

# Nonkonvulzif Status Epileptikus Taklit Eden Atipik Sporadik Creutzfeldt-Jakob Hastalığı

## Atypical Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Mimicking Nonconvulsive Status Epilepticus

Ali Ulvi UCA, Bülent Oğuz GENÇ, Figen GÜNEY, Zehra AKPINAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Konya

### Özet

Sporadik Creutzfeldt-Jakob hastalığı (sCJH) prion hastalıkları (insan bulaşıcı subakut spongiform ensefalopatiler) arasında en sık görülenidir. Miyoklonus, ilerleyici demans ve periyodik elektroensefalografi aktivitesi gibi karakteristik bulguların birlikte olduğu hastada tanıyı koymak kolay olabilir. Olağandışı belirti ve bulguların ilave olduğu olgularda tanı koymada sorunlar ortaya çıkabilir. Bu yazıda, depresyon, demans, refrakter nonkonvulzif status epileptikus ön tanılarıyla izlenen ve daha sonra sCJH tanısı konan 65 yaşında bir kadın hasta sunuldu.

Anahtar sözcükler: Creutzfeldt-Jakob hastalığı; nonkonvulzif status epileptikus; prion hastalığı.

### Summary

Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) is the most common disorder among the very rare prion diseases (human transmissible subacute spongiform encephalopathies). The diagnosis might be easy if a patient with characteristics features of myoclonus, progressive dementia and periodic electroencephalography activity. Diagnosis of some patients with unusual symptoms and signs may be challenging. The reported case is a 65 years old female patient who was finally diagnosed as CJD, after previously being misdiagnosed with depression, dementia and refractory nonconvulsive status epilepticus.

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease; nonconvulsive status epilepticus; prion disease.

### Giriş

Sporadik Creutzfeldt-Jakob hastalığı (sCJH); prion hastalıkları (bulaşıcı spongiform ensefalopatiler) içinde en sık izlenen formdur.<sup>[1]</sup> Bilişsel-ruhsal durumda bozulma, görsel-serebellar bozukluklar ve piramidal-ekstrapiramidal bulguların birlikte bulunabildiği bir hastalıktır. Hemen her zaman klinik seyri miyokloniler eklenir. Klinik tanı hızlı seyirli demans anamnezi ile birlikte nörolojik muayene bulguları ve yardımcı laboratuvar incelemeleri ile konur ve kesin tanı patolojik incelemeye dayanmaktadır.<sup>[1,2]</sup>

Sporadik Creutzfeldt-Jakob hastalığı ile ilgili bilgilerimiz hastalığın nadir görülmesi, hızlı seyri ve tanı konmasındaki güçlükler nedeniyle olgu bildirimlerine dayanmaktadır. Bu

sunumda; kliniğimize bilişsel işlevlerde ve ruhsal durumda bozulma ile gelen, miyoklonileri olmayan, tipik manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları olan, beyin omurilik sıvısı (BOS) 14.3.3 proteini pozitif bulunan, klinik olarak nonkonvulzif status epileptikus (NKSE) taklit eden sCJH'li hasta tartışılmaktadır.

### Olgu Sunumu

Kliniğimize 20 gün evvel başlayan içe kapanma, az konuşma (suskunluk), uykusuzluk, yemek yememe gibi şikâyetlerle 65 yaşında bir kadın hasta getirildi. Gittikleri hekim tarafından depresyon tanısı ile tedavi başlanmış. Yakınmalarının artması üzerine bu kez beyin damarlarında tıkanıklık olduğu söylenerek buna yönelik tedavi verilmiş. Yakınlarının ifadesine

