

# Nöroleptik malign sendrom tablosunda acil servise getirilen Creutzfeldt-Jakob hastalığı olgusu

Ersin Kasım Ulusoy<sup>1</sup>, Şule Bilen<sup>2</sup>, Turgay Albayrak<sup>3</sup>, Mehmet İlker Yön<sup>2</sup>, İrfan Şencan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Develi Hatice Muammer Kocatürk Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği, Kayseri  
<sup>2</sup>Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji<sup>2</sup> ve Aile Hekimliği<sup>3</sup> Klinikleri, Ankara

Creutzfeldt-Jakob Hastalığı hızlı ilerleyen demans, miyoklonus, piramidal ve ekstrapiramidal bulgularla karakterize nörodejeneratif bir prion hastalığıdır. Kranial MRG'de bilateral caudat nukleus ve putamen T2 sekansında hiperintens izlenirken difüzyon sekansında kortikal kurdela belirtisi görülür. EEG bulguları ve BOS'da 14-3-3 proteinin pozitifliği tanıyı desteklemektedir. Burada, hızlı gelişen demans ve davranış bozukluğu tablosu nedeni ile tedavisine 10 mg/gün olanzapin eklenen ve olanzapine bağlı geliştiği düşünülen nöroleptik malign sendrom nedeni ile acil servise getirilen, takiplerinde Creutzfeldt-Jakob hastalığı tanısı almış olan bir olgu sunulmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Nöroleptik malign sendrom, Creutzfeldt-Jakob hastalığı, olanzapin, kortikal kurdela belirtisi

## A case of a Creutzfeldt-Jakob disease presented with neuroleptic malignant syndrome

Creutzfeldt-Jakob Disease is a neurodegenerative prion disease characterized by rapidly progressive dementia, myoclonus, pyramidal and extrapyramidal symptoms. Brain MRI reveals hyperintense bilateral caudate nucleus and putamen on T2 sequences and diffusion weighted brain MRI shows cortical ribboning. Also characteristic EEG findings and detection of 14-3-3 protein in CSF support the diagnosis. In this article a case of 70 years old female patient accepted to the emergency department with neuroleptic malignant syndrome was reported. The symptoms were high fever, myoclonus and rapidly progressive dementia under the treatment of olanzapine 10 mg/day. During hospitalization, diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease was considered according to the laboratory and MRI findings.

**Keywords:** Neuroleptic malignant syndrome, Creutzfeldt-Jakob disease, olanzapine, signs of cortical ribbon

## Giriş

İnsan prion hastalıkları, nörodejeneratif hastalıklar arasında etyoloji ve patogenezi iyi anlaşılamamış bir gruptur. Prion proteini, normalde santral sinir sisteminde, özellikle nöronlarda ve daha az oranda olmak üzere diğer dokularda bulunur, bakır bağlayıcı glikoprotein yapısına sahiptir. Prion hastalıklarında, hücrel prion proteininin (Pr<sup>Pr</sup>) posttranslasyonel modifikasyonu sonucu ortaya çıkan Prp<sup>Sc</sup> denilen patolojik bir izoform, beyinde özellikle nöropilde birikir. Biriken bu patolojik izoformun hastalığa yol açtığı düşünülmektedir, ancak mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte çeşitli mutasyonlarla, bulaşıcı etkenlerle ya da kendiliğinden Prp<sup>Sc</sup> formuna dönüşebilir (1). Bulaşıcı süngerimsi ensefalopatiler (BSE) adı altında incelenen bu hastalıklar sporadik fetal insomnia, fatal familial insomnia, Gerstmann-Straussler-Scheinker hastalığı,

ğ, Kuru ve Creutzfeldt-Jakob Hastalığı (CJH)'dir (2).

CJH insan prion hastalıklarının en sık görülen türüdür (3). Yıllık görülme sıklığı milyonda bir olarak bildirilmiştir. Hastalığın klasik üç bulgusu ilerleyici demans, miyoklonik sıçramalar ve EEG değişiklikleridir. Serebellar ataksi, piramidal ve ekstrapiramidal bulgular diğer bulgulardır. Kesin tanısı postmortem biyopsi ile konulur. Hastalık 2-7 ay içinde hızla ilerler ve belirtilerin başlamasından sonra bir yıl içinde ölümle sonuçlanır (4).

