

# KOMPLEX SYMPTOMATOLOGI FÖRSVÅRAR DIAGNOSTIKEN

**Creutzfeldt–Jakobs sjukdom (CJD) har en mångfaldig och svårtolkad symptomatologi. Här redovisas två fall som manar till eftertanke. Idag är det kliniska förloppet, med snabb demensutveckling och utveckling av episodisk tagg- och vågaktivitet i EEG samt biopsi av kortikal vävnad, av stort värde i diagnostiken. Nya analyser i likvor kan komma att få stor betydelse i framtiden.**

**I England har man uppmärksammat patientfall som insjuknat med en ny typ av CJD som histopatologiskt skiljer sig från den ordinära formen.**

Det finns fyra humana s k spongiforma encefalopatier: Kuru, Creutzfeldt–Jakobs sjukdom, Gerstmann–Straussler–Sheinkers syndrom (GSS) och letal familjär insomni (FFI). De är neuropatologiskt likartade och uppvisar uppluckrade neuron med vakuolisering, amyloida plack och astrocytär glios. CJD är vanligast av dessa sjukdomar, med en incidens på 1/1 000 000. Ca 10–15 procent av fallen är familjära.

Samtliga spongiforma encefalopatier är potentiellt smittsamma. CJD har överförts genom korneatransplantat [1], dura materimplantat [2], medelst EEG-elektroder [3] och kirurgiska instrument [4] som nyttjats på patienter med CJD. Tillväxthormon och gonadotropin framställt från human hypofysvävnad har också visat sig vara en smittkälla [5]. CJD orsakas troligen av en virusliknande partikel, s k prion, som mäter 10–12 nm i diameter. Inkubationstiden kan vara upp emot 20 år, vilket avsevärt försvårar smittspårning.

I tidigt skede kan diagnosen Creutz-

feldt–Jakobs sjukdom vara svår eller näst intill omöjlig att ställa på grund av symptomatologins mångfald och varierande presentation.

Detta illustreras i följande kasuistiker:

## Fallbeskrivning 1

En 54-årig man, tidigare väsentligen frisk, sökte läkare på grund av två veckors trötthet, ospecifik yrsel och spänningskänsla kring ögonen. Somatiskt och neurologiskt status samt rutinprov var normala. En vecka senare tillkom förändrad lukt- och smakupplevelse – patienten tyckte att mat luktade och smakade illa. Han var glömsk och okoncentrerad. Talet var emellanåt sluddrigt och då och då såg han dubbelt. Han var fumlig i vänster hand.

Vid undersökning sågs lätt dysmetri vid finger–nästest samt en högerslående nystagmus vid blick åt höger. För övrigt visade neurologisk undersökning normala fynd, likaså datortomografi av hjärnan drygt tre veckor efter sjukdomsdebuten.

Vid förnyad undersökning några dagar senare angav mannen även en känslensättning i vänster ansiktshalva. I vänster arm förelåg dysdiadokokinesi och en grovvägig postural tremor, som också sågs i huvud och halskotpelaren då han lyfte huvudet från undersökningsbritten. Han föll bakåt vid Rombergs test. Patienten lades in för utredning.

Rutinprov, inklusive omfattande likvorundersökning och serologi samt magnetisk resonanstomografi (MR) av hjärnan var normala. EEG-undersökning sex veckor efter sjukdomsdebuten visade bilaterala episodiska deltavågor frontalt (Figur 1).

Symtomen progredierade och sväljningssvårigheter tillkom. Ögonundersökning med två veckors mellanrum visade ett sjunkande visus från 1,3 till 0,7 på höger öga och från 1,3 till 0,8 på vänster. Öron-, näs- och halsundersökning visade normala förhållanden. Normala ögonrörelsehastigheter registrerades, men uppsplittrade följerörelser. Kalorisk spolning visade normala och symmetriska reaktioner. Audiogram var normalt.