**Geliş (Submitted):** 23.12.2013

**Kabul (Accepted):** 10.03.2014

**İletişim (Correspondence):** Dr. Ali Ulvi UCA

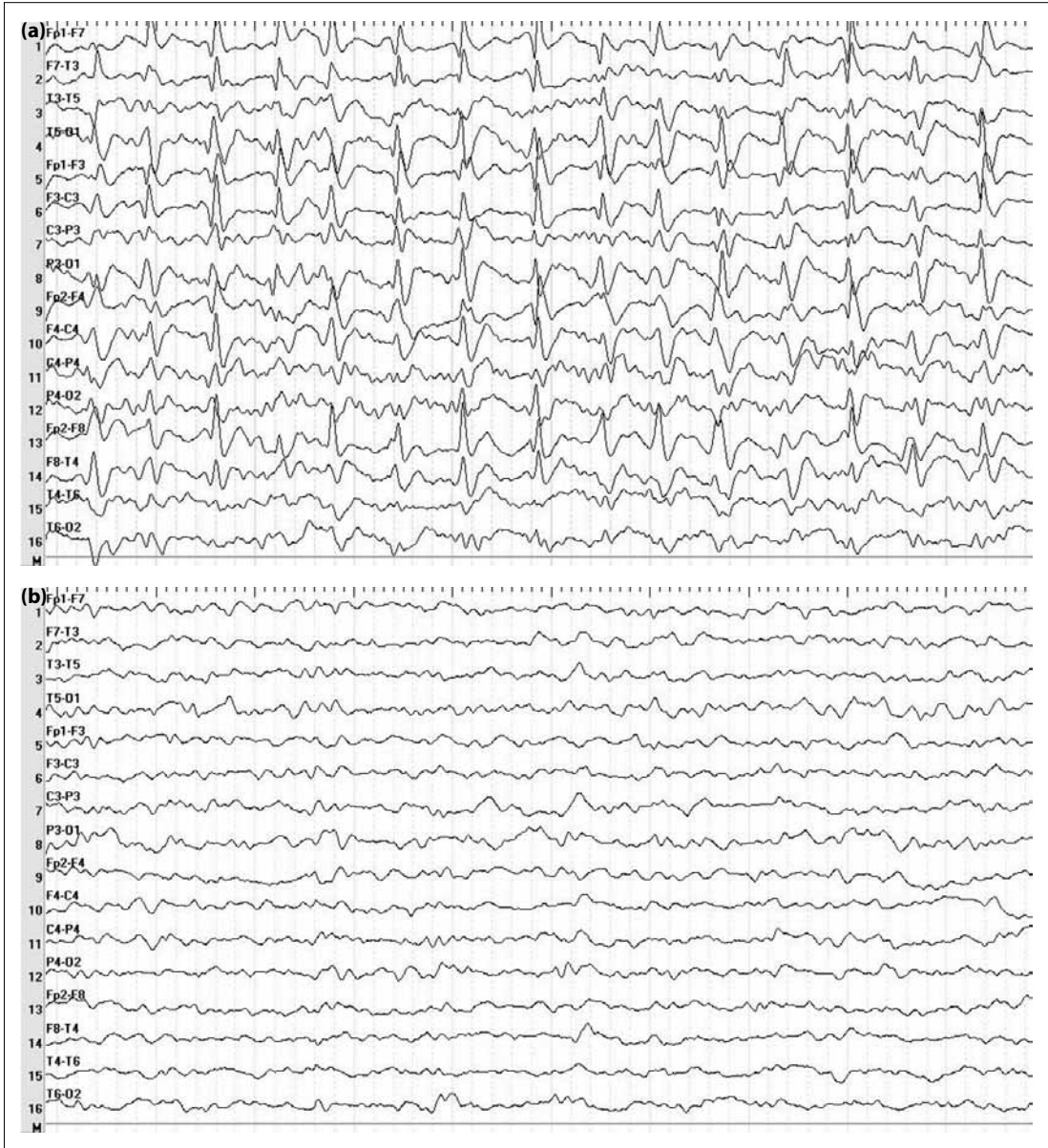
**e-posta (e-mail):** aulviuca@hotmail.com