Bu olgu sunumunda demans ve davranış bozukluğu tanısı ile takip edildiği sırada tedavisine olanzapin eklenmesi sonrasında nöroleptik malign sendrom (NMS) tablosu ile acil servisimize getirilen ve takiplerinde CJH tanısı alan hasta nedeniyle son zamanlarda çok da nadir görülmeyen bu hastalığı ve CJH düşündürülen MRG ve EEG bulgularını tartışmayı planladık.

## Olgu

70 yaşında kadın hasta acil servisimize yaklaşık 1 haftadır süren bilinç bozukluğu, oral beslenememe ve yüksek ateş nedeni ile getirildi. Yakınlarından alınan hikâyesinde;

### Yazışma Adresi:

ersinkasim\_ulusoy@hotmail.com

Develi Hatice Muammer Kocatürk Devlet Hastanesi Nöroloji Kliniği, Kayseri

E-posta: ersinkasim\_ulusoy@hotmail.com

yaklaşık 5 yıldır demans tanısı ile takip edildiği ve memantin 10 mg/gün kullanmakta olduğu öğrenildi. Depresif yakınmaları nedeni ile bir yıldır essitalopram 10 mg/gün kullandığı, ev içerisinde kendi işlerini kısmen yapabilirken 10 gün önce aniden sorulara anlamsız cevap verme, anlamsız konuşma, ajitasyon, yeme reddi ve saldırganlık gibi davranış bozuklukları ortaya çıkması nedeni ile götürüldüğü psikiyatrist tarafından 10 mg/gün olanzapin başlanmış olduğu ve şikâyetlerinde düzelme olmaması, bunlara ek olarak yüksek ateş, tüm vücutta kasılma ve bilinç bozukluğunda artış olması nedeni ile acil servise getirildiği belirtildi.

Hastanın giriş fizik muayenesinde ateşi 39,2°C, nabız: 110 vuru/dk, arteriyel kan basıncı 210/100 mmHg olarak ölçüldü. Nörolojik muayenede bilinci uykuya meyilli idi, sözel komutlara uymuyordu ve kooperasyonu ileri derecede kısıtlı idi. Pupilleri izokorik, direkt/indirekt ışık refleksi bilateral alınıyordu. Fasial asimetrisi yoktu. Motor muayenesinde belirgin lateralize defisit izlenmezken ağrılı uyarana tüm ekstremitelerde azalmış çekme yanıtı vardı. Üst ekstremitelerde belirgin olmak üzere tüm ekstremitelerde rijiditesi mevcuttu. Taban cildi bilateral fleksör olarak alınıyordu.

Laboratuvar incelemesinde; lökosit sayısı 15100, CPK: 2827 U/L (N 26-140), AST: 76 mU/mL (N 13-41), ALT: 64 MU/ML (N 7-35) idi. EKG ve PA akciğer grafisi normaldi. Acil çekilen kontrastsız bilgisayarlı beyin tomografisinde kliniğini açıklayacak akut patolojiye rastlanmadı. Olası santral sinir sistemi (SSS) enfeksiyonlarını dışlamak için yapılan lomber ponksiyon (LP)'da BOS glukozu: 65 mg/dl (N: 40-70), BOS proteini 25 idi ve yapılan mikroskopik incelemesinde hücre gözlenmedi. BOS kültüründe üreme olmadı. Hastada acil serviste ön planda NMS düşünüldü. Hastanın takibine yoğun bakım ünitesinde devam edildi.

