. Bir olguya pnömöansefalografi, dokuz olguya BBT, iki olguya da MRG yapılmıştı. On bir olgunun % 33.3'ünde görüntüleme normaldi. En sık izlenen bulgu; girusların belirginliğini kaybetmesi, sulkusların genişlemesi ve ventriküler genişleme ile kendini gösteren, %66.6 oranında izlenen atrofik değişikliklerdi. Ek olarak görüntüleme çalışmalarında rastlanan iki değişik bulgu vardı. 5 nolu olguda bilateral pallidal kalsifikasyon ve 11

Tablo-II: On iki olgunun yaş, cinsiyet, tanı dereceleri için özellikleri, hastalık süreleri.

Olgu adı	Yaş	Cins	Mental Bozulma	Myokloni	EEG Bozukluğu	Hareket Bozukluğu	Hastalık süresi(ay)	Tanı Derecesi	Patoloji
1 HG	66	E	+	+	+		4	Kesin	+
2 KA	63	E	+	+	+		3	Kesin	
3 ZÖ	54	K	+	+	+		8	Kesin	+
4 BH	58	K	+	+	+		6	Kesin	
5 HS	67	K	+	+	+		3	Kesin	
6 Şİ	42	K	+	+	+	+	4	Kesin	+
7 ŞG	55	E	+	+			24?	Olabilir	
8 ŞT	59	K	+	+	+	+	2.5	Kesin	
9 ZY	63	K	+	+	+		2.5	Kesin	
10FG	64	E	+	+	+		24?	Kesin	
11HK	52	K	+	+	+	+	3	Kesin	
12AB	31	E	+	+	+		36	Kesin	+

Tablo-III: On iki olgunun klinik özellikleri ve literatürle karşılaştırması.

Klinik Özellikler	Serimiz %	Brown ve ark. %
Mental Bozulma		
Demans	100	100
Davranış anomalisi	75	49
Serebellar Bulgular	50	61
Visuel Bulgular	50	61
Okulomotor	16.2	16
Kortikal Körlük	33.3	-
Vertigo	16.6	49
Piramidal Bulgular	5.3	43
Ekstrapiramidal Bulgular	75	67
Rijidite	66.6	51
Diğer	8.4	16
Alt motor nöron tutuluşu	25	11
Nöbet	33.3	8
Hareket Bozukluğu	100	91
Myokloni	100	88
Diğer	16.6	26
Periyodik EEG aktivitesi	91.6	88
Trifazik 1-2 siklus/sn	75	56
Slow and wave	25	32
Kranial sinir tutuluşu	16.6	0.4
İrkilme reaksiyonu	41.6	-
Uykusuzluk	16.6	-
Asteni	41.6	-

nolu olguda T2-ağırlıklı görüntülemeye MRG'de bilateral, özellikle periventriküler yerleşimli ve corpus callosumda da olan, milimetrik hiperintens sinyal odakları izlenmişti (16).

TARTIŞMA

CJH, prion hastalıkları içinde en sık görülen tipi olmasına rağmen oldukça nadirdir. Kesin tanı histopatolojik inceleme ile yapıldığından ülkemiz şartlarında tanı koymak nispeten zordur. Klinik kayıtlarımıza göre 17 yılda 12 hastaya CJH tanısı konmuştur. Hasta sayımızın az olmasına rağmen, klinik belirtiler ile literatürde yer alan ve en çok olguyu içeren kapsamlı bir çalışma (4) arasında önemli derecede korelasyon vardır (TABLO-III). Cinsiyetler arasında dağılıma bakıldığında kadın erkek oranı 1.4'dür ve literatürde bildirilen 1.5 oranına yakındır. Geniş serilerde %88 olarak bildirilen myoklonin, bizim serimizde %100 izlenmesinin nedeni sanırım klinik CJH tanısı konulmasında, diğer sık izlenen klinik belirtilerin yanında, myokloninin önemli bir şart olarak aranmasından kaynaklanmaktadır. Özellikle piramidal, visuel, ekstrapiramidal ve EEG bulguları açısından da literatüre yakın sonuçlar ortaya çıkmıştır. Bunlar dışında literatürde vurgulanmayan kortikal körlük olguların %33.3'ünde, iritabilite ve asteni % 41.6 ve uykusuzluk % 16.6 sında gözlenmiştir.

CJH'da MRG ile yapılan çalışmalarla özellikle T2- ağırlıklı kesitlerde Korpus striatumda, serebral korteksde (15), talamusta, kaudat nukleusta (8) hiperintens sinyal odakları bildirilmiştir. Bizim 5 ve 11 nolu olgularımızda da atrofiye ek olarak benzer bulgular saptanmıştır. Bu hastalığa özgü olmayan bulgulara rağmen MRG'nun hastalığın takibinde kullanılması önerenler de vardır (8).