## FAKTARUTA 1

### De vanligaste symtomen i olika faser av CJD

#### Tidiga symtom

Beteendestörningar  
Minnessvårigheter  
Huvudvärk  
Konfusion  
Syncope  
Yrsel

#### Senare symtom

Demens  
Myoklonier  
Pyramidala symtom (pareser m m)  
Visuella hallucinationer  
Intentionstremor och andra cerebellära symtom (ataxi, astasi m m)  
Epileptiska anfall  
Kortikal blindhet  
Dysartri och andra bulbära symtom  
Derangerade högre kortikala funktioner

#### Terminala symtom

Akinetisk mutism, koma.

Patienten remitterades till universitetskliniken cirka sju veckor efter sjukdomsdebuten. Han utvecklade där myoklonier i främst armarna, samt generellt stegrade sträckreflexer. EEG visade efter åtta veckors sjukdom inslag av epileptiform aktivitet frontalt bilateralt (Figur 2).

Patienten misstänktes lida av Creutzfeldt–Jakobs sjukdom. Symtomen förvärrades efter hand, med tilltagande minnesförsämring och personlighetsförändring. De sista veckorna i livet hade mannen även aggressionsutbrott samt syn- och hörselhallucinationer. Han avled cirka tio veckor efter sjukdomsdebuten. Hjärnan undersöktes histopatologiskt och visade fynd förenliga med CJD.

