

Creutzfeldt-Jakob Hastalığı: Psikiyatrik Belirtilerle Başlayan Bir Olgu

Dr. Aslı KURNE¹, Dr. Aygün ERTUĞRUL², Dr. A. Elif ANIL YAĞCIOĞLU³, Dr. Eser DEMİRCİ⁴, Dr. Kâzım M. YAZICI⁵, Dr. Tülay KANSU⁶

ÖZET

Creutzfeldt-Jakob hastalığı (CJH) harekette, bilişsel işlevlerde ve ruhsal durumda bozulma gibi farklı belirtilerle ortaya çıkan bir prion hastalığıdır. Hastalığın klinik görünümündeki değişkenlik tanı konmasını güçleştirebilmektedir. Belirtilerin fark edilmesi için ayrıntılı nörolojik, bilişsel ve ruhsal muayene gereklidir. Bu yazıda, başlangıçta depresyon tanısıyla izlenen, ancak daha sonra CJH tanısı konan altmış iki yaşında bir erkek hasta sunulmaktadır. Hastanın bir yıl önce isteksizlik, içe kapanma, az konuşma, huzursuzluk yakınmaları başlamış, depresyon tanısı ile paroksetin 20 mg/gün önerilmiştir. İzlem sırasında ataksi, rijidite gibi nörolojik belirtiler ortaya çıkmış ve hızlı ilerleyen demans ve akinetik mutizm gelişmiştir. Elektroensefalografi (EEG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) incelemelerinde ilk başta özgül olmayan bulgular mevcutken, zamanla tipik bulguların görülmesi ve beyin omurilik sıvısı incelemesinde (BOS) 14-3-3 proteininin pozitif olması ile hastaya CJH tanısı konmuştur. Bu tartışmanın amacı CJH'nin ilk dönemlerde farklı psikiyatrik belirtilerle karşımıza çıkabileceğini vurgulamaktır. Özellikle psikiyatrik belirtilere fokal nörolojik belirtilerin eşlik ettiği olgularda ayırıcı tanıda CJH'nin düşünülmesi gereklidir. Bu hastaların nörolojik muayene, EEG ve beyin görüntüleme tetkiklerinin tekrarlanması tanı konmasında yardımcı olmaktadır.

Anahtar Sözcükler: Creutzfeldt-Jakob Hastalığı, belirtiler, depresyon, ayırıcı tanı

SUMMARY: Creutzfeldt-Jakob Disease: A Case That Initiated With Psychiatric Symptoms

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a rapidly progressive prion disease that causes deficits involving movement, cognition, and mental status. The clinical heterogeneity of the disease can make diagnosis difficult. Thorough neurologic, cognitive, and psychiatric examinations are necessary for observing its clinical features. In this case report we describe a 62-year-old male patient who was initially followed with a diagnosis of depression and later was diagnosed with CJD. The patient had a one-year history of anhedonia, loss of interest, social withdrawal, anxiety and decrease in speech and was given paroxetine 20 mg/day with a diagnosis of depression. During follow up, neurological symptoms including ataxia and rigidity became evident and dementia and akinetic mutism developed in a rapidly progressive course. Although electroencephalography (EEG) and magnetic resonance imaging (MRI) revealed nonspecific findings initially, typical findings for CJD were seen during the follow up. The positive 14-3-3 protein in CSF supported the diagnosis. The aim of this report is to emphasize the fact that CJD may present with different psychiatric symptoms and can be initially misdiagnosed. CJD should be considered in the differential diagnosis of patients who have focal neurological signs in addition to psychiatric symptoms. Repeated neurological examinations, EEG and cranial MRI may help in the diagnosis of these patients.

Key Words: Creutzfeldt-Jakob Syndrome, symptoms, depression, differential diagnosis

¹Uzm., ⁴Araştırma Gör., ⁶Prof., Nöroloji AD., ²Yrd. Doç., ³Doç., ⁵Prof., Psikiyatri AD., Hacettepe Ü Tıp Fak., Ankara.