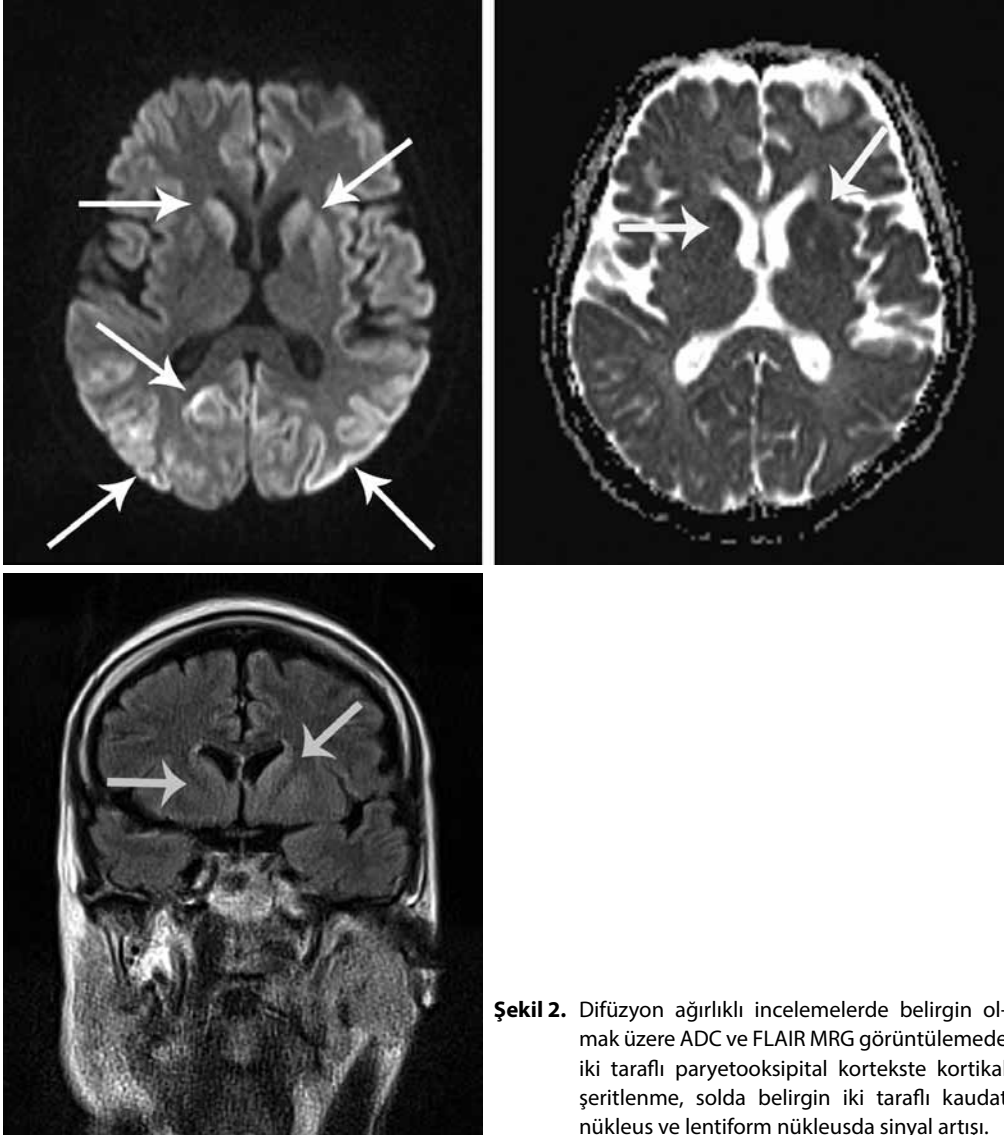
göre; söylenenleri algılayamıyor, zaman zaman bir iki kelime çıkararak konuşuyormuş. Dolaptaki eşyalarının yerlerini devamlı değiştiriyor, tuvalette uzun süre kalıyormuş. Son günlerde dengesiz yürüme, anlamsız bakışlar meydana gelmiş.

Kooperasyon güçlüğü sebebiyle ayrıntılı nörolojik muayene yapılamadı. Sağ taraf sesli uyarılara yönelişi yoktu. Sağ üst ekstremitede belirgin rigidite hali ve assosiyе hareket kaybı mevcuttu. Hafif ataksik şekilde yürüyordu. Mini men-

tal değerlendirme yapılamadı. Muayene esnasında kısa süreli giysileri ile oynama, ağzında şapırdatma şeklinde kompleks parsiyel bir nöbet gözlemlendi. Muayene esnasında ve yattığı süre boyunca miyoklonik hareketler gözlenmedi. Yakınlarının sorgusunda da, miyoklonik hareketlerin olmadığı öğrenildi. Hastanın kliniği bir hafta içinde hızla ilerleyerek bilinci tamamen kapandı. Ventilatöre bağımlı hale geldi. Yoğun bakıma yatışından 40 gün sonra da kaybedildi.