Takibi sırasında kullanmakta olduğu tüm ilaçlar kesildi, periferik soğutma ve hidrasyon sağlandı, eş zamanlı olarak bromokriptin 7,5 mg/gün başlandı. CPK değerleri yatışından yaklaşık 5 gün sonra gerileme eğilimine girdi ve 20 gün sonra normal sınırlara döndü. Hastanın laboratuvar değerlerinde düzelme olmasına rağmen bilinç durumunda ve rijiditesinde düzelme olmadı. Bunun üzerine Creutzfeldt-Jakob hastalığı (CJH), non-konvulzif status ve SSS enfeksiyonu gibi ön tanılara yönelik olarak beyin manyetik rezonans görüntülemesi (MRG), elektroensefalografi (EEG) yapıldı ve LP yapılarak BOS değerlendirilmesi tekrarlandı. Kontrastsız kranial MRG'de bilateral kaudat nukleusta ve sağ putamende T1 sekanslarda izointens, T2 ve flair sekanslarda hiperintens olan ve difüzyon kısıtlaması göstermeyen sinyal değişiklikleri izlendi (Resim 1). Yapılan EEG incelemesinde serebral bioelektrik aktivitenin teta ritminden oluştuğu ve 1-2 cy/sn kısa aralıklı jeneralize periyodik deşarjların karıştığı ve bu deşarjların diazepam enjeksiyonu ile suprese olmadığı gözlemlendi ve bu bulgular Creutzfeldt Jakob hastalığı ile uyumlu

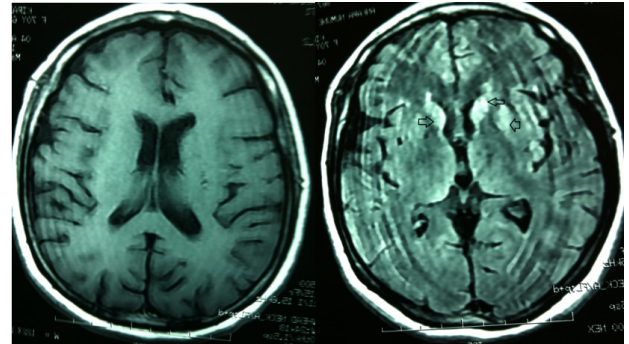
olarak düşüldü (Resim 2). BOS örneğinde çalışılmak üzere 14-3-3 proteini gönderildi. İlerleyen günlerde hastanın serum CK, KCFT düzeylerinin normal seviyelere inmesine ve ateşinin düşmesine rağmen kliniğinde düzelme olmadı. Rijiditesi devam etti. 14-3-3 pozitif olarak geldi

Mevcut hikâye, klinik ve laboratuvar bulguları ile hastaya sporadik Creutzfeldt-Jakob hastalığı tanısı konuldu.

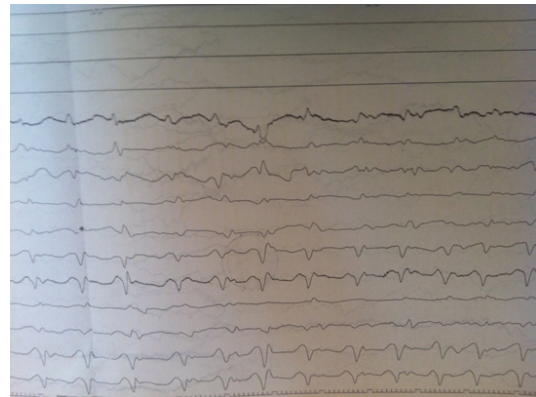
Oral alımı olmaması nedeniyle perkütan endoskopik gastrotomi açılarak önerilerle taburcu edildi. Üç ay sonraki ilk kontrolde hastada miyoklonik jerkler izlenmesi üzerine tedavisine sodyum valproat 1000 mg/gün eklendi. Bir sonraki kontrolüne gelemeden hastanın vefat ettiği öğrenildi.

## Tartışma

Creutzfeldt-Jakob hastalığının sporadik, kalıtsal, iyatrojenik ve varyant formları tanımlanmıştır. Sporadik form %85 oranında, genetik form %15 oranında görülür, edinysel form ise %1'den azdır. İyatrojenik form kontamine stereotaksik EEG elektrotların kullanılması, duramater greftleri, kornea transplantasyonu ve büyüme hormonu preparatlarının kullanımı gibi tıbbi uygulamalarla bulaşan küçük bir grubu oluşturur (5).



