
De ziekte van Creutzfeldt-Jakob bij een 80-plusser

Auteurs: Evelien Blikendaal, Letty Oudewortel

Samenvatting

De ziekte van Creutzfeldt-Jakob is een zeldzame neurodegeneratieve ziekte die in vier vormen kan voorkomen. De sporadische vorm, de familiale vorm, de iatrogene vorm en de variant Creutzfeldt-Jakob. De sporadische vorm wordt gezien bij ongeveer 1 per miljoen mensen per jaar en gaat gepaard met snel progressieve cognitieve achteruitgang, psychiatrische en neurologische symptomen. De diagnostiek en de begeleiding van de patiënten is onder andere door het complexe en heterogene beeld een grote uitdaging, vooral als de presentatie afwijkt van de standaard. In dit artikel beschrijven we een diagnostische worsteling bij een oudere patiënt.

Creutzfeldt-Jakob disease in a person over the age of 80

Abstract

Creutzfeldt-Jakob disease is a rare neurodegenerative disease that can occur in four forms. The sporadic form, the familial form, the iatrogenic form and variant Creutzfeldt-Jakob disease. The sporadic form is seen in about 1 per million people per year and is associated with rapidly progressive cognitive decline, psychiatric and neurological symptoms. The diagnosis and counseling of patients is a major challenge because of the complex and heterogeneous presentation, especially if the presentation differs from the standard. In this article we describe a diagnostic struggle regarding an elderly patient.

Kernwoorden: 80+, Creutzfeldt-Jakob, diagnose

Keywords: 80+, Creutzfeldt-Jacob, Diagnosis

Casus

Dhr. K, een 81 jaar oude gehuwde man, wordt door de huisarts verwezen naar de geheugenpoli voor diagnostiek in verband met sinds 3 jaar bestaande cognitieve achteruitgang. Zijn echtgenote beschrijft verandering van het karakter (sneller boos en dwangmatiger), lichte geheugenproblemen en lichte overzichts- en planningsproblemen. (I)ADL geeft geen problemen. Patiënt woont met echtgenote in een eengezinswoning en rijdt nog auto. Patiënt zelf ervaart geen problemen. De voorgeschiedenis vermeldt onder andere een myocardinfarct met dotterbehandeling (PTCA), atriumfibrilleren en diabetes mellitus. De familieanamnese voor dementie is negatief. Er zijn geen aanwijzingen voor een depressie.

Bij onderzoek is de score van de CAMCOG 85 (104) en de MMSE 24 (30). Patiënt presteert onder de norm op de testonderdelen voor oriëntatie in tijd en plaats, geheugen voor recente nieuwsfeiten en praxis. Bij neurologisch en algemeen lichamelijk onderzoek worden geen afwijkingen gevonden, evenmin als bij bloedonderzoek. Op de CT-hersenen wordt geringe atrofie gezien, geen structurele of vasculaire afwijkingen. De diagnose beginnende M. Alzheimer wordt gesteld. Galantamine wordt gestart en patiënt wordt verwezen naar het DOC (dementie onderzoek en consultatie) team voor ondersteuning en begeleiding door een casemanager.

Enkele weken na het starten van de galantamine wordt deze gestaakt in verband met hallucinaties die na het staken verdwijnen. De cognitieve problemen nemen snel toe. Vooral het geheugen gaat achteruit, er ontstaan stoornissen in het dag-

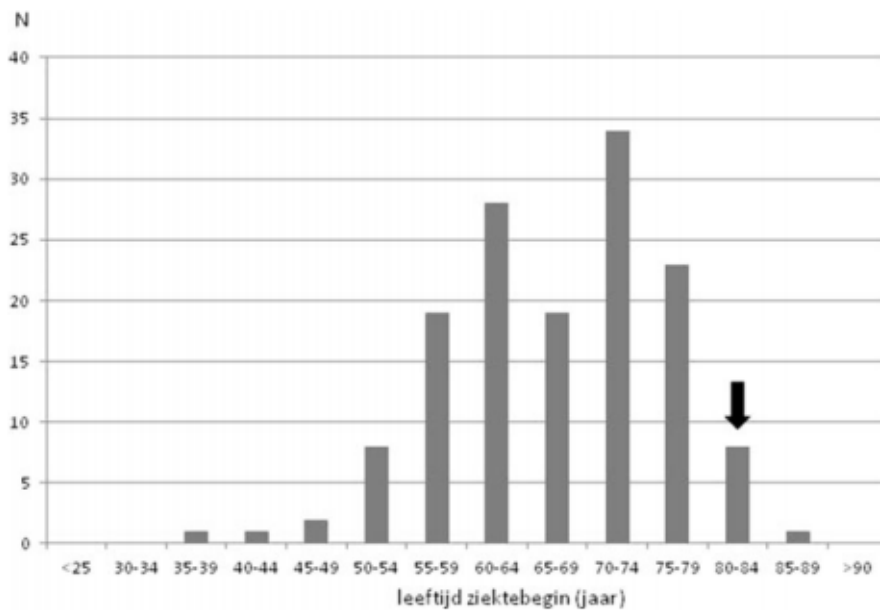
nachtritme en apraxie wordt ernstiger. Na enkele weken keren de hallucinaties terug. Risperidon wordt gestart waarop de hallucinaties toenemen. Ook de risperidon wordt gestaakt. In de volgende weken verslechtert de motoriek met vallen als gevolg. Door de snelle cognitieve achteruitgang, het vallen en de hallucinaties kan patiënt niet meer door echtgenote worden verzorgd. Het beloop is dusdanig progressief dat er twijfels zijn ontstaan over de diagnose M. Alzheimer. Besloten wordt patiënt op te nemen op de klinische opnameafdeling voor psychogeriatric van GGZ Dijk en Duin voor diagnostiek en behandeling.