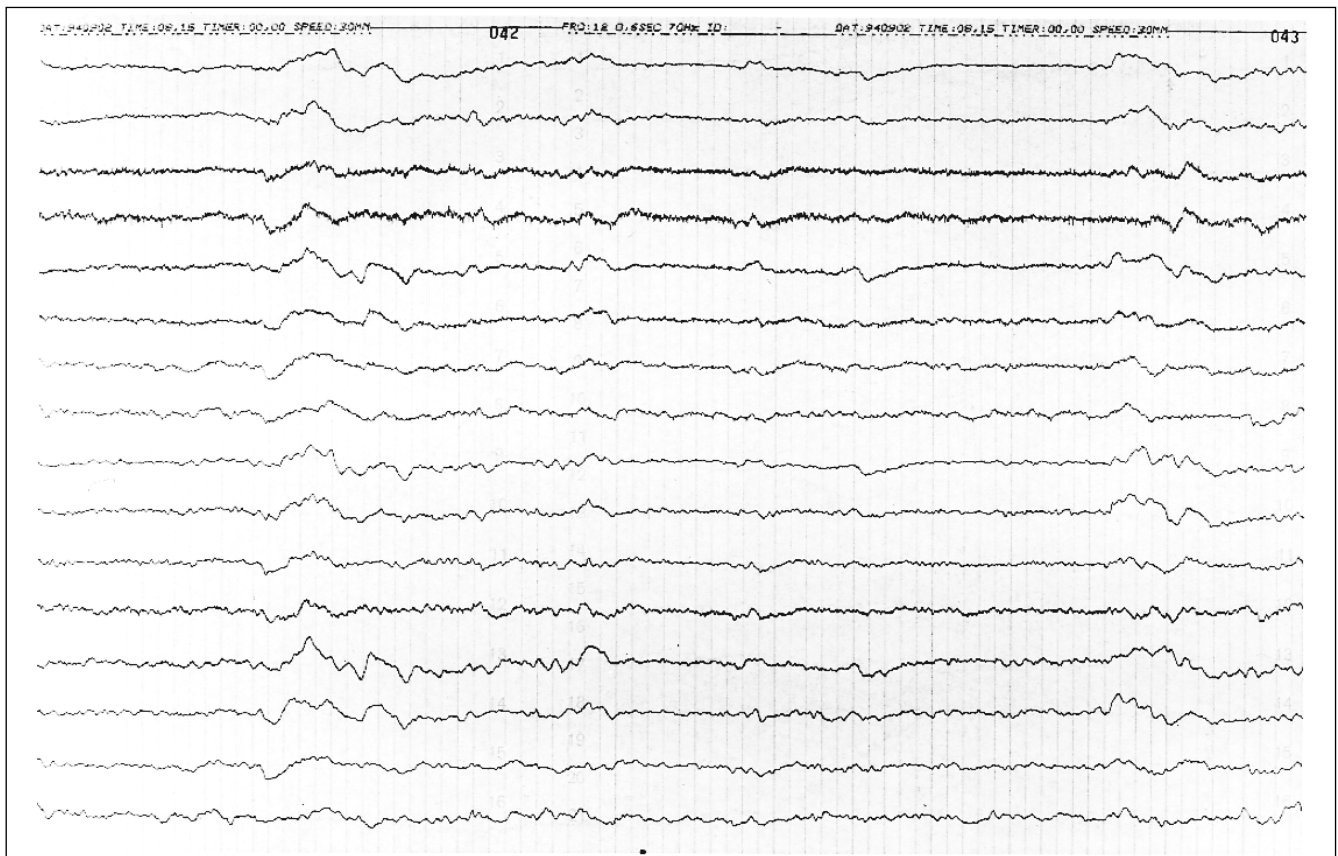
## Fallbeskrivning 2

En 65-årig man fick i april 1995 balans- och gångsvårigheter. I juni sökte han läkare, som fann ataxi vid häl–knätest och falltendens bakåt vid Rombergs test. Datortomografi av hjärnan visade ett flertal millimeterstora högersidiga infarktmissstänkta förändringar i pons, i