GİRİŞ

Creutzfeldt-Jakob hastalığı insan prion hastalıklarının en sık görülen türüdür. Bu hastalık prion adı verilen enfeksiyöz maddenin aktarımı, kusurlu prion proteinin genetik geçişi ya da bilinmeyen mekanizmalar sonucunda sporadik olarak ortaya çıkabilmektedir (Hope 2000).

Yıllık görülme sıklığı milyonda bir olarak bildirilmiştir. Klinik olarak hastalık orta ve ileri yaşta, nadir olarak da erken erişkinlik döneminde hızlı ilerleyen demans tablosuyla ortaya çıkar. Demans dışında en sık piramidal, ekstrapiramidal, serebellar bulgular ve myoklonus görülür. Hastalık 2-7 ay içinde hızla ilerler ve belirtilerin başlamasından sonra bir yıl içinde ölümle sonuçlanır. Laboratuvar incelemelerinden EEG’de başlangıçta özgül olmayan bulgular, hastalığın orta ve ileri dönemlerinde ise tipik olarak 0.5-2 saniyede bir oluşan periyodik keskin dalga deşarjları görülür. Hastalığın klasik üç bulgusu olan ilerleyici demans, myoklonik sıçramalar ve EEG değişikliklerinin hastaların % 25’inde görülmemesi tanı koyulmasını güçleştirmektedir (Brown ve ark. 1986). Creutzfeldt-Jakob hastalığının tanısı için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından belirlenen bazı ölçütler Tablo 1’de sunulmuştur (WHO 1996).

Creutzfeldt Jakob Hastalığının sporadik, ailesel geçişli ve enfekte et ürünlerinden bulaştığı düşünülen varyant formları olmak üzere üç alt tipi tanımlanmıştır. Etiolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte prion protein geninde oluşan bir mutasyonun proteaza dirençli prion proteinini oluşumuna yol açtığı ve bunun yaygın sinir hasarı ile sonuçlanan olaylar zincirini başlattığı ileri sürülmüştür (Solvason ve ark. 2002). Manyetik Rezonans Görüntüleme tetkiklerinde, T2A ağırlıklı görüntülerde sporadik CJ hastalarında (sCJ) kaudat çekirdek ve putamende, varyant CJ hastalarında ise pulvinar bölgede sinyal artışı görülmektedir (Kulczycki ve Lojkowska 2003). Sporadik CJH’da hastaların % 21’inde normal MRG bulguları bildirilmiştir (Finkenstaedt ve ark. 1999). Beyin omurilik sıvısında saptanan 14-3-3 proteini ise CJH’ye % 94 duyarlı, % 84 özgül olup sCJ hastalarında kesin tanıya işaret ederken, varyant hastalarda daha az sıklıkta görülmektedir (Green 2002).

Creutzfeldt-Jakob hastalığının ilk dönemlerinde hastaların yaklaşık üçte birinde yorgunluk, is-

TABLO 1. Dünya Sağlık Örgütü’ne göre Creutzfeldt Jakob Hastalığı Tanı Kriterleri.