Bij opname zien wij een vriendelijke man met een zeer slechte concentratie waardoor de conversatie stil valt. Het bewustzijn is verlaagd. De aandacht is goed te trekken maar niet te behouden. De oriëntatie is gestoord in trias. Het korte- en langetermijngeheugen zijn gestoord. Patiënt pakt denkbeeldige dingen van tafel. Het denken is vertraagd en verhoogd associatief. De stemming is licht eufoor. Tijdens het gesprek vallen woordvindproblemen en een dysartrie op.

Bij algemeen lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek worden geen afwijkingen gevonden. Bij neurologisch onderzoek zien we een centrale facialisparese links, myoclonieën in armen, benen en gelaat, een breedbasisch looppatroon en forse evenwichtsstoornissen. Ook is opvallend dat patiënt misgrijpt bij het pakken van een kopje. Coördinatie, kracht en sensibiliteit zijn door de slechte instrueerbaarheid verder niet goed te onderzoeken.

Binnen enkele dagen ontwikkelt patiënt ook een nystagmus, een tandradfenomeen aan beide armen en extensiespasmen aan alle ledenmaten. Het bewustzijn schommelt en patiënt lijkt te hallucineren. Spreken is niet meer mogelijk, het eten gaat zeer moeizaam als gevolg van een apraxie en slikstoornissen, de myoclonieën nemen toe. Patiënt raakt bedlegerig. Op grond van het snel progressieve beloop en de genoemde klinische verschijnselen wordt de diagnose ziekte van Creutzfeldt-Jakob overwogen. Differentiaal diagnostisch wordt gedacht aan Lewy Body Dementie,² delier bij AD of een encefalitis. De verdenking op CJD wordt met familie uitgebreid besproken. Een CT-hersenen wordt herhaald en ook nu zijn geen andere afwijkingen dan enige atrofie te zien. Vanwege de motorische onrust is het niet mogelijk een EEG te verrichten. Verwijzing van patiënt voor verdere diagnostiek blijkt niet haalbaar, zodat uiteindelijk een liquorpunctie wordt verricht in de psychogeriatric opnameafdeling. De liquor is kleurloos en helder, leukocyten 3/ul (N0G5/ul), eiwit totaal 0.69 g/l (N0 0.26–0.79 g/l), glucose 4.2 mmol/l (N02/3x pl.gluc mmol/l). Tevens wordt de liquor opgestuurd voor onderzoek op onder andere het 14-3-3 eiwit, S100b en paraneoplastische antistoffen. In afwachting van deze uitslagen wordt duidelijk dat patiënt zal gaan overlijden. De myoclonieën worden in eerste instantie met diazepam onder controle gehouden. Al snel is dit niet meer afdoende. Er lijkt tevens sprake te zijn van pijn, vooral bij de zorgmomenten. In overleg met familie wordt gestart met morfine 5 mg 6 dd en dormicum 5 mg 6 dd via een vleugelnaald waarna patiënt de volgende dag rustig overlijdt. Totaal is patiënt dan twee weken op onze afdeling. De totale ziekteduur is ruim 3,5 jaar. Na het overlijden blijkt het 14-3-3 eiwit in de liquor inderdaad positief. Ook het S100b (11,6 ug/l, N0G3.9 ug/l) en de T-tau/P-tau ratio (970, N0G10) zijn verhoogd. Paraneoplastische antistoffen zijn negatief. Bij obductie wordt het volgende gezien:

Macroscopie: gewicht 1260 g. Hoogstens geringe atrofie frontaal beiderzijds. Geen haarden. Microscopie: zeer uitgebreide spongiose. Met specifieke anti-lichamen voor prionen, met name forse perivacuolaire aankleuring in de frontale cortex en thalamus. Geen positieve alfa synucleinopathie kleuring voor lewy lichaampjes. B-amyloid kleuring: diffuse plaques. Tau kