



Creutzfeldt-Jakob Hastalığı ve Psikiyatrik Belirtiler Creutzfeldt-Jakob Disease and Psychiatric Symptoms

Soner Çakmak¹, Ahmet Turan Evlice², Lut Tamam¹

¹ Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, Adana, Turkey

² Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Adana, Turkey

ABSTRACT

Creutzfeldt-Jakob disease is a rapidly progressive, degenerative slow virus infection disease of central nervous system. Based on etiologic origins, four different Creutzfeldt-Jakob disease subtypes have been identified: sporadic, genetic, iatrogenic and variant. The clinical course generally begin with apathy, irritability, behavioral changes, speech problems, memory deterioration, rapidly progresses and concludes with death over a period of 3-12 months. Symptoms are observed secondary to brain cortex, cerebellum, corticospinal tracts, spinal anterior horn cells and basal ganglia damage. Unusual (%5-10) cases can survive up to 2 years. The initial symptoms of disease can be sudden which results in adjustment problems leading patients to seek psychiatric help. Patients could receive different diagnosis such as psychosis, depression with psychotic features, and treatments at this stages. Early diagnosis is crucial because of management of the disease and treatment approaches. In this article diagnosis and clinical features of Creutzfeldt-Jakob Disease and related psychiatric symptoms have been briefly reviewed.

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, differential diagnosis, psychotic disorder.

ÖZET

Creutzfeldt-Jakob hastalığı, yavaş virüs enfeksiyonları arasında yer alan, başlangıç semptomları arasında psikoz ve depresyonun görülebildiği hızlı ilerleyen dejeneratif bir beyin hastalığıdır. Hastalığın etiyolojik orjinine bağlı olarak sporadik, genetik, iatrojenik ve varyant alt türleri saptanmıştır. Çoğunlukla klinik seyir, apati, iritabilite, davranış değişiklikleri, konuşma bozuklukları, bellek bozuklukları ile başlamakta, 3-12 aylık bir süre içerisinde hızla ilerleyerek, yüksek kortikal



merkezlerin, serebellumun, kortikosipinal yolların, medulla önboynuz hücrelerinin, bazal ganglionların tutulumu ve bu tutulumlara ikincil gelişen semptomlarla birlikte ölümlerle sonuçlanmaktadır. %5-10 hastanın 2 yıl veya daha uzun yaşadığı olgular da vardır. Başlangıç belirtilerinin ani olması, uyum sorunları ortaya çıkarması hastaların ilk olarak psikiyatrik yardıma başvurmaları, psikotik bozukluk ve psikotik özellikli depresyon gibi değişik psikiyatrik tanımlarla tedavi almalarına neden olmaktadır. Bu hastalıkta erken tanı konulması, hastalığın kontrolü, tedavisinin planlanması ve sosyal önlemlerin alınması açısından önemlidir. Bu yazıda Creutzfeldt-Jakob Hastalığının tanı ve klinik özellikleri ile birlikte görülebilen psikiyatrik belirtiler kısaca gözden geçirilmiştir.

Anahtar sözcükler: Creutzfeldt-Jakob hastalığı, ayırıcı tanı, psikotik bozukluk.

Giriş

Creutzfeldt-Jakob Hastalığı(CJH), yavaş virüs enfeksiyonları olarak bilinen hastalıklar grubunda yer almaktadır. İnsanlarda en sık görülen prion hastalığıdır. İnsidansı milyonda bir olarak bildirilmektedir¹. Başlangıç yaşı ortalama 60 yaş olmakla birlikte CJH genellikle 45-75 yaş arasında başlamaktadır. Bu hastalık için 3 tipik bulgu: demans, myoklonik kasılmalar ve Elektroensefalografi (EEG) değişiklikleridir. Bu bulgular tüm hastaların %25'inde görülmemekte ve tanı açısından zorluklara neden olmaktadır². Bu grupta bilinen diğer hastalıklar; ilerleyici multifokal lökoensefalopati, kuru, tropikal spastik paraparezidir.

CJH başlangıç belirtilerinin apati, irritabilite ve demans, sosyal geri çekilme ile diğer yavaş virüs enfeksiyonlarından ayrılmaktadır. Bazı hastalar çabuk yorulmadan, aşırı uykudan ya da uyuyamamaktan yakınırlar. Yönelim bozukluğu ilerleyerek en önemli entelektüel defekt olarak kendini gösterebilir³. Bu belirtilerin varlığı bu hastalıkta, hastalığın başlangıç aşamasında psikotik bir süreç olarak değerlendirilmesini, psikotik bozukluk, psikotik özellikli depresyon gibi psikiyatrik tanımlar koyulmasını ve bu yönde tedaviye başlanmasını olası hale getirmektedir³.