Kesin CJH

Nöropatoloji

CJH olması muhtemel

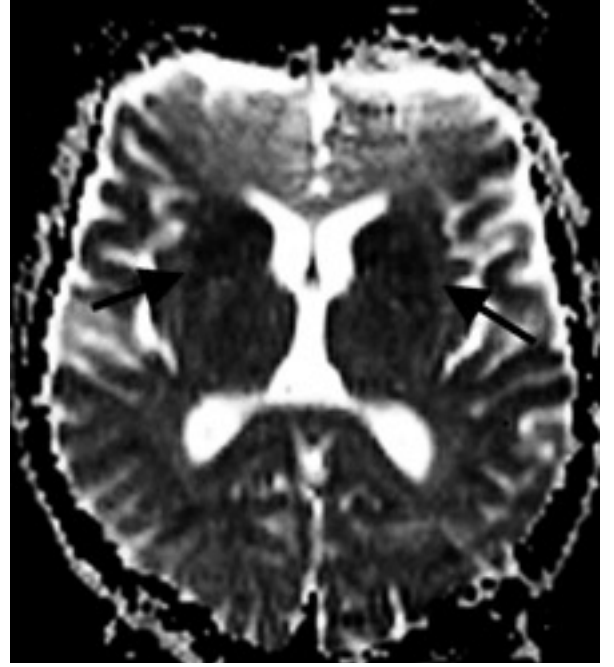
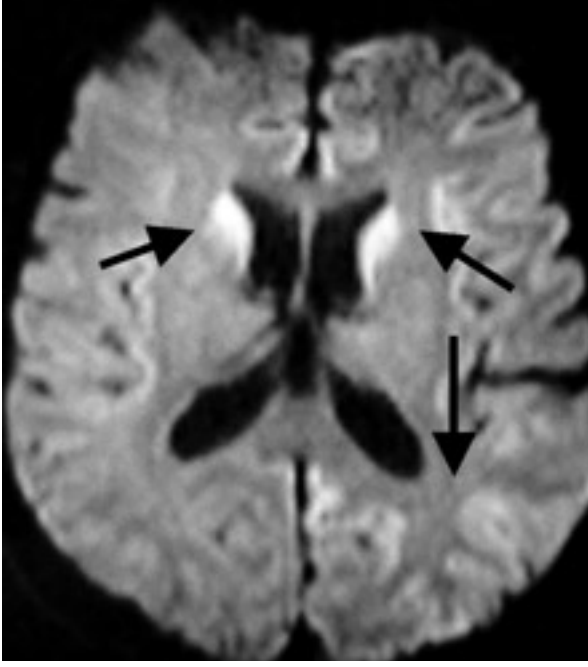
- (1) İlerleyici demans
- (2) Tipik EEG (1Hz frekansında yaygın trifazik periodik kompleksler)
- (3) Aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı
Miyoklonus
Görme bozukluğu ya da serebellar bozukluk
Piramidal/ekstrapiramidal bozukluklar
Akinetik mutizm

CJH olması mümkün

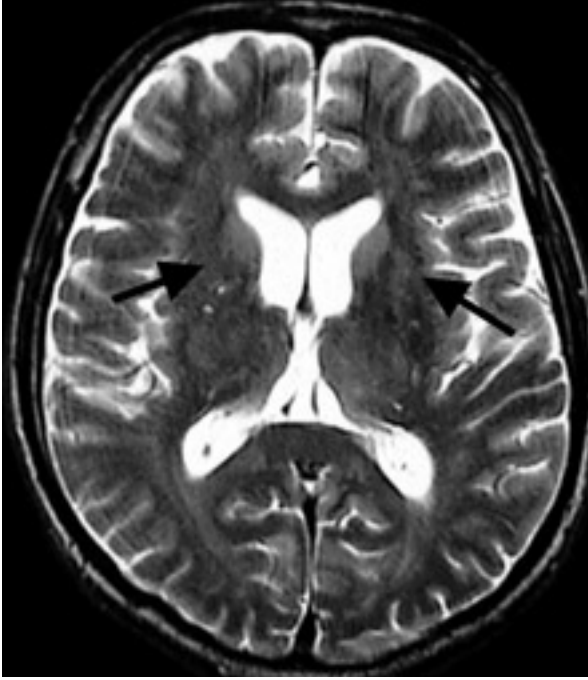
- (1) Yukarda yer alan klinik kriterler
- (2) Tipik EEG bulgularının olmaması
- (3) 2 yıldan daha az süre olması