## Författare

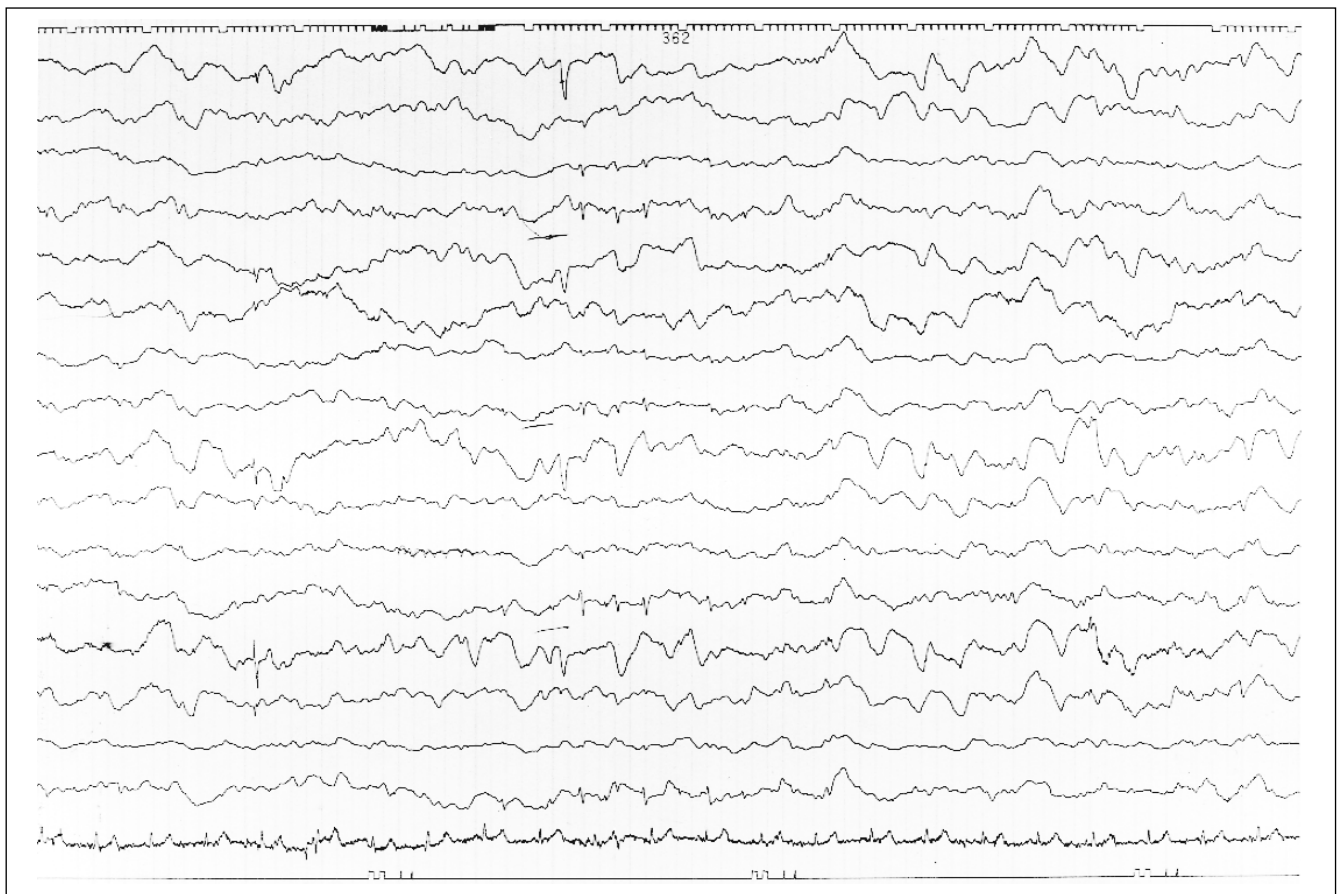
TONY WADER

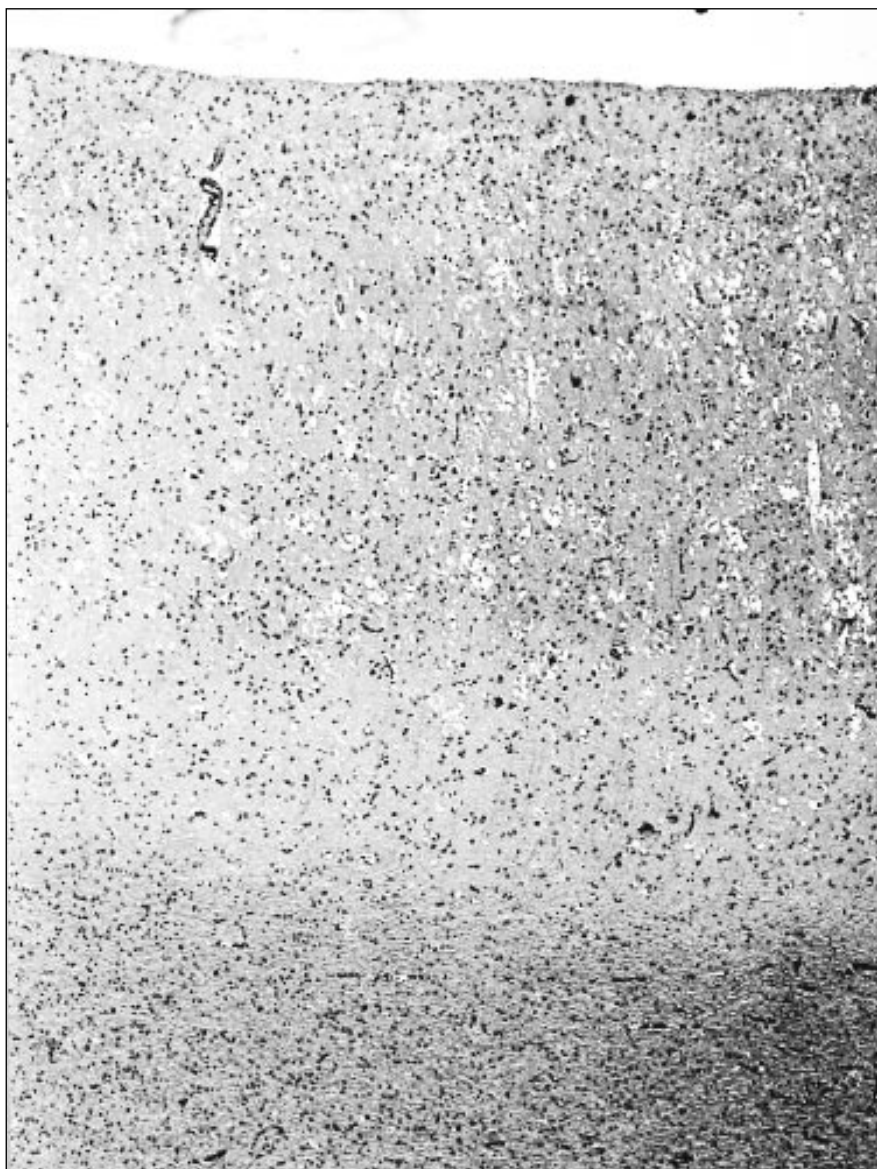
leg läkare, underläkare neurologiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS, Malmö.