Literatürde %4-15 oranında görüldüğü bildirilen ailevi CJH bizim çalışma olgularından birinde (% 8,3) görülmüştür. Bu olgunun üç kuşak öncesinde ve kardeşlerinde benzer belirtilerle ölüm olduğu kayıtlarda belirtilmiştir. Literatürde çok erken yaşta başlayan sporadik olgular (3,1) bildirilmesine rağmen, bizim serimizde en erken 31 yaşında klinik belirtilerin ortaya çıktığı olgu ailevi özellik göstermektedir.

Serimiz içinde dört olguya post-mortem histopatolojik inceleme yapılmıştır. Bu dört olgu daha önceden klinik tanı kriterlerine göre (TABLO-II) kesin (Definit) CJH tanısı almıştır. Bu da, bu dört vaka için klinik tanı ile histopatolojik tanı arasındaki korelasyonun %100 olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla klinik tanı kriterlerinin, özellikle histopatolojik incelemenin zor olduğu ülkemizde, göz önünde bulundurulması gerektiğini düşünmekteyiz.

Ülkemiz literatüründe bildirilen CJH olgularının sayısı azdır (16,2,17). Oysa dünya literatüründe bildirilen büyük seriler vardır (4). Hastaların sayısının beklenenden az olması, gerçekte vaka sayısının azlığından değil, tanısız nedenlerden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Özellikle post-mortem incelemenin ülkemizde yaygın olmaması ve her olgunun bildirilmemesi en önemli etkenlerdendir.

KAYNAKLAR

1. Bateman D, Hilton D, Love S et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a 18 -year -old in the UK. (Letter) Lancet 1995; 346:1155-1156
2. Başoğlu M, Gedizoğlu M, Toprak F ve ark. JCH: Ailesel bir olgu sunumu . XXII. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler kongresi. Kayseri 1986. Bilimsel alımları , S:504-508.
3. Britton TC, Al-Sarraj S, Shaw C et al. Sporadic Creutzfeldt - Jakob disease in a 16-year-old in the UK. (Letter) Lancet 1995; 436:1155.
4. Brown P,Cathala F,Castaigne P. et al. Creutzfeldt-Jakob Disease:Clinical Analysis of a Consecutive Series of 230 Neuropathologically Verified Cases. Ann Neurol. 1986; 20:

- 597-602.
5. Croxson M, Brown P, Synek B. et al. A new case of Creutzfeldt-Jakob disease associated with human growth hormone therapy in New Zealand. *Neurology* 1988; 38: 1128-1130.
 6. Gertz HJ, Henkes H, Cervos-Navarro J. Creutzfeldt-Jakob disease: Correlation of MRI and neuropathologic findings. *Neurology* 1988; 38:1481-1482.
 7. Hauw JJ, Sazdovitch V, Seilhean D. et al. The nosology and neuropathology of human conditions related to unconventional infections agents or prions. *European Journal of Neurology* 1996, 3: 487- 499.
 8. Ishida S, Sugino M, Koizumi N et al. Serial MRI in early Creutzfeldt-Jakob disease with a point mutation of prion protein at codon 180. *Neuroradiology* 1995; 37:531-534
 9. Kempermann CJ, Notermans SL. Creutzfeldt- Jakob like syndrome due to lithium toxicity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52:291.
 10. Kovanen J, Erkinjuntti T, Livanainen M et al. Cerebral MR and CT imaging in Creutzfeldt- Jakob disease. *J Comput Assist Tomogr.* 1985; 9:125-128.
 11. Lang CJ, Schuler P, Engelhardt A. Probable Creutzfeldt- Jakob disease after a cadaveric dural graft. *Eur J Epidemiol* 1995; 11:79-81.
 12. Marzewski DJ, Towfighi J, Harrington MG. et al. Creutzfeldt-jakob disease following pituitary-derived human growth hormone therapy. *Neurology* 1988; 38:1131-1133.
 13. Masters CL, Richardson EP Jr. Subacute Spongiform Encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease): The nature and progression of spongiform change. *Brain* 1978; 101:333-334.
 14. New MI, Brown P, Temeck JW. et al. Preclinical Creutzfeldt- Jakob disease discovered at autopsy in a human growth hormone recipient. *Neurology* 1988; 38:1133-1134.
 15. Röther J, Schwartz A, Harle M. et al. Magnetic resonance imaging follow-up in Creutzfeldt- Jakob disease. *Journal of Neurology* 1992; 239:404-406.
 16. Tunçbay T, Ekmekçi Ö, Aydoğdu İ. ve ark. Bir Jakob-Creutzfeldt vakasında nöropatolojik ve nöroradyolojik bulgular. V.Ulusal Nöroloji Kongresi 1992.Özet kitabı. S:28.
 17. Yiğit A, Demirci S, Mutluer N. Creutzfeldt -Jakob hastalığı: iki vaka takdimi ve Türkçe literatürün gözden geçirilmesi. *Türk Nöroloji Dergisi* 1995; 1:91-94.