**Resim 1:** Kranial MRG'de bilateral caudat nukleusta ve sağ putamende T1 sekansında izointens, flair sekansında hiperintens olan sinyal değişiklikleri



**Resim 2:** Zemin aktivitesine 1-2 cy/sn kısa aralıklı jeneralize periyodik deşarjların karıştığı yaygın teta aktivitesi

Creutzfeldt-Jakob hastalığı, hızlı ve ilerleyici demans, ataksi, miyoklonus, piramidal bulgular ve ekstrapiramidal bulguların birlikte görülebildiği, hızlı ilerleyerek kısa sürede ölümle sonuçlanan ve kesin tanısı postmortem biopsi ile konulan nadir bir hastalıktır. Bu hastalığın ayırıcı tanısında Alzheimer Hastalığı, Lewy cisimcikli demans, vasküler demans, progresif serebellar ataksiler, SSS'ni tutan viral enfeksiyonlar, Hashimoto ensefalopatisi yer alır (6).

NMS antipsikotik ilaç kullanımına bağlı olarak nadi-ren ortaya çıkan ancak hayati tehlike riski oluşturan bir komplikasyondur (7). NMS'nin patogenezinde; nigrostriatal yolak, mezokortikal yolak ve hipotalamik nukleustaki dopamin reseptörlerinin blokajının rol oynadığı düşünülmektedir. NMS'nin genellikle yetişkinlerde görülmesi, klinik olarak rijidite, akinezi gibi nörolojik belirtilerle başlaması, beraberinde yüksek ateşin de eşlik etmesi, otonomik disfonksiyon (taşikardi, oynak kan basıncı, terleme), bilinç değişiklikleri ve CJH benzer yönleri iken, laboratuvar olarak yüksek CPK düzeyi ve lökositoz olması, MR ve EEG bulgularının olmaması ve uygun tedavi ile düzelmesi CJH'dan ayırt edilen yönleridir (8,9). Mortalitesi %55 gibi yüksek olmakla birlikte, günümüzde erken tanı ve bakım ile ciddi olgularda bile ölüm engellenebilmektedir (10).

Finstere ve ark. daha önce yayınlamış oldukları CJH'lu bir olguda hastalığın başlangıcından sonraki 5. ayda ılımlı CK yüksekliği (117 U/L normali <81 U/L) bildirmişlerdir. Bu yüksekliği subklinik olarak eklenmiş miyopati ve miyoklonik jerklerle ilişkilendirmişlerdir (11). Bizim olgumuzda ise CK yüksekliği acile kabul edildiği sırada saptandı ve bu dönemde miyoklonik jerkleri yoktu. Ayrıca hasta yakın döneme kadar günlük işlerini yapabiliyor iken son günlerde başlamış olan ajitasyonuna yönelik olanzapin kullanım öyküsü olması, ateş, beyaz küre yüksekliğinin eşlik etmesi öncelikli olarak bu durumun CJH'na bağlı olmayıp NMS ile ilişkili olduğunu düşündürdü. Bilgilerimize göre literatürde CJH ve NMS birlikteliği olan bir olgu bildirilmemiştir.

Creutzfeldt-Jakob hastalığında difüzyon ağırlıklı veya T2-ağırlıklı MRG'de etkilenen serebral kortekste, talamusta veya bazal ganglionlarda artmış sinyal görülmektedir. Özellikle nukleus kaudatus ve putamende belirgin olan simetrik bilateral sinyal artışı tanıyı güçlendirmektedir. Ayrıca bilateral posterior talamusta (pulvinar) görülen artmış sinyal ile karakterize pulvinar işaretin büyük oranda özgül bir bulgu olduğu bulunmuştur. CJH tanısında difüzyon ağırlıklı MRG'nin en duyarlı teknik olduğu düşünülmektedir. Özellikle serebral korteksteki kurdele benzeri hiperintensite alanlarının (kortikal kurdele belirtisi) bu teknik ile daha iyi saptandığı belirtilmektedir. Ayrıca bu görüntünün EEG'de izlenen periyodik hızlı dalga komplekslerinin lokalizasyonları ile korele olduğu öne sürülmüştür. Bu nedenle, difüzyon ağırlıklı MRG, hızlı ilerleyici demans ile gelen hastalarda uygulanan MRG

protokolünün bir parçası olmalıdır (12). Pozitron emisyon tomografisinde ise yaygın serebral hipometabolizma saptanmaktadır (12). Bizim olgumuzun MRG'de literatürde belirtilen olguların MRG'lere benzer olarak caudat nukleusta ve putamende T1 sekansında izointens, T2 ve flair sekansında hiperintens olan ve difüzyon kısıtlaması göstermeyen sinyal değişiklikleri izlendi.

CJH tanısında rutin laboratuvar incelemelerinden olan EEG'de başlangıçta özgül olmayan bulgular görülebilmesine rağmen hastalığın orta ve ileri dönemlerinde, tipik olan, 0.5-2 saniyede bir ortaya çıkan periyodik keskin dalga deşarjları görülür (13).

CJH'de klasik bir immün cevabın olmaması ve kanda prion proteininin tespit edilememesi, bir kan testinin geliştirilmesini önlemektedir. Son zamanlarda, BOS'da birtakım proteinlerin (14-3-3, S-100 protein ve NSE) artışının saptanması önemli bir yaklaşım olmaya başlamıştır. CJH olgularının %93'ünde, BOS'da 14-3-3 proteini saptanabilir ve yüksek duyarlılığı vardır. Ancak bu proteinlerin beyin hasarı ile giden diğer nörolojik hastalıklara eşlik ettiği bilinmektedir (14). Bizim olgumuzda da CJH'yi destekler şekilde, BOS'da 14-3-3 proteini pozitif olarak saptanmıştır.

İlerleyici demans, piramidal, ekstrapiramidal ve serebellar bulgular, akinetik mutizm ve tipik EEG bulguları olan bu hasta, doku tanısı olmadığı için Dünya Sağlık Örgütü'nün ölçütlerine göre CJH olması muhtemel olarak kabul edilmiştir. Beyin MRG'sinde kaudat çekirdek ve putamende iki taraflı simetrik, serebral kortekste solda T2A sinyal artışı, BOS'da 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.

Hastanın NMS tablosunda getirilmesinin nedeni olarak, her iki klinik durumda da bazal ganglian ve bağlan-tılarının etkilenmesi nedeni ile prion hastalıklarından olan CJH'nin antipsikotiklere bağlı NMS oluşum eşliğini düşürmek yolu ile böyle bir tabloya yol açabileceğini ve antipsikotik kullanımının CJH ilerleme sürecini hızlandırabileceğini, demansı olan hastalarda tipik antipsikotik kullanımına karar verilirken daha dikkatli olunması gerektiğini düşünüyoruz.

## Kaynaklar

1. Collins SJ, Lawson VA, Masters CL. Transmissible spongiform encephalopathies. Lancet 2004; 363: 51-61.
2. Collinge J. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet 1999;354:317-22.
3. Hope J. Prions and neurodegenerative diseases. Curr Opin Genet Dev 2000;10:568-74.

4. 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;20:597-602.
5. Ersoy G, Karayel F, Toprak S, Creutzfeldt-Jakob hastalığı; otopsi bulguları ve genel bilgilerin değerlendirilmesi. *Adli Tıp Derg* 2003; 17:8-13.
6. Paterson RW, Torres-Chae CC, Kuo AL, et al. Differential diagnosis of jakob-creutzfeldt disease. *Arch Neurol* 2012;69:1578-82.
7. Trollor JN, Chen X, Sachdev PS. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs. *CNS Drugs* 2009;23:477-92.
8. Fekadu A, Bisson JI. Neuroleptic malignant syndrome: diagnostic and therapeutic dilemmas. *Behav Neurol* 2005;16:9-13.
9. Ananth J, Parameswaran S, Gunatilake S, Burgoyne K, Sidhom T. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotic drugs. *J Clin Psychiatry* 2004;65:464-70.
10. Viejo LF, Morales V, Punal P, Perez JL, Sancho RA. Risk factors in neuroleptic malignant syndrome. A case-control study. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:45-9.
11. Finsterer J, Gelpi E. Creatine kinase elevation in creutzfeldt-jakob disease. *Gerontology* 2006;52:264-6.
12. Wile D, Dhaliwal H, Sarna JR, et al. Diaschisis as the presenting feature in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *JAMA Neurol* 2013;70:408-9.
13. Verma R, Junewar V, Sahu R. Creutzfeldt-Jakob disease presenting with visual symptoms: a case of the 'Heidenhain variant'. *BMJ Case Rep* 2013;2013.
14. Poser S, Zerr I, Schroeter A, et al. Clinical and differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Virol Suppl* 2000:153-9.