teksizlik, içe kapanma, uyku ve iştah bozukluğu gibi depresyon belirtileri ve kişilik değişiklikleri görülür (Johnson ve Gibbs 1998). Bir çalışmada CJ hastalarının yaklaşık % 10’unun hastalığın ilk dönemlerinde psikiyatri kliniklerine yatırıldıkları bildirilmiştir (Will ve Matthews 1984). Bu hastalığa eşlik eden psikiyatrik belirtiler hastaların başlangıçta ‘fonksiyonel psikoz’ (Keshavan ve ark. 1987), ‘depresif psödodemans’ (Azorin ve ark. 1993), ‘histeri’ (Stevens ve Lament 1979) ve ‘konversiyon bozukluğu’ (Solvason ve ark. 2002) gibi tanılar almalarına yol açmaktadır. Zeidler ve arkadaşlarının vaka dizisinde, varyant form CJH tanısı konan 14 hastanın tamamında ilk dönemde psikiyatrik belirtiler olduğu, 9 hastada bu belirtilerin başvuru yakınması olduğu bildirilmiştir. Bu hastalarda nörolojik belirtiler henüz ortaya çıkmamışken, bulantı, huzursuzluk, uykusuzluk, apati, çökkünlük, saldırganlık, paranoid sanrılar, içe çekilme gibi belirtiler görülmüş, 13’üne depresyon tanısı konmuştur (Zeidler ve ark. 1997). Dervaux ve arkadaşlarının (2001) bildirdiği bir vakada ise başlangıç belirtilerinin tipik depresyon belirtileri olduğu, majör depresyondan en önemli farkın ise duygulanımda oynaklık olduğu bildirilmiştir. Psikiyatrik belirtiler varyant tip CJH’de daha sıklıkla bildirilmekle birlikte sCJ hastalarının dörtte birinde de özgül olmayan, uykusuzluk, iştahsızlık, durgunluk gibi belirtiler görülebilmektedir (Solvason ve ark. 2002).

Creutzfeldt-Jakob hastalığı ile ilgili bilgilerimizin çoğu hastalığın nadir görülmesi, hızlı seyri ve tanı konmasındaki güçlükler nedeniyle olgu bildirimlerine dayanmaktadır. Bu yazıda geç yaşta başlayan ve başlangıç döneminde depresyon



Resim 1. Difüzyon ağırlıklı kesitlerde bilateral kaudat nükleus ve putamende simetrik difüzyon kısıtlanması.



Resim 2. T2 A incelemelerinde bilateral kaudat nükleus ve putamende ve sol serebral kortekste asimetrik sinyal artışı.

tanısı konan bir CJH olgusu tartışılmıştır. Bu tartışmanın amacı CJH'nin ilk dönemlerde farklı psikiyatrik belirtiler ve ön tanılar ile karşımıza çıkabileceğini vurgulamaktır. Özellikle psikiyatrik belirtilere fokal nörolojik belirtilerin eşlik ettiği olgularda ayırıcı tanıda CJH düşünülmelidir.

OLGU SUNUMU

Altmış iki yaşında, erkek, evli, 4 çocuklu, emekli öğretmen olan hastanın bir yıl önce isteksizlik, iye kapanma, az konuşma, huzursuzluk yakınmaları başlamış. İkinci evliliğini yapan hastanın bu dönemde evlilik sorunları olmuş. Keyifsiz ve üzüntülü ruh hali dikkat çekmiş, çevresine karşı ilgisi azalmış, evden çıkmaz olmuş. Birkaç kez evlerinin yakınındaki boş bir arsada tek başına dolaşırken görülmüş. Bu belirtilerin başlamasından birkaç ay sonra hastanın sağ elinde, parmaklarında ve sağ kolunda arkaya ve dışa doğru bükülme biçiminde hareketlerin başladığı ve hastanın sağ elini kullanamadığı gözlemlenmiş. Zaman zaman belirtilerin gerilediği, kollarını daha rahat kullanabildiği bildirildi. Hasta bu dönemde cinler tarafından çarpıldığını söylüyordu.