**Figur 1.** EEG-undersökning cirka sex veckor efter sjukdomsdebuten. Här kan ett tränat öga se en antydning till bilaterala episodiska deltvågor frontalt med frekvens 2–4 Hz (på bilden avvikande stora oregelbundna komplex).

**Figur 2.** EEG-undersökning efter ytterligare två veckors sjukdomsförlopp visar patologiska fynd med progress och tydligare inslag av epileptiform aktivitet frontalt bilateralt (ses som inslag av tagg- och vågformationer som avviker från grundaktiviteten).





**Figur 3.** Cerebrala cortex uppvisar multipla vakuoler i alla laminae (översta delen av bilden) och ökad cellularitet (astrocytär glios) i det molekylära ytliga skiktet. Den lägre tredjedelen av bilden uppvisar normala fynd (vit substans). x 46. Bilden har ställts till förfogande av professor Arne Brun, Universitetssjukhuset i Lund.

vänster lillhjärnshemisfär och frontalt på vänster sida. Infarktarna verifierades vid MR-undersökning i augusti.

Besvären progredierade och patienten remitterades till neurologisk klinik i början av augusti. Han hade då även de senaste två veckorna utvecklat en kognitiv försämring. Han kunde inte föra en adekvat konversation, var desorienterad till tid och hade stora svårigheter med 100-7-test, ett räknetest. Somatisk undersökning visade normala fynd.

Vid neurologisk undersökning framkom uppsplittrade ögonföljerörelser och lätt nedsatt vibrationssinne distalt i fötterna, liksidigt svaga sträckreflexer i armarna och areflexi i benen. Babinskis tecken saknades. Vidare noterades s k

primitiva reflexer i form av gripreflexer bilateralt samt palmomentala-, glabella- och sugreflex. Patienten föll baklänges vid Rombergs test. Dysdiadokokinesi sågs i vänster hand.

Rutinprov, inklusive s k vaskulitprov (P-ANCA, C-ANCA, ANF-antikroppar), reumaprov, S-kobalaminer och B-folat, S-ammoniak, antikroppar mot Borrelia-antigen, PSA, lues och HIV, var alla normala. Koagulationsutredning visade en patologisk APC-resistensknot. Likvorundersökning visade normala förhållanden, likaså EKG, ultraljudsundersökning av hjärta, halskärl och buk. Temporalisbiopsi och fyrcärlsangiografi visade normala fynd. Upprepade EEG-undersökningar under augusti-november visade måttlig generell förlängsamning. Blodflödesmätning (r-CBF) visade måttligt sänkt hjärnblodflödesnivå frontalt bilateralt, samt inom subkortikala periventrikulära strukturer.

Patientens symtom progredierade och han behövde hjälp med enkla var-

dagsaktiviteter. I mitten av augusti förelåg emellanåt en mutistisk störning, dessemellan inslag av konfabulering. Några veckor senare tillkom myoklonier i armar och ben.