**Şekil 1.** (a) Elektroensefalografide 0.5-1 sn de bir ortaya çıkan jeneralize bifazik/trifazik keskin dalgalar (LF: 0.3 Hz, HF: 30 Hz, sensitivity: 10 microV/mm). (b) 10 mg i.v diazepam uygulaması sonrası baskılanmış elektroensefalograf (LF: 0.3 Hz, HF:30 Hz, sensitivity: 10 microV/mm).



**Şekil 2.** Difüzyon ağırlıklı incelemelerde belirgin olmak üzere ADC ve FLAIR MRG görüntülemesinde iki taraflı paryetooksipital kortekste kortikal şeritlenme, solda belirgin iki taraflı kaudat nükleus ve lentiform nükleusda sinyal artışı.

Elektroensefalografi (EEG) fronto-sentral bölgelerde hakim, 0.5-1 sn de bir ortaya çıkan jeneralize bifazik/trifazik keskin dalgalardan oluşmaktadır (Şekil 1a). NKSE olarak değerlendirilen hastaya çekim esnasında 10 mg i.v diazepam uygulandı. Elektrofizyolojik status baskılandı (Şekil 1b). Ancak klinik düzelme olmadı. Parenteral fenitoin, sodyumvalproat uygulamaları da klinik düzelmeyi sağlamadı. Refrakter NKSE olarak takibe alınan hastada etiyolojik sebepler araştırılmaya başlandı. Rutin kan incelemeleri, vitamin B12 değeri, tiroid fonksiyon testleri normal sınırlarda idi. Serumda anti-tiroglobülin antikor gözlenmedi. BOS örneğinde hücre görülmedi, protein hafif yüksek ve polimeraz zincir reaksiyon

testleri negatifti. BOS 14.3.3 protein pozitif geldi. Difüzyon ağırlıklı inceleme, "Apparent diffusion coefficient" (ADC) ve FLAIR MRG görüntülemesinde iki taraflı paryetooksipital bölgeler ve oksipital kortekste, solda belirgin iki taraflı kaudat nükleus ve lentiform nükleusda sinyal artışı saptandı (Şekil 2). Hastaya klinik bulgular, MRG lezyonlarının özellikleri, EEG'de periyodisite ve BOS 14.3.3 proteinin pozitif tespit edilmesiyle olası sCJH tanısı konuldu.

### Tartışma

Prion hastalığı içinde çok sayıda insan hastalığı vardır. Kuru, sCJH, varyant CJH, iyatrojenik CJH, familial CJH, Gerstmann-

Sträussler-Scheinker sendromu, fatal familyal insomni bu hastalıklara örnektir.<sup>[1,3]</sup> Tüm formların ortak özelliği nörodejenerasyondur. En çarpıcı özellikleri tutulan bölgelerde yaygın nöron kaybı ve gliozise eşlik eden çarpıcı vakuoler (süngersi) görünümüdür.<sup>[1,3]</sup> Bu hastalıkları; klinik bozulmanın hızlı seyretmesi ve kendilerine özgü laboratuvar bulgularının bulunması primer nörodejeneratif hastalıklardan farklı kılar.

Prion hastalıklarının temel özelliği; prion proteinlerinin (PrP) normal bir izoformdan (PrP<sup>C</sup>) türeyerek modifiye bir hal (PrP<sup>Sc</sup>) alıp, anormal bir protein haline geldikten sonra birikim göstermesi ve bu değişikliğe uğrayan proteinlerin tür ve tür dışı canlılarda infeksiyöz bir özellik kazanmasıdır.<sup>[4-6]</sup>

Prion hastalıkları içinde en sık izlenen form olan sCJH'de; miyoklonusun eşlik ettiği hızlı progresif demans (tüm kognitif alanları içeren) ana klinik özelliğidir.<sup>[7]</sup> Serebellar ataksi, ekstrapiramidal-piramidal tutulum ve kortikal körlük gibi ek klinik özellikler görülebilir. Prodromal dönemde bazı davranış değişiklikleri, iyi tanımlanamayan bir korku, adinami, başağrısı ve kilo kaybı olabilir. Hastalar başlangıçta depresyon tanısı alabilirler. Psikoz, halüsinasyon ve hezeyanlar da hastalık seyri boyunca izlenebilir. Aylar içinde klinik tablo ilerleyerek hasta da akinetik mutizm gelişir. Yaşam süresi ortalama yedi aydır. Ancak günlerden iki yıla kadar uzayan seyirler oluşabilir.

Sporadik Creutzfeldt-Jakob hastalığı için Dünya Sağlık Örgütü (WHO) (1998), Kaliforniya San Francisco Üniversitesi (UCSF) (2007) ve MRG-CJH konsorsiyumu (MCC) (2009) tarafından tanı kriterleri geliştirilmiştir.<sup>[8-10]</sup> BOS incelemesinde bakılan 14.3.3 proteini, toplam tau düzeyi, beyin MRG difüzyon sekanslarında izlenen spesifik parlamalar ve EEG oldukça etkin yardımcı yöntemlerdir.<sup>[11]</sup> Premortem kesin sCJH tanısı için beyin biyopsisi gereklidir. Protein 14.3.3 incelemesi pahalı ve zor ulaşılan bir inceleme olmasına karşın WHO kriterleri arasında yer almakta, oysa hastalığın tanısı için çok değerli bilgiler sunan difüzyon ve FLAIR MRG incelemeleri bu kriterler arasında bulunmamaktadır.

Çoğu hastada, farklı kas gruplarında %88 oranında miyoklonik çekilmeler ortaya çıkar.<sup>[12]</sup> Bunlar başlangıçta tek taraflı olabilir de zamanla jeneralize hale gelir. Olgumuzda olduğu gibi ilk mental değişikliklerden haftalar hatta aylar sonra bile miyoklonilerin gelişmediği olgular da görülebilir. Miyoklonik çekilmeler her türlü ani uyaranla (ses, parlak ışık, dokunma) ortaya çıkarılabildiği gibi kendiliğinden de çıkabilir.

Az sayıda hastada kısa süre ile alınabilen irkilme cevabı miyokloninin tek göstergesi olabilir. Hastanın klinik tablosu zamanla mutizm tablosuna, uyanıklık kusuruna ve komaya dönüşür. Ancak miyokloniler sonuna kadar devam edebilir. Epileptik nöbetler (parsiyel nöbet, jeneralize status epileptikus şeklinde) %8 oranında görülebilir.<sup>[11,12]</sup> Çok az sayıda "epilepsia partialis continua"lı olgu sunumları da mevcuttur.<sup>[13,14]</sup>

Elektroensefalografi tanısalla yaklaşımın standart bölümünü oluşturmaktadır. Hastalık seyri boyunca difüz ve nonspesifik bir yavaşlamadan, giderek yavaşlayan ve amplitüdü azalan bir zemin üzerinde tipik yüksek voltajlı yavaş (1-2 Hz), keskin dalga komplekslerine kadar değişkenlik gösterir.<sup>[15]</sup> Periyodik bir görünümü taklit eden yüksek voltajlı keskin dalgalar, miyokloniler ile aynı anda görülür. Bu durum miyoklonilerin yokluğunda da bulunabilir. Periyodik keskin dalga kompleksi (PKDD) sCJH'li olguların yaklaşık %70'inde mevcuttur ve olgularda pozitif öngörücü değeri %95'dir.<sup>[15]</sup> PKDD nadiren Alzheimer hastalığı, Lewy cisimcikli demans, vasküler demans gibi demanslı hastalarda görülür.<sup>[15]</sup> Metabolik, anoksik ve toksik ensefalopatilerde PKDD'ye benzeyen trifazik dalgalar saptanabilir. İnfarktlar, ensefalitler ve tek taraflı yer kaplayıcı serebral lezyonlarda lateralize veya tek taraflı PKDD izlenebilir.<sup>[15]</sup>