Hasta, sağ kolundaki kasılmaların artması ve konuşmasının belirgin olarak yavaşlaması nedeniyle Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri ve Nöroloji kliniklerinde yatırılarak incelenmiş. Ruhsal durum muayenesinde hastanın amaca uygun konuştuğu, düşünce içeriğinde yaşamındaki zorlu olaylara ilişkin aşırı uğraşların olduğu saptanmış. Nörolojik muayenesinde derin tendon reflekslerinin iki taraflı canlı olması ve sağ kolunda zaman zaman oluşan distonik durum alış dışında patolojik bulgu saptanmamış. Tam kan incelemesi, böbrek ve karaciğer fonksiyon testle-

ri, sedimantasyon değerleri normal bulunmuş. EEG incelemesinde sol hemisferde zemin ritminde düzensizlik ve teta dalgalarının varlığı dikkat çekmiş. Beyin MRG incelemesinde ise sol periventriküler beyaz cevherde birkaç adet özgül olmadığı belirtilen hiperintens lezyonlar görülmüş. Depresyon tanısı ile paroksetin 20 mg/gün başlanan hasta taburcu edilmesinden sonra birkaç gün gereksinimlerini kendi başına karşılamış, yakınlarıyla seyrek olarak konuşmuş. Daha sonra konuşmamaya, sorulara ancak birkaç tekrardan sonra basit cümlelerle yanıt vermeye başlamış. Hareketleri yavaşlamış, yürürken arkaya, sola, sağa doğru sallanmaya başlamış. Bu dönemde sol elinde de kıvrılma hareketleri ortaya çıkmış.

Hasta bu bulgularla Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğine başvurdu. Hasta konuşmadığı için öykü oğlundan alındı. Oğlu hastanın belirtilerinin stres ve ruhsal sıkıntılarla ilişkili olabileceğini, hastanın hareketlerini istemli olarak kontrol edebildiğini belirtti. Yapılan nörolojik muayenesinde bilincinin açık olduğu, yönelim muayenesinde mevsimi bilebildiği, sorulara genellikle tek kelimelik yanıtlar verdiği, alt kranial sinir muayenesinin normal olduğu, derin tendon reflekslerinin sağda canlı, sağ kolun dirsekten kıvrılmış ve sağ el arkaya, dışa doğru bükülmüş durumda, her iki üst ekstremitede şiddetli değişken tremor, bradimimi, bradikinezi, sağ üst ekstremitede daha belirgin olan tüm ekstremitelerde rijidite olduğu gözlemlendi. Hasta bu bulgularla tanı değerlendirilmesi için servise yatırıldı.

Klinik İzlem

Hastayla sözlü iletişim kurulamadı, ancak göz teması ve anlaşılması zor seslerle iletişim çabasında olduğu izlendi. Zaman zaman yersiz güldüğü dikkat çekti. İdrar ve gaita enkontinansı mevcuttu. İleri derecede ataksisi nedeniyle ancak yardımıyla yürüyebiliyordu. Yapılan EEG incelemesinde, solda belirgin kısa aralıklı jeneralize periyodik deşarjların olduğu, periyodik deşarjların diazepam enjeksiyonundan etkilenmediği ve Creutzfeldt Jakob hastalığı ile uyumlu olabileceği saptandı. Beyin MRG'sinde her iki taraflı kaudat çekirdek ve putamende simetrik, sol serebral kortekste asimetrik T2A sinyal artışı, difüzyon ağırlıklı görüntülerde difüzyon azalması saptandı (Şekil 1, 2). Hasta, CJH ön tanısıyla nöroloji kliniğine devredildi.

Nöroloji kliniğinde yapılan rutin tetkiklerin-

de hafif lipoprotein a yüksekliği dışında patolojik bulguya rastlanmadı. Beyin omurilik sıvısı incelemesinde nöron spesifik enolaz (NSE) değerinin 38 (üst sınır: 12.5), 14-3-3 protein değerinin pozitif bulunmasıyla CJH tanısı desteklendi. Diğer BOS bulguları normal bulundu.