Bu hastalarda yüksek kortikal merkezlerin bozuklukları; afazi, apraksi, disgrafi, disleksi, sağ sol tarafların karıştırılması, agnozi daha ileri aşamalarda ortaya çıkmaktadır. Duyusal bir uyarıya başlayan myoklonus genellikle hastalığın ilk 6 ayında görülmektedir⁴. Ayrıca ilerleyen dönemlerde serebellar bozukluklar, kortiko-spinal yol tutulumuna bağlı klonus, hiperrefleksi ve ekstansor plantar refleksler ortaya çıkabilmektedir⁵. Bazı olgularda medulla spinalis önboynuz hücrelerinin tutulumu belirgindir. Bu hastalarda kas atrofisi ve fasikülasyonlar vardır. Bazal ganglionların tutulmasıyla hipokinezi, distonik postür, dişli çark rijiditesi, tremor,

kore atetoid hareketler görülebilir. Sıklıkla diplopi, görme alanı bozuklukları, bulanık görme gibi görme bozuklukları gözlenirken, nadiren kranial sinir felçleri gözlenebilir. Bunlar arasında diplopi, görme alanı bozuklukları, bulanık görme sayılabilir veya gördüğünü tanımama şeklinde ortaya çıkabilir^{4,5}.



Resim.1. CJH'da Sıklıkla Gözlenen Tipik Periyodik Diken Dalga Kompleksleri⁹

Hastalık sıklıkla 3-12 ay içinde ölümlü sonuçlar, nadiren (%5-10 hasta) iki yıl ya da daha uzun yaşayabilir³. İncelenen olgu örneklerinde CJH'nin başlangıçta genellikle psikiyatrik belirtilerle seyrettiği ve tanı yöntemlerinde kullanılan laboratuvar, görüntüleme ve nörolojik muayene bulgularının hastalığın değişik ve genellikle de ileri evrelerinde ortaya çıktığı görülmüştür⁵.

Bu yazıda psikiyatrik bulguların erken dönemde nasıl değerlendirilmesi, ileri tanı yöntemlerinde nelerden yararlanılması ve klinisyenin doğru tanıya nasıl ulaşabileceği konusunda bilgi verilmek istenmiştir. CJH ile ilgili veriler bu hastalığın tanısal değerlendirilmesinde pek çok yöntemin ve sınıflandırmanın kullanıldığını göstermiştir. Bu yöntem ve sınıflandırmalar, başlangıçta görülen psikiyatrik belirtilerde göz önünde

bulundurularak klinisyene sunulmuş ve ayırıcı tanı da psikiyatrik hastalıkların yanında bu hastalığında göz önünde bulundurulması gerektiği vurgulanmıştır.

Tanısal Yaklaşımlar

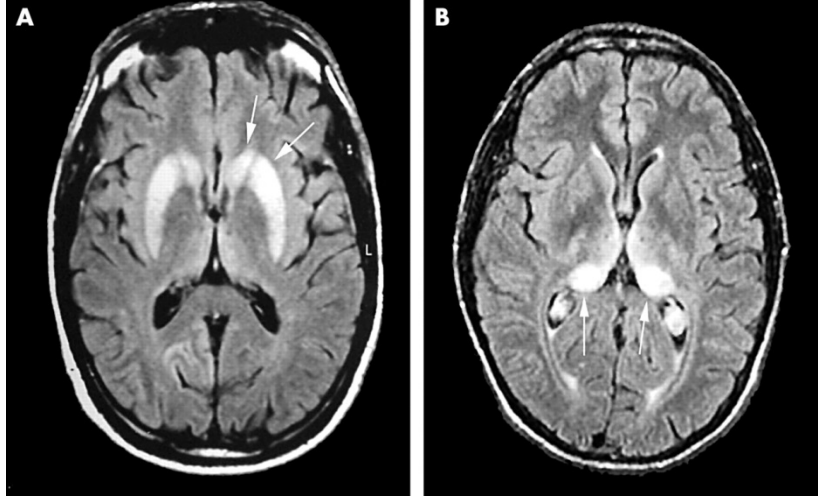
CJH tanısında en sık kullanılan laboratuvar yöntemleri elektroensefalografi (EEG), lomber ponksiyon ve manyetik rezonans görüntülemidir (MRG).

EEG'de genellikle lokal ya da jeneralize disorganizasyonlar, karakteristik diken dalga aktiviteleri yavaş dalgaların arasında görülür⁶. Bazı olgularda aşırı baskılanmış düşük voltajlar gözlenebilir. Hastalığın erken evresinde EEG'de fokal yavaş dalgalar gözlenirken, ilerleyen dönemde periodik diken-dalga kompleksleri (1-2 Hz periodik diken-dalgalar, epileptiform deşarjlar veya trifazik dalgalar) fokal veya diffüz olarak gözlenebilir (Resim 1). Bu nedenle hastalığın tanısını koyarken seri EEG incelemelerine ihtiyaç vardır. CJH tanısı için EEG %50-66 oranında duyarlılık ve %74-91 oranında özgüllük sergiler⁷. Benzer EEG değişiklikleri hepatik ensefalopati, Hashimoto ensefalopatisi ve Alzheimer hastalığı gibi ileri evre nörodejeneratif hastalıklarda gözlenebilir⁶⁻⁸.

EEG'ye ek olarak CJH tanısında beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi de kullanılmaktadır, BOS'ta 14-3-3 proteinin varlığı tanıya yardımcıdır. BOS'ta 14-3-3 proteini nöronal hasarı göstermekle birlikte CJH hastalığı için özgül değildir. Literatürde 14-3-3 proteinin duyarlılığı ile ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar çok geniş bir aralıkta veriler sunmuştur. BU oranlar %47-%100 arasında değişebilmektedir¹⁰⁻¹³. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 14-3-3 proteinin CJH için %48 oranında duyarlı, %66 oranında özgül olduğu gösterilmiştir¹⁰. BOS'ta infeksiyöz ajan saptanabilir veya saptanmayabilir.

Beyin tomografisi (BT) incelemesinde serebral ve serebellar atrofi olabileceği gibi genelde sıklıkla normal sınırlardadır. MRG'de subkortikal beyaz madde değişikliği olmadan kortikal atrofi gözlenir. MRG çoğu zaman CJH tanısı için en yararlı noninvazif yöntemdir. Nöronların hızlı ölümüne bağlı olarak çoğu CJH olgusunda MRG'de simetrik ya da asimetric serebral korteks, bazal ganglion (kaudat-putamen) ve talamusta hiperintensite gözlenir¹⁴⁻¹⁷(Resim.2). CJH tanısı için diffüzyon ve FLAIR MRG %92 oranında duyarlılık ve %95 oranında özgüllük gösterir. Ancak hastalığın erken evresinde tipik MRG bulguları gözlenemeyebilir ya da artefaktlar yanlış yorumlanabilir. CJH için tipik MRG bulgularının sağlıklı kontrol grubunda da %17 oranında görülebileceği bildirilmiştir¹⁴.

CJH'da ani, hızlı gelişen demansla birlikte myoklonik kasılmalar görülür. CJH daha çok orta yaşta gözlenir ve özgül bir test bulgusu yoktur. Kesin tanı beyinde astrositik proliferasyon ve tipik spongioform vakuoler değişikliklerin bulunmasıyla konur, amiloid protein plakları hastalıklı beyin dokusunda sık görülür³.



Resim.2: CJH'da Manyetik Rezonans Görüntüleme⁹

A.Sporadik CJH'da axial FLAIR görüntülemeye kaudat başı ve anterior putamende simetrik hipereintensite

B. Varyant CJH'da axial FLAIR görüntülemeye talamusun pulvinar ve dorsomedial nukleusunda hiperintensite

Epidemioloji, Sınıflandırma ve Tanısal Süreç

İnsan prion hastalıkları etiyolojik açıdan sporadik, kalıtsal, edinsel veya varyant tipte olabilir (Tablo 1). Olguların %85-95'i sporadik (aile öyküsünün olmaması ya da herhangi bir enfeksiyon kaynağının tespit edilememesi) ve %5 kadarı ise aileseldir¹⁸.