Serebral atrofi, putamen, kaudat nükleus ve serebral kortekste sinyal yoğunluğunda artış CJH'de saptanabilen MRG bulgularıdır.<sup>[16-18]</sup> T2 ağırlıklı ve proton dansitesinde MRG incelemelerinin duyarlılığı daha düşükken, FLAIR ve difüzyon ağırlıklı incelemelerin yüksek duyarlılığa sahip oldukları bildirilmiştir.<sup>[16-19]</sup> FLAIR incelemenin T2'den, difüzyon ağırlıklı incelemenin de FLAIR incelemeden daha duyarlı olduğu belirtilmiştir.<sup>[16,17]</sup> Hastalığın çok erken dönemlerinde bile difüzyon ağırlıklı MRG ile patolojik bulguların saptanabildiği ve erken tanı için önem taşıdığı bildirilmiştir.<sup>[19]</sup> CJH'de saptanabilen MRG değişiklikleri ensefalitler, hipoksik ensefalopatiler, status epileptikus, karbonmonoksit intoksikasyonu, hipoglisemi, Wilson hastalığı, Leigh hastalığı, Huntington hastalığı gibi hastalıklarda da görülebilir.<sup>[16]</sup> Difüzyon MRG'de kortikal sinyal artışı olan hastaların hepsinde EEG'de periyodik deşarjlar gözlenmektedir.<sup>[20]</sup>

Beyin omurilik sıvısında 14-3-3 proteininin saptanması CJH tanısını destekler.<sup>[2]</sup> Çeşitli çalışmaların sonucunda 14-3-3 proteininin hastalık için ortalama duyarlılık ve özgüllüğü %92 olarak hesaplanmıştır.<sup>[2,21]</sup> BOS 14-3-3 proteini viral ensefalitler, metabolik ensefalopatiler akut infarktlar, paraneoplastik

hastalıklar, Hashimoto ensefaliti, amiotrofik lateral skleroz ve diğer tip demanslarda da pozitif olarak saptanabilir.<sup>[6,21]</sup>

Hızlı ilerleyen atipik CJH EEG bulgularıyla birlikte NKSE tablosu sanılabilmektedir.<sup>[22]</sup> Hızlı seyir gösteren konfüzyonel bir durumun olması, hastalığın seyri boyunca miyoklonilerinin görülmemesi, kısa süreli kompleks parsiyel bir adet nöbetin görülmesi ve diazepamı cevap alınan EEG bulgularının varlığı hastada NKSE düşünmemize sebep oldu. Benzodiazepinlere kısa süreli bir cevap alınması ve klinik düzelmenin olmaması bizi değişik etiyolojik faktörlerin araştırılmasına sevk etti. Hastalığın ayırıcı tanısında demansla seyreden hastalıklarla (Alzheimer hastalığı, Lewy cisimcikli demans, vasküler demans, Pick hastalığı, Huntington hastalığı, familial myoklonik demans, multisistem atrofi, normal basınçlı hidrosefali) birlikte HIV ve Hashimoto ensefalopatisi, yer kaplayıcı lezyonlar, karsinomatöz menenjit, subakut sklerozan panensefalit, merkezi sinir sisteminin viral enfeksiyonları, metabolik, hipoksik ve toksik ensefalopatiler de düşünülmelidir. Hastamızda başlangıç yaşı, demansın hızla ilerlemesi, aile öyküsünün olmaması, entoksikasyon anamnezi, enfeksiyon bulguları ve metabolik bozukluğun bulunmaması, BOS, EEG ve MRG bulgularıyla diğer olası tanılar dışlanmıştır. Ayrıca diğer familial prion hastalıklarından ise aile öyküsünün olmayışı, başlangıç yaşı ve hastalığın seyrinin hızlı olması ile ayrılmıştır. Literatürde NKSE taklit eden sCJH'li olgulara rastlanmaktadır. Yazarların ortak fikri çok hızlı gelişen kognitif yıkımla birlikte, refrakter NKSE bulgularını taklit eden olgularda sCJH'nin düşünülmesi gerektiği şeklindedir.<sup>[23-25]</sup>

Miyoklonus, ilerleyici demans ve periyodik EEG aktivitesi gibi karakteristik bulguların birlikte olduğu hastada tanıyı koymak kolay olabilir. WHO tanı kriterlerini destekleyen ve geliştiren UCSF ve MMC kriterleri ile birlikte yanlış tanı koyma riski azalmakla birlikte, olağandışı belirtilerle gelen veya karakteristik bulgulardan bir veya birkaçının olmadığı atipik olgularda kafalar karışabilir. Tanı koymada ikilemler ortaya çıkabilir. Özellikle de hastalığın erken dönemlerinde klinik bulgular, EEG ve MRG değişiklikleri erken tanıya yardımcı olmayabilir. Atipik olguların sunulması; sCJH'nin klinik gidiş ve görüntüleme yöntemleriyle ilgili yeni bulgular, ölümcül, bulaşıcı bir hastalığın erken tanısına yardımcı olacaktır.