För att säkerställa diagnosen Creutzfeldt-Jakobs sjukdom föreslogs en hjärnbiopsi, som dock av praktiska skäl ej kom att utföras. Patienten avled några månader senare på sjukhem efter ett snabbt progredierande sjukdomsforlopp. Den omedelbara dödsorsaken var bronkopneumoni. Patientens hjärna undersöktes neuropatologiskt och uppvisade förändringar som vid Creutzfeldt-Jakobs sjukdom (Figur 3).

### Kommentar

Som framgår av dessa fallbeskrivningar har patienter med CJD ofta en varierande och svårtolkad symtomatologi, särskilt i början av sjukdomen. Denna kan utgöras av högre funktionsstörningar eller tämligen akut debuterande fokala neurologiska symtom. I detta skede är därför de differentialdiagnostiska möjligheterna många.

De vanligaste symtomen vid CJD framgår av Faktaruta 1, några av de viktigaste differentialdiagnoserna av Faktaruta 2.

Först när den i regel snabbt progredierande sjukdomsutvecklingen är uppenbar, med demens, spridda fokala borfallssymtom och utveckling av myoklonier blir diagnosen sannolik. Sedvanliga datortomografiska undersökningar är normala, liksom flertalet laboratorieparametrar. EEG-undersökning kan ge stöd för diagnosen vid förekomst av bilateral episodisk tagg- och vågaktivitet, »Spike and wave», men kan behöva upprepas flera gånger [6]. I likvor ses förhöjda nivåer av neuronspecifikt enolas, ubiquitin; framför allt kan förekomst av protein 14-3-3 [7-9] ge stöd för diagnosen. Denna säkerställs genom mikroskopisk undersökning av kortikal vävnad eller först post mortem.

### Den nya varianten av CJD

På senare år har man i England uppmärksammat yngre patienter som insjuknat med symtomatologi liknande den vid CJD. Symtomutvecklingen har varit atypisk och EEG-förändringar av den typ som oftast ses vid CJD har saknats. Man misstänker att det kan finnas ett samband mellan denna nya variant av Creutzfeldt-Jakobs sjukdom (nvCJD) och bovin spongiform encefalopati (BSE, den s k galenkosjukan). Neuropatologiskt finns det likheter mellan nvCJD och BSE.

En stor epidemiologisk undersökning har gjorts i England, där man kartlagt alla sporadiska fall under 1970-1996 av Creutzfeldt-Jakobs sjukdom. Hela 662 fall registrerades

## FAKTARUTA 2

### Viktiga differentialdiagnoser

#### Degenerativa demenssjukdomar

Alzheimers sjukdom

Parkinsons sjukdom

Picks sjukdom

Corticobasal degeneration

Olivopontocerebellär atrofi m fl

#### Cerebrovaskulära sjukdomar

Vaskulit

Aterosklerotisk hjärnkärlsjukdom

#### Infektioner

Bakteriella: t ex tbc, listeria, Borrelia, syfilis

Virus:

JC-virus (polyomagruppen)