Sporadik Creutzfeldt-Jacob (sCJH) hastalığının dünya çapındaki yıllık insidansı 1-2/milyondur. Bu vakalar tüm dünyadaki CJH vakalarının %85'ini oluşturmaktadır²⁰. Hastalığın başlangıç yaşı genellikle 55-75 yaş arasındadır ve her iki cinsten eşit oranda görülür. Bazı genç (20 yaş altı) ve yaşlı (90 yaş üzeri) olgular da bildirilmiştir²⁰. Klinik belirtiler hızlı ilerleyen demans, serebellar disfonksiyon, görme, konuşma ve yürüme bozukluklarıdır. Demans, spontan veya indüklenen myoklonus önemli bir belirtidir (Tablo 2). Hastalık seyri sırasında tremor, spastisite, rijidite,

ajitasyon, konfüzyon, depresyon, davranış değişiklikleri piramidal ve ekstrapiramidal disfonksiyon belirtileri de görülebilir. Hastalığın seyri, hastaların dış uyaranlara yanıt vermemesine (akinetik mutizm) kadar gidebilir^{4,5}.

Tablo-1 Tanımlanan CJH formları¹⁹

CJH Türü	Etiyoloji
Sporadik	Spontan prion protein transformasyonu veya somatik gen mutasyonu
Varyant	Spongiform ensefalopatili hayvanlara ait et ürünleri tüketimi
Genetik	Otozomal dominant geçiş
Edinsel	İnsandan insana prion geçişi (iatrojenik veya yeme davranışı ile)

Klinik, biyolojik, elektrofizyolojik ve nöropatolojik bulgularla sCJH tanısı mümkün, olası veya kesin olarak sınıflandırılabilir. Olası vakalarda hızlı ilerleyen demans'a myoklonus, serebellar, piramidal, ekstrapiramidal belirtiler, akinetik mutizm ve en az 2 yıllık hastalık seyri koşullarından en az ikisinin eşlik etmesi şartı aranır. Olası vakalarda BOS 14-3-3 proteininin artmış düzeyleri, karakteristik periyodik EEG değişiklikleri bulunur⁵. CJH hastalarında BOS incelemeleri 14.3.3 açısından pozitif olabilir. Çeşitli çalışmalar BOS'ta 14.3.3'ün tespit edilmesi sporadik tip için olası tanı olduğunu göstermiştir, ancak varyant tipte daha az sıklıkla tespit edilmektedir²¹. Bununla birlikte sporadik olgularda BOS incelemelerinde nöron-spesifik enolaz (NSE), S-100 protein ve tau protein de yüksek miktarlarda bulunmuştur²². NSE göreceli olarak nöron ölümünü gösteren özgül bir belirteçtir. CJH'da 30ng/ml düzeyleri üstü özgül kabul edilmektedir²³.

Beyinde spongiform değişiklik ya da prion protein (PrP) reaktifliğinin tespiti kesin vaka olarak değerlendirilir. Ayırıcı tanıda sCJH belirtileri ile benzerlik gösteren Alzheimer hastalığı, diffüz lewy cismi hastalığı veya frontal demans, paraneoplastik sendrom, tümör ya da inme gibi hastalıklar, toksik, beslenme, metabolizma ve enfeksiyon ile ilgili nedenler düşünülmelidir^{5,25}.

Ailesel/genetik CJH (gCJH)'da prion protein geni (PRNP)'nde görülen mutasyonların çoğunda klinik belirtiler sCJH olanlar ile örtüşmesine rağmen²⁶, T183A-129m haplotip taşıyan gCJH olgularında klinik fenotipin biraz farklı olduğu ve bu türde frontotemporal belirtilerin hızlı ilerleyen demansı izlediği, kişilik değişiklikleri, davranış bozuklukları ve genellikle Parkinson belirtileri eşlik ettiği bildirilmiştir²⁷.

İatrojenik CJH (iCJH) kirlenmiş kadavra hipofiz kaynaklı insan büyüme hormonunun (hGH) intramusküler enjeksiyonları ile bağlantılı ise kliniği Kuru hastalığı olanlar ile benzerdir^{4,5,28,29}.

Buna karşın, dura mater veya nöroşirürjikal araçların kullanımına bağlı iCJD'nın klinik özellikleri sCJD olanlar ile benzerdir.

Tablo.2. Olası sCJH İçin Tanısal Ölçütler¹

DSÖ(1998)	MRI-CJH konsorsiyum(2009)
1.İlerleyici demans	1. Myoklonus, primidal/ekstrapriamidal, vizuel veya serebellar, akinetik mutizm belirtilerinden en az ikisinin varlığı
2.Myoklonus,primidal/ekstrapriamidal, vizuel veya serebellar, akinetik mutizm belirtilerinden en az ikisinin varlığı	2. a.EEG de PSWCs b.BOS da 14.3.3 tespiti(2yıldan daha kısa seyir) c.caudat ve putamende veya en az 2 kortikal bölgede(kortikal-parietal-okspital) DWI veya FLAIR ile belirlenen sinyal anormalliklerinin varlığı(en az biri olmalı)
3.Pozitif EEG	
4.ve/veya pozitif prot 14.3.3, 2 yıldan daha kısa süreli seyir	
5.rutin incelemelerde başka bir hastalık düşünülmemesi	

