

# BSE ve Variant Creutzfeldt-Jakob Hastalığı

Uzm. Dr. İlkay KARTAL

SSK İzmit Bölge Hastanesi, İç Hastalıklar

Deli dana adıyla da bilinen "Bovine Spongiform Encephalopathy" (BSE) sığırlarda görülen duruş, hareket, duyu bozuklukları ve beyindeki süngerimsi değişikliklerle kendini gösteren bir hastalıktır. (1) İlk defa 1986'da İngiltere'de teşhis edilmiştir. (2) "Transmissible Spongiform Encephalopathy" (TSE) adıyla bilinen progresif dejeneratif nörolojik hastalıklar grubundadır. Bu gruptaki hastalıklar farklı etyolojik sebep ve farklı klinik tablolara sahip olsalar bile histopatolojik tabloları birbirine benzer.

TSE grubu hastalıkların etkeninin uzun inkübasyon periodları nedeniyle yavaş virüs olduğu sanılmış. Ama daha sonraki araştırmalar bu ajanın virüsler, bakteriler gibi bilinen ajanlardan çok farklı olduğunu göstermiştir. Bu ajanın virüsler, bakte-

riler gibi genetik materyeli bulunduran nükleik asidi yoktur. Ayrıca virüsleri inaktive eden fiziksel ve kimyasal işlemler bu patojen ajanın infektivitesini düşürmede etkisiz kalırken proteini indirgemek için kullanılan işlemler patojeni inaktive etmiştir. Bu hastalığa "prion" denilen bir çeşit proteinin neden olduğu anlaşılmıştır. Aslında prionlar hayvan ve insanda sinir hücrelerinin üst tabakasında bulunan normal zararsız proteinlerdir. Normal selluler prion proteini (PrP) çeşitli nedenlerle biçimsel değişikliğe uğrayarak anormal hastalık yapıcı bir isoforma (PrP<sup>Sc</sup>) dönüşüncü yanlarındaki prionları da kendilerine benzetirler. Böylece işlevini yitiren prion tabakası sınırları, sınırlar omuriliği, omurilik de beyni işlevsiz hale getirip hastalık yapar. (3)

### İnsanlarda görülen prion hastalıkları:

- 1- Kuru
- 2- Gerstmann-Straussler-Scheinker Hastalığı
- 3- Fatal Familial İnsomnia
- 4- Sporadic CJH (Creutzfeldt-Jakob Hastalığı)
- 5- Familial CJH
- 6- İatrojenik CJH
- 7- Variant CJH

BSE'nin ortaya çıkmasıyla birlikte insanlarda görülen Creutzfeldt-Jakob sendromunda bir artış gözlemlenmiş ve arasında bir ilişki olabileceği düşünülmüştür.

Yapılan çalışmalarla bunların etkenlerinin aynı enfeksiyöz ajan olduğu epidemiyolojik veriler ve laboratuvar verileri ile desteklenmiştir. 1996 yılında Lancet'de bu hastalığa 1994-1996 yılları arasında yakalanan 10 vaka yayınlanmıştır. Bu vakaların bilinen klasik CJH'den farklı özellikleri vardı. Yapılan araştırmalarla bunun yeni bir tür Creutzfeldt-Jakob Hastalığı olduğu anlaşılmıştır bu yeni türe "New Variant Creutzfeldt-Jakob Disease" adı verilmiştir.

### Variant Creutzfeldt-Jakob hastalığı (vCJH) ile klasik Creutzfeldt-Jakob hastalığı arasındaki farklar aşağıdaki gibidir.