Mässling

Subakut skleroserande panencefalit

Rubella

Progressiv rubellapanencefalit

HIV/aids

#### Övriga

Alkoholism

Wernicke-Korsakoffs syndrom

Neurosarkoidos

Hjärntumör

Tungmetallförgiftning, t ex vismut

Pseudodemens

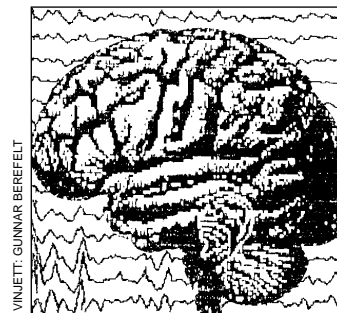
Depression

Progressiv multifokal encefalopati

- Bortone E, Bettoni L, Giorgi C, Terzano MG, Trabattoni GR, Mancina D. Reliability of EEG in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 90: 323-30.
- Jimi T, Wakayama Y, Shibuya S, Nakata H, Tomoru T, Takahashi Y et al. High levels of nervous system-specific proteins in cerebrospinal fluid in patients with early stage Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Chim Acta* 1992; 211: 37-46.
- Manaka H, Kato T, Kurita K, Katagiri T, Shikama Y, Kujirai K et al. Marked increase in cerebrospinal fluid ubiquitin in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci Lett* 1992; 139: 47-9.
- Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ Jr, Lee KH, Harrington MG. The 14-3-3 protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1996; 335 (13): 924-30.
- Hill AF, Zeidler M, Ironside J, Collinge J. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. *Lancet* 1997; 349: 99-100.
- Cousens SN, Ziedler M, Esmonde TF, De Silva R, Wilesmith JW, Smith PG et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the United Kingdom: analysis of epidemiological surveillance data for 1970-96. *BMJ* 1997; 315: 389-95

Se även medicinsk kommentar  
i detta nummer.

# EPILEPSI



## Särtryck av en serie i Läkartidningen 1996-1997

Epilepsi är en av de största grupperna av neurologiska sjukdomar. Omkring 60 000 personer i Sverige har aktiv epilepsi, och man räknar med att ca 10 procent av befolkningen någon gång får ett epileptiskt anfall.

De senaste årens utveckling har inneburit väsentliga förändringar i diagnostiken och behandlingen av epilepsi. Farmakologisk terapi gör relativt snabbt en dominerande andel patienter anfallsfria, och prognosen på längre sikt är inte heller oönskad.

Förändringarna i diagnostiken och tillkomsten av flera nya medel motiverar den uppdatering som Läkartidningens serie om epilepsi syftade till. Seriens artiklar har nu samlats i ett särtryck, som utöver farmakoterapi och kirurgisk behandling belyser epidemiologisk differentialdiagnostik, utredning samt rehabilitering. Även de särskilda problemen vid epilepsi och graviditet analyseras.

Häftet omfattar 9 artiklar på sammanlagt 40 sidor + omslag. Priset är 45 kronor, vid köp av 11-50 ex 40 kronor och vid större upplagor 35 kronor/ex.

Beställer härmed

..... ex Epilepsi

Namn

Adress

Postnummer/Postadress

Insändes till Läkartidningen,  
Box 5603, 114 86 Stockholm

Märk gärna kuvertet »Epilepsi»

Telefax: 08-20 76 19

som sporadiska fall av CJD, men något säkert samband med BSE har man ännu inte kunnat säkerställa [10].

En ny teknik har utvecklats, där proteasresistent prionprotein analyseras med western blot-teknik som tros kunna skilja mellan CJD och nvCJD. Denna markör kan användas vid immunhistokemisk infärgning av tonsillvävnad och kommer eventuellt att underlätta diagnostiken i framtiden [11].

### Referenser

- Manuelidis EE, Angelo JN, Gorgacz EJ, Jung HK, Manuelidis L. Experimental Creutzfeldt-Jakob disease transmitted via the eye with infected cornea. *N Engl J Med* 1977; 296: 1334-6.
- Thadani V, Penar PL, Partington J, Kalb R, Janssen R, Schonberger LB et al. Creutzfeldt-Jakob disease probably acquired from a cadaveric dura mater graft. Case report. *J Neurosurg* 1988; 69: 766-9.
- Bernoulli C, Siegfried J, Baumgartner G, Regli F, Rabinowicz T, Gadjusek DC et al. Danger of accidental person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet* 1977; 1: 478-9.
- Will RG, Matthews WB. Evidence for case to case transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45: 235-8.
- Powell-Jackson J, Weller RO, Kennedy P, Preece MA, Whitcombe EM, Newsom-Davis J. Creutzfeldt-Jakob disease after administration of human growth hormone. *Lancet* 1985; 2: 244-6.