DWI: Diffüzyon ağırlıklı; FLAIR: Fluid attenuated inversion recovery; PSWCs: Periyodik keskin dalga kompleksleri

Varyant CJH(vCJH)'da psikiyatrik belirtilerin daha baskın olduğu ve nisbeten daha genç yaşlarda (16-39 yaşlar) ortaya çıktığı raporlanmıştır²⁹. vCJD psikiyatrik ve davranışsal semptomlar; ajitasyon, saldırganlık, depresyon, anksiyete, apati, emosyonel labilite, uykusuzluk, unutkanlık, paranoid sanrı, umursamazlık veya sosyal geri çekilme içerebilir. Bu belirtilerden iki veya daha fazlası bir arada hastaların çoğunda görülür. Bazı hastalar ağrı, parestezi ve dizestezi gibi duyu bozukluğu belirtileri gösterebilir. Nörolojik belirtiler sCJH'na göre daha geç ortaya çıkmaktadır (Tablo 3). Nörolojik semptomlar psikiyatrik semptomların başlangıcından sonra en az 6 aylık süreç içerisinde ortaya çıkar ve serebellar ataksi, kognitif bozukluk, distonik, koreiform veya miyoklonik hareket bozukluklarını içerir. İdrar inkontinansı, ilerleyici hareketsizlik ve akinetik mutizm geç başlangıçlı belirtilerdir. Ölüm genellikle araya giren enfeksiyonlar nedeniyle oluşur^{4,5}. CJH için genelleştirilmiş bulgular olan, EEG aktivitesinde yavaşlama ve BOS 14-3-3 protein düzeylerinde artış vakaların%50 sinden fazlasında görülebilir ve vCJD için tanısal olabilir^{5,30}.

Tablo.3 Sporadik ve Varyant CJH Özellikleri¹⁹

	Sporadik CJH	Varyant CJH
Başlangıç yaşı	60 yaş	30 yaş
Seyir	6 ay	14 ay
Demansiyel belirtiler	Genellikle erken	Genellikle geç
Psikiyatrik belirtiler	İlk başvuruda ?-1/3'ünde görülür	Genellikle Erken
Motor belirtiler	Genellikle erken	Genellikle geç
Duyu belirtileri	Nadir	Genellikle daha erken
EEG	PSWCs in ~2/3 vakada	Tipik belirti yok
MRI	Genellikle caudat ve putamende sinyal yoğunluğu	Genellikle post talamus sinyal yoğunlaşması (pulvinar işaret)
BOS	Genellikle prot 14.3.3 pozitifliği	Bazen pozitif prot 14.3.3

PSWCs: Periyodik keskin dalga kompleksleri

CJH ve Psikiyatrik Belirtiler

CJH nadir görülen dejeneratif bir beyin hastalığıdır. Genellikle 60 yaş civarında başlar. Bellek sorunları, davranış değişiklikleri, sanrılar, varsanılar, görme problemleri ve hızlı bir şekilde ilerleyen zayıf kas koordinasyonu ile seyreden, hastalık sıklıkla demans, koma ve ölümlerle sonlanır^{5,9}.

1-2 ay içinde hızla gelişen bellek sorunları, davranış bozuklukları, paranoid sanrılar, görsel ve işitsel varsanılar başlangıç belirtileri olabilir. CJH'da belirtilerin daha ağır ve çok daha hızlı oluşu nedeniyle nadiren Alzheimer hastalığı gibi diğer demans türleri ile karıştırılır. Alzheimer için beklenen yavaş gidişin olmaması ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulabilir³¹. Davranış bozukluklarının, sanrı ve varsanıların, apatik duygulanımın olgularda klinik görünümüne egemen oluşu psikoz, psikotik özellikli depresyon gibi tanıları düşündürmekte ve psikiyatrik yardım arayışına neden olmaktadır da Wall ve arkadaşlarının yaptığı 25 yıllık retrospektif bir çalışmada CJH seyri sırasında %42 oranında psikotik semptomlar tespit etmiş ancak bunların %1.5 kadarında bu semptomların klinik görünümüne egemen olduğu ve psikoz olarak değerlendirildiği raporlanmıştır³¹.