## Kaynaklar

1. Johnson RT, Gibbs CJ Jr. Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1998;339(27):1994-2004.
2. Zerr I, Pocchiari M, Collins S, Brandel JP, de Pedro Cuesta J, Knight RS, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000;55(6):811-5.
3. Brown P. Infections of the nervous system. In: Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. *Neurology in clinical practice*. Philadelphia: Butterworth-Heinemann; 2000. p. 1424-9.
4. Kretschmar HA, Ironside JW, DeArmond SJ, Tateishi J. Diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1996;53(9):913-20.
5. Prusiner SB. Shattuck lecture--neurodegenerative diseases and prions. *N Engl J Med* 2001;344(20):1516-26.
6. 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(2):172-6.
7. Brown P, Cathala F, Castaigne P, Gajdusek DC. Creutzfeldt-Jakob disease: clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. *Ann Neurol* 1986;20(5):597-602.
8. WHO Consultation on Global Surveillance, Diagnosis and Therapy of Human Transmissible Spongiform Encephalopathies. WHO/EMC/ZDI/98.9 Geneva: WHO; 1998.
9. UCSF 2007 criteria for probable sporadic Jakob-Creutzfeldt Disease: UCSF memory and aging center.
10. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heineemann U, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009;132(Pt 10):2659-68.
11. Mader EC Jr, El-Abassi R, Villemarette-Pittman NR, Santana-Gould L, Olejniczak PW, England JD. Sporadic Creutzfeldt-Jacob disease with focal findings: caveats to current diagnostic criteria. *Neurology International* 2013;5:e1.
12. Vercueil L. Epilepsy and neurodegenerative diseases in adults: a clinical review. *Epileptic Disord* 2006;8(Suppl. 1):44-54.
13. Lowden MR, Scott K, Kothari MJ. Familial Creutzfeldt-Jakob disease presenting as epilepsy partialis continua. *Epileptic Disord* 2008;10(4):271-5.
14. Taskiran A, Tezer FI, Saygi S. Epilepsia partialis continua as the presenting symptom in probable sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Epileptic Disord* 2011;13(1):82-7.
15. Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol* 2006;117(5):935-51.
16. Tschampa HJ, Kallenberg K, Urbach H, Meissner B, Nicolay C, Kretschmar HA, et al. MRI in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a study on inter-observer agreement. *Brain* 2005;128(Pt 9):2026-33.
17. Demaerel P, Heiner L, Robberecht W, Sciot R, Wils G. Diffusion-weighted MRI in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1999;52(1):205-8.

18. Finkenstaedt M, Szudra A, Zerr I, Poser S, Hise JH, Stoebner JM, et al. MR imaging of Creutzfeldt-Jakob disease. *Radiology* 1996;199(3):793-8.
19. 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(3):443-9.
20. Kandiah N, Tan K, Pan AB, Au WL, Venketasubramanian N, Tchoyoson Lim CC, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: which diffusion-weighted imaging abnormality is associated with periodic EEG complexes? *J Neurol* 2008;255(9):1411-4.
21. Van Everbroeck B, Boons J, Cras P. Cerebrospinal fluid biomarkers in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2005;107(5):355-60.
22. Baykal B. Nonkonvulzif status epileptikus. NKSE tanısı, ayırıcı tanısı ve EEG bulguları: EEG bulguları açısından ayırıcı tanı sorunları içinde. 2. Baskı. İstanbul: Argos İletişim; 2004; s. 45.
23. Espinosa PS, Bensalem-Owen MK, Fee DB. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting as nonconvulsive status epilepticus case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112(6):537-40.
24. Cohen D, Kutluay E, Edwards J, Peltier A, Beydoun A. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav* 2004;5(5):792-6.
25. Lapergue B, Demeret S, Denys V, Laplanche JL, Galanaud D, Verny M, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease mimicking nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 2010;74(24):1995-9.