Hasta nöroloji kliniğinde 1 ay boyunca destekleyici tedavi ile izlendi. Ağızdan gıda alamaması nedeni ile hastaya gastrostomi açıldı. Creutzfeldt Jakob Hastalığı tanısı nedeniyle enfeksiyon hastalıklarına da danışılan hastada enfeksiyon hastalıklarının CJH yönünden ek önerisi olmadı. İzlem sırasında rijiditesinde hafif artış dışında belirtilerinde belirgin değişiklik olmadı. Hastanın taburcu edilmesinden 4 ay sonra kardiyopulmoner yetmezlik nedeni ile kaybedildiği öğrenildi.

TARTIŞMA

Creutzfeldt-Jakob hastalığı hızlı ve ilerleyici demans ile kendini gösteren bir hastalıktır. Bu hastalığın ayırıcı tanısında Alzheimer Hastalığı, Lewy cisimcikli demans, vasküler demans, progresif serebellar ataksiler, merkezi sinir sistemini tutan viral enfeksiyonlar yer alır. Hastamızda demans sürecinin hızlı olması ve fokal nörolojik bulguların eşlik etmesi nedeniyle Alzheimer ve Lewy cisimcikli demans düşünülmemiştir. Vasküler demans sürecinde rol oynayan risk faktörlerinin ve vasküler demans için tipik beyin MRG bulgularının olmaması vasküler demans tanısından uzaklaştırmıştır. Beyin omurilik sıvı incelemesi, EEG ve beyin MRG bulguları ile merkezi sinir sisteminin viral enfeksiyonları, eşlik eden piramidal, ekstrapiramidal bulgular ve demans varlığı nedeniyle progresif serebellar ataksi tanıları dışlanmıştır.

Hızlı ilerleyen demans ve fokal nörolojik bulguların varlığında CJH düşünülmeli, EEG, beyin MRG ve BOS'da protein incelemesi mutlaka yapılmalıdır. İlerleyici demans, piramidal, ekstrapiramidal ve serebellar bulgular, akinetik mutizm ve tipik EEG bulguları olan bu hasta, doku tanısı olmadığı için DSÖ ölçütlerine göre 'CJH olması muhtemel' olarak kabul edilmiştir. Beyin MRG'sinde kaudat çekirdek ve putamende iki taraflı simetrik, serebral kortekste solda T2A sinyal artışı, difüzyon ağırlıklı görüntülerde difüzyon azalması saptanması, BOS'ta 14-3-3 değerinin pozitif bulunmasıyla tanı desteklenmiştir. Hastaya, aile öyküsünün olmaması, varyant CJH için

risk faktörlerinin bulunmaması, klinik seyir özellikleri, MRG bulguları ve 14-3-3 yüksekliği nedeniyle sporadik CJH tanısı konmuştur.

Creutzfeldt Jakob Hastalığı nöropsikiyatrik belirtilerle başlayabilmektedir. Depresyon ve kişilik özelliklerinde değişme gibi psikiyatrik belirtilerin vakaların üçte birinde erken dönemde tespit edildiği (Brown ve ark. 1986, Demaerel ve ark. 1999), vakaların % 10'unda ise ilk başvuruların psikiyatrik belirtilerle olduğu gösterilmiştir (Will ve Matthews 1984).

Psikiyatrik belirtiler sıklıkla varyant tip CJ hastalarında bildirilmiştir (Dervaux ve Laine 2003). Bu olgu psikiyatrik belirtilerle başlayan sporadik bir CJH olması bakımından ilginçtir. Literatürde bildirilen, özellikle depresyon belirtileri ile başlayan vakalarda apati, duygulanımda oynaklık, davranış değişiklikleri, iştahsızlık ve uykusuzluğun tabloya hakim olduğu dikkati çekmektedir. Bu vakalarda ortak özellik, klinisyenlerin psikiyatrik belirtilerin ortaya çıktığı dönemde, olası bir nörolojik hastalıktan şüphelenmeleri, ayrıntılı nörolojik değerlendirmelere gereksinim duymuş olmalarıdır. Ancak nörolojik muayenede

ve ileri tetkiklerde normal veya özgül olmayan bulgular saptanması nedeniyle hastalar psikiyatrik belirtilerine yönelik tedavi ile takip edilmişlerdir. Bu vakalarda hastalığın tanısının konması nörolojik belirtilerin belirginleşmesi, tetkiklerin tekrarlanması ile olabilmektedir (Dervaux ve ark. 2001, Solvason ve ark. 2002).