- 1- vCJH hastaları, klasik CJH hastalarından çok daha gençtir. Tipik olarak CJH hastaları 63 yaşın üstünde iken vCJH hastalarının yaş ortalaması 28'dir. Şimdiye kadar görülen hastaların yaşları 12-52 arasında değişmektedir.
- 2- vCJH'da hastalık belirtilerinin görülmesinden sonra yaşam süresi ortalama 14 aydır. Klasik CJH'da bu süre ortalama 6 aydır.
- 3- Klasik CJH hastalarının EEG'leri tipik iken vCJH hastalarının EEG'leri spesifik değildir.
- 4- Her ikisinde de beyin doku yapısında meydana gelen değişiklikler benzeze de

vCJH diğerinden genellikle vakuollerle çevrili olan prion protein plaklarının büyük kümeleri ile farklılık gösterir. (4)

BSE vakaları İngiltere ve bunun dışında az sayıda da İrlanda, İsviçre, Fransa, Umman, Fakland adaları, Protekiz, İtalya, Almanya, Kanada ve Danimarka'da bildirilmiştir. (5,6) Bunların İngiltere'den ithal edilen canlı hayvanlar veya hayvan yemlerinde kullanılan et-kemik unuyla ilişkili olduğu görülmüştür. Bulaşma doğrudan hayvandan hayvana olmamıştır. İngiltere'de hastalığın çıkışı et-kemik unu üreten rendering tesislerinde 1980'den sonra ekonomik sebepler nedeniyle et-kemik unu yapılması sırasında uygulanan ısının düşürülmesine bağlanmıştır. Böylece scarpie (koyunlarda görülen prion hastalığı) hastalığı görülen koyunlardan elde edilen et-kemik ununun sığır yemlerinde kullanılması ile sığırlara bulaşmıştır. BSE'li sığırdan santral sinir sistemi dışında infekte olduğu gösterilmiş olan dokular sadece retina, trigeminal ganglion, paraspinal ganglion, distal ileum ve kemik iliğidir.

BSE'li sığırın kas ve sütünde infektivite saptanmamıştır. Sütün toplanıp tüketiciye ulaşmasına kadar geçen işlemlerde de kontaminasyona sebebiyet verecek bir durum olmadığı için süt ürünlerinde bir risk yoktur. Mamafi sığır etinin toplanması ve işlenmesi sırasında santral sinir sisteminden kontaminasyon olabilir. Bulaştırıcılığın başlıca şüphe edilen et ürünü mekanik olarak işlenen sığır eti ürünüydü. Etin vertebral kolon, spinal kord, paraspinal ganglionları içeren kısmının komprese edilmesiyle elde edilen bu ürün salam, sosis, sucuk, konserve et gibi yiyeceklerin üretiminde kullanılıyordu. İnsanlara vCJH'nin bu yolla bulaştığı düşünüldüğünden etin bu kısmının kullanımı 1995'de yasaklandı. (7)

**vCJH semptomları** (8,9,10)

Kişilik değişikliği, anksiyete, depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar

Sensorial ve motor zayıflama, ataksi gibi nörolojik defisitler

Hafıza zayıflığı, kognitif zayıflama, akinetik mutizm

Myoklonus ve bazen koreiform hareketler  
Tüm mental ve fiziksel fonksiyonların kaybıyla koma

Çoğunlukla pnömoni gibi araya giren enfeksiyonlarla ölüm meydana gelir.

**Tanı yöntemleri**

**Lumber Ponksiyon:** BOS'da prion proteinini tespit etmek mümkün değildir. Ama son zamanlarda BOS'da "14-3-3" proteinini gösteren bir test geliştirilmiştir. BOS'da bu proteinin tespiti CJH tanısını destekler. (11)

**EEG:** Sporadik CJH'da genellikle karakteristik EEG anormallikleri vardır ama vCJH'de bulunan EEG değişiklikleri genellikle nonspesifiktir.

**CT:** Genellikle normaldir diğer hastalıkları ekarte etmek açısından kullanılır.

**MRI:** vCJH'da basal ganglionun putamen bölgesinde sinyal artışı görülebilir. Sporadik CJH'da ise putamen ve ayrıca caudate bölgelerinde sinyal artışı görülebilir.