Psikiyatrik değerlendirme ve belirtiler ilk bakışta psikotik bir sürecin olduğu kanısını uyandırabilmektedir ancak dikkatli bir değerlendirmede hafif veya orta derecede demansiyel belirtiler gibi bilişsel sorunlar, myoklonus, derin tendon refleksi anormallikleri gibi nörolojik

bulgular, diplopi, görme alanı bozuklukları olguların saf bir psikoz olmadığı şüphesini ortaya çıkarmaktadır. Bazı olgularda başlangıçta kaygılı hal, apatik duygulanım, iritabilite, psödodemans olarak yorumlanabilen ılımlı demansiyel belirtiler depresyon olarak değerlendirilebilmektedir. Ancak bu olgularda da dikkatli bir fizik muayene organik etyolojinin dikkate alınmasını sağlayabilmektedir³¹.

Will ve arkadaşlarının 35 vCJH tanısı almış olgu ile yaptıkları bir çalışmada 34'ünün erken dönemde depresyon ve anksiyete gibi psikiyatrik belirtiler gösterdiği belirtilmekle birlikte birçok olguda psikotik belirtiler depresif belirtilerden sonra ortaya çıkmaktadır³². Anksiyete, iritabilite, özbakımda azalma, içe kapanıklık, sosyal geri çekilme, başlangıç belirtileri olmakta ancak bu belirtiler hasta ve yakınları tarafından normal olarak değerlendirildiği için bir süre sonra psikotik belirtiler ortaya çıkana dek tedavi arayışına girilmemektedir. Bu nedenle aslında çoğu olgunun öyküsü derinleştirildiğinde depresif belirtilerin başlangıç belirtileri olabileceği görülmektedir³³. Ziedler ve arkadaşlarının 14 olgu ile yaptıkları bir gözlem çalışmasında, olguların 13'ünün başlangıçta depresif belirtilere sahip olduğu bunlardan 2'sinin daha sonra görsel-işitsel varsanılar ve paranoid düşünceler geliştirdiği belirtilmiştir³³.

Dervaux ve arkadaşlarının bildirdikleri varyant tipli 36 yaşındaki bir olguda ise başlangıç belirtilerinin duygusal labilite olduğu sonrasında major depresyon belirtileri ile psikiyatri kliniğine başvurduğu, takip eden günlerde bellek sorunları, yönelim bozukluğu ile birlikte gün içerisinde dalgalanmalar gösteren geçici sanrı ve varsanıların ortaya çıktığı belirtilmiştir. EEG'de non-spesifik yavaş dalga aktivitesi gözlenmiş, sonrasında ise ataksi, myoklonus, dengesizlik gibi nörolojik belirtiler görüldüğü bildirilmiştir. Bu olguda P 14.3.3 negatif bulunmuş, yapılan biyopsi ile tanı konulmuştur¹⁸.

Xiaofan ve arkadaşlarının bildirdikleri sporadik tipli 82 yaşındaki bir olguda ise başlangıç belirtileri ani başlayan paranoid sanrılar ve görsel işitsel varsanılar olarak bildirilmiştir. Fakat psikiyatri kliniğine yatırılan olgunun yapılan fiziksel muayenesinde yer ve zaman yöneliminin bozuk olduğu, konuşmasının yavaşladığı, pupil reflekslerinin iki taraflı azaldığı, kas tonusunun tüm ekstremitelerde artış gösterdiği saptanmıştır³⁴. Olgunun yapılan EEG incelemesi normal bulunmuş, ancak MRG de sağ temporal, sağ frontal loblarda sinyal yoğunluğu anormalliği saptanmış, BOS incelemesinde protein artışı ve NSE değerinde orta derecede yükseklik saptanmıştır.

EEG'de hastalığın evresine bağlı olarak karakteristik değişiklikler görülmektedir. Bunlar erken dönemde olan diffüz yavaş dalga aktivitesi gibi nonspesifik bulgular, frontal ritmik delta aktivitesi; ya da orta evrede görülen periyodik keskin dalga kompleksleri olabilir. Periyodik keskin dalga kompleksleri sporadik tip için karakteristiktir ve olguların üçte ikisinde görülmektedir. Bununla birlikte bu kompleksler varyant tipte görülmemektedir. Bu nedenle CJH düşünülen hastalarda tekrar tekrar EEG değerlendirilmesi gerekmektedir. Nöbetler sık görülen bulgular değildir ve sporadik olguların %15'inden azında görülmektedir³⁵.

CJH yavaş virüs enfeksiyonları arasında başlangıç belirtileri açısından psikiyatrik tanılara en yakın tür olarak görünmektedir. Klinisyenlerin özellikle bu tür belirtilerin varlığı, ani başlangıç, ileri yaş birlikteliğinde bu hastalığı dikkate alması tanının geç koyulmasını önleyecektir. CJH'da klinik gidişin hızlı ve prognozun kötü olması nedeniyle uygulanacak tedavide bakım ve uyumun olabilecek en uygun düzeye getirilmesi amaçlanmaktadır. Bu nedenle bu hastalara yaklaşımda psikotik belirtilerin rehabilitasyonu için antipsikotik ilaç uygulaması denenebilir. Ancak tipik antipsikotik ilaçların ekstrapramidal yan etkileri nedeniyle nörolojik tabloyu ağırlaştırabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç

Klinisyenler ileri yaş hastalarda psikotik belirtilerle başlayan ve demansiyel belirtilerinkısa sürede geliştiği olgularda CJH tanısını aklında bulundurmalı ve organik incelemelerde pozitif bulguların ve motor sistem bulgularının daha geç ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Anlaşıldığı üzere CJH oldukça nadir görülen, başlangıç belirtileri arasında demansiyel semptomlar, entelektüel işlevlerde bozukluklar, yönelim bozuklukları, konuşma bozuklukları, sanrı, varsanı, apati, irritabilitenin olması nedeniyle pek çok psikiyatrik bozuklukla karıştırılabilen bir hastalıktır. Bu nedenle hastalığın tanılandırılması, ayırıcı tanısının erken yapılması; tedavi ve bakım önlemlerinin alınması, hastalığın kontrolünün sağlanması, aile ve hastanın bilgilendirilmesi, sosyal önlemlerin alınması açısından önemlidir. Çünkü bu hastalar başlangıç belirtileri nedeni ile çoğunlukla ilk olarak psikiyatri kliniklerine başvurmaktadır, tanı koyma sürecinde değişik psikiyatrik tanıları almakta ve tedavi edilmeye çalışılmaktadır.

Erken tanıda bu hastalardan iyi bir psikiyatrik öykü alınması önemlidir. Orta ve ileri yaşlarda başlayan psikiyatrik bulgulara(özellikle sosyal geri çekilme, depresif belirtiler ile kısa sürede gelişen paranoid sanrılar ve oryantasyon bozuklukları) nörolojik bulguların(demans, myoklonus) eklendiği hastalarda CJH'nın göz önünde bulundurulması ve ayırıcı tanı için nöro-

görüntüleme (EEG, MRG) ve laboratuvar incelemelerinin (prot 14.3.3 ve NSE) yapılması gerekmektedir. Erken tanı ve uygun tedavi, bu hastalığın kontrolü ve yönetimi açısından kolaylık sağlayacaktır.

Kaynaklar

1. C Johnson RT. Prion diseases. *Lancet Neurol.* 2005; 4:635-42.
2. Brown P, Cathala F, Castaigne P, Gajdusek DC. Creutzfeld-jacob disease: clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. *Ann Neurol.* 1986; 20:597-602.
3. Berkow R. *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy.* 2.Baskı. Çev. M.Keklikoğlu, M.Tuzcu. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti. 1992; 209-10.
4. Belay ED. Transmissible spongiform encephalopathies in humans. *Annu Rev Microbiol.* 1999; 53:283-314.
5. Brandel JP. Transmissible spongiform encephalopathies. *Orphanet Encyclopedia.* 2004; 1-7.
6. Poser S, Mollenhauer B, Kraubeta A, Zerr I, Steinhoff BJ, Schroeter A et al. How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain.* 1999; 122:2345-51.
7. Henchey R, Cibula J, Helveston W, Malone J, Gilmore RL. Electroencephalographic findings in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology.* 1995; 45:977-81.
8. Seipelt M, Zerr I, Nau R, Mollenhauer B, Kropp S, Steinhoff BJ et al. Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 66:172-6.
9. Knight RS, Will RG. Prion diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75:36-42.
10. Geschwind M.D, Haman A, Torres-Chae C, Raudabaugh B.J, Devereux G, Miller B. CSF findings in a large United States sporadic CJD cohort. In proceedings of Annual Conference of the American Academy of Neurology. Boston. 2007; 142.
11. Geschwind MD, Martindale J, Miller D, DeArmond SJ, Uyehara-Lock J, Gaskin D et al. Challenging the clinical utility of the 14-3-3 protein for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol.* 2003; 60:813-6.
12. Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, Lee KH, Harrington MG. The 14-3-3 brain proteinin cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med.* 1996; 335:924-30.
13. Lemstra AW, van Meegen MT, Vreyling JP, Meijerink PH, Jansen GH, Bulk S et al. 14-3-3 testing in diagnosing Creutzfeldt-Jakob disease: a prospective study in 112 patients. *Neurology.* 2000; 55:514-6.

14. Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, Martindale JL, Henry RG, Liu S et al. Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005; 26:1551-62.
15. Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, Fukushima R, Shibuya S, Sato Y et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology.* 2004; 63:443-9.
16. Bavis J, Reynolds P, Tegeler C, Clark P. Asymmetric neuroimaging in Creutzfeldt-Jakob disease: a ruse. *J Neuroimaging.* 2003; 13:376-9.
17. Cambier DM, Kantarci K, Worrell GA, Westmoreland BF, Aksamit AJ. Lateralized and focal clinical, EEG, and FLAIR MRI abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol.* 2003; 114:1724-8.
18. Dervaux A, Vicart S, Lopes F, Le Borqne MH. Psychiatric Manifestations of a new variant of Creutzfeld-Jacob disease: apropos of a case. *Encephale.* 2001; 27:194-7.
19. Power B, Trivedi D, Samuel M. What psychiatrists should know about sporadic Creutzfeld-Jakob disease. *Australas Psychiatry.* 2012; 20:61-6.
20. Mead S, Stumpf MP, Whitfield J, Beck J, Poulter M, Campbell T et al. Balancing selection at the prion protein gene consistent with prehistoric kuru like epidemics. *Science.* 2003; 300:640-3.
21. Green AJ. Use of 14-3-3 in the diagnosis of Creutzfeld-Jakob disease. *Biochem Soc Trans.* 2002; 30:382-6.
22. Aksamit AJ, Preissner C, Homburger H. Quantitation of 14.3.3 and neuron-specific enolase proteins in CSF in Creutzfeld –Jakob disease. *Neurology.* 2001; 57:728-30.
23. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain.* 2009; 132: 2656-68.
24. World Health Organization. Global Surveillance, Diagnosis and Therapy of Human Transmissible Spongiform Encephalopathies: Report of a WHO Consultation. Geneva, WHO, 1998.
25. Court L, Bert J. Electrophysiologie des encéphalopathies transmissibles. *Path Biol.* 1995; 43:25-42.
26. Gambetti P, Cali I, Notari S, Kong Q, Zou WQ, Surewicz WK. Molecular biology and pathology of prion strains in sporadic human prion diseases. *Acta Neuropathol.* 2011; 121:79-90.
27. Nitrini R, Rosemberg S, Passos-Bueno MR, Teixeira da Silva LS, Lughetti P, Papadopoulos M et al. Familial spongiform encephalopathy with distinct clinico-pathological features associated with a novel prion gene mutation at codon 183. *Ann Neurol.* 1997; 42:138-46.
28. Will RG. Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, Kuru. *Brit Med Bull.* 2003; 66:255-65.
29. Collinge J, Palmer MS, Dryden AJ. Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet.* 1991; 337:1441-2.

30. Lukic A, Beck J, Joiner S, Fearnley J, Sturman S, Brandner S et al. Heterozygosity at polymorphic codon 219 in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*. 2010; 67:1021-3.
31. Wall CA, Rummans TA, Aksamit AJ, Krahn LE, Pankratz VS. Psychiatric manifestations of Creutzfeldt-Jacob disease: a 25-year analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2005; 17: 489-95.
32. Will RG, Ziedler M, Stewart GE, Macleod MA, Ironside JW, Cousens SN et al. Diagnosis of new variant Creutzfeld-Jacob disease. *Ann Neurol*. 2000; 47:575-82.
33. Zeidler M, Johnstone EC, Bamber RW, Dickens CM, Fisher CJ, Francis AF et al. New variant CJD: psychiatric features. *Lancet*. 1997; 350: 908-10
34. Xiaofan L, Lapid M.I, Burton M.C, Josephs K.A. Psychoses as the presenting manifestation of Creutzfeldt-Jacob disease in an elderly male. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011; 33:302.e7-9.
35. Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeld-Jakob disease. *Clin Neurophysiol*. 2006; 117:935-51.

Correspondence Address / Yazışma adresi:

Soner Çakmak
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Psikiyatri Anabilim Dalı
Adana, Turkey
e-mail: scakmak@cu.edu.tr