Hastamıza ilk olarak durgunluk, içe kapanma, huzursuzluk ve davranış değişiklikleri gibi şikayetlerin ön planda olması nedeniyle depresyon tanısı konmuş, antidepresan tedavi önerilmiştir. İlerleyen dönemlerde belirtilerinin ağırlaşması, nörolojik belirtilerin artması ile daha ayrıntılı olarak araştırılmış ve sporadik CJH tanısı konmuştur. Kişilik değişiklikleri ve psikiyatrik belirtileri olan, izlem sırasında nörolojik belirtilerin eklendiği, hızlı ilerleyen demans bulgularının saptandığı hastalarda CJH ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bu hastaların değerlendirilmesinde EEG ve beyin görüntüleme tetkikleri gereklidir. Başlangıçta normal bulgular veya özgül olmayan değişiklikler saptanabildiğinden tetkiklerin tekrarlanması ilerleyici olan bu hastalığın tanınmasında önemlidir.

KAYNAKLAR

Azorin JM, Donnet A, Dassa D ve ark. (1993) Creutzfeldt-Jacob disease misdiagnosed as depressive pseudo dementia. *Comp Psych*, 34:42-44.

Brown P, Cathala F, Castaigne P ve ark. (1986) Creutzfeldt-Jacob disease: clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. *Ann Neurol*, 20: 597-602.

Demaerel P, Heiner L, Rovverecht W ve ark. (1999) Diffusion-weighted MRI in sporadic Creutzfeldt-Jacob disease. *Neurology*, 52: 205-208.

Dervaux A, Vicart S, Lopes F ve ark. (2001) Psychiatric manifestations of a new variant of Creutzfeldt-Jacob disease. *Apropos of a case. Encephale*, 27:194-197.

Dervaux A, Laine H (2003) The psychiatric forms of Creutzfeldt-Jacob disease. *Presse Med*, 32:1466-1468.

Green AJ (2002) Use of 14-3-3 in the diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease. *Biochem Soc Trans*, 30:382-386.

Finkenstaedt M, Szudra A, Zerr I ve ark. (1996) MR imaging of Creutzfeldt Jacob disease. *Radiology*, 199: 793-798.

Hope J (2000) Prions and neurodegenerative diseases. *Current opinion in genetics and development*, 10:568-574.

Johnson RT, Gibbs CJ (1998) Creutzfeldt-Jacob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *NEJM*, 31: 1994-2004.

Keshavan MS, Lishman WA, Haghes JT (1987) Psychiatric presentation of Creutzfeldt-Jacob disease. A case report. *Br J Psychiatry*, 151: 260-263.

Kulczycki J, Lojkowska W (2003) The clinical and laboratory diagnosis of sCJD and vCJD. *Neurol Neurochir Pol*, 37:7-14.

Solvason HB, Harris B, Zeifert P ve ark. (2002) Psychological versus biological clinical interpretation: a patient with prion disease. *Am J Psychiatry*, 159: 528-537.

Stevens EM, Lament R (1979) Psychiatric presentation of Creutzfeldt-Jacob disease. *J Clin Psych*, 40: 445-446.

World Health Organisation (1996) Report of WHO consultation on clinical and neuropathological characteristics of the new variant of CJD and other human and transmissible spongiform encephalopathies, Geneva.

Will RG, Matthews WB (1984) A retrospective study of Creutzfeldt-Jacob disease in England and Wales 1970-1979. I: Clinical features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 47:134-140.

Zeidler M, Johnstone EC, Bamber RWK ve ark. (1997) New variant Creutzfeldt-Jacob disease: psychiatric features. *Lancet*, 27: 908-910.