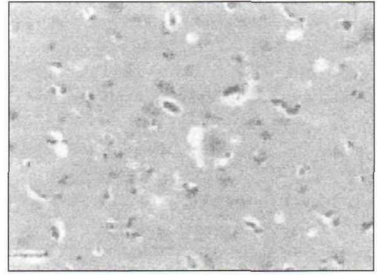
**Tonsil Biyopsisi:** vCJH tanısı nöropatolojik olarak kanıtlanmış hastaların lenforetiküler (tonsil, dalak, lenf nodu) dokularında prion hastalıklarıyla alakalı anormal proteinin pozitif olduğu bulunmuştur. (12)

**Beyin Biyopsisi:** Kesin tanı için tek yoldur fakat invaziv bir yöntemdir. Ayrıca beyin etkilenmeyen bölümden biyopsi alınırsa yanlış negatif sonuca neden olur. Nöropatolojisinde süngerimsi (spongiform) değişiklikler nöron kaybı özellikle basal ganglion ve talamusta astrositik gliozis mevcuttur. En çarpıcı nöropatolojik anormallik PrP plaklarıdır. Bu plaklar serebrum ve se-

rebellumda yaygın olarak dağılmışlardır ama basal ganglion, talamus ve hipotalamusda daha az sayıda bulunmaktadırlar.

Bunların çoğu kuru tipi plaklara benzer. Yaygın eozinofilik merkez, soluk periferleri vardır ve spongiform değişikliklerle çevrelenmişlerdir. (Resim) (13,14)

**Resim:** Serebral korteksen alınan biyopsi örneğinde ortada süngerimsi (spongiform) değişim bölgesi ile çevrili büyük kuru tipi plak. Sağda da daha küçük bir plak var ama süngerimsi (spongiform) değişim seyrek. (Hematoksilen ve eozin)

**Kaynaklar**

1. Collinge J. (1999) Variant Creutzfeldt-Jakob Disease. *Lancet*, 354:317-23
2. United States Department of Agriculture Animal and Plant Health Inspection Service (Jan 2001)
3. Stanley B Prusiner. Prion Disease and the BSE Crisis, *Science-Prusiner* 278 (5336):245
4. Rg Will, JW Ironside, M Zeidler, Sn Coumssens, Kestibeiro, A Alperovitch, S Poser, M Pocchiari, A Hofman, PG Smith. A new variant of Creutzfeldt-Jakob Disease in the UK. *Lancet* 1996; 347:921-25
5. The National CJD Surveillance Unit and the Department of Epidemiology and Popula-

- tion Sciences, London School of Hygiene and Tropical Medicine. Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance in the UK: fourth annual Report, 1995
6. Kulczycki J, Jedrzejowska H, Gajkowsk K, Tarnowska-Dzidusko E, Lojkowska W. Creutzfeldt-Jakob Disease in young people. *Euro J Epid* 1991; 7:501-04
7. Paul Brown. Bovine Spongiform Encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob Disease. *BMJ* 2001; 322:841-844 (4 April)
8. Will RG, Stewart G, Zeidler M, Macleod Ma, Knight RSG (1999). Psychiatric Features of new variant Creutzfeldt-Jakob Disease. *Psychiatric Bulletin*; 23:1-4
9. Zeidler M, Stewart GE, Barraclough CR. (1997) New Variant Creutzfeldt-Jakob Disease: neurological features and diagnostic tests. *Lancet*; 350:903-907
10. Zeidler M, Johnston EC, Bamber RWK. (1997) New variant Creutzfeldt-Jakob Disease; psychiatric features. *Lancet*. 350:908-910
11. Hsich G, Keenney K, Gibbs C, Lee K and Harrington M. "The 14-3-3 Brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for Transmissible Spongiform Encephalopathies". *New England Journal of Medicine*. 335:13:924-965 (September 26,1996)
12. Hill. (1999) *Lancet*, 353:183-189
13. Budka H, Aguzzi A, Brown P. Neuropathological diagnostic criteria for Creutzfeldt-Jakob Disease and other human spongiform encephalopathies (prion disease). *Brain Pathology* 1995; 5:459-66
14. Bell JE, Ironside JW. Neuropathology of Spongiform Encephalopathies in humans *Brit. Med. Bull.* 1993; 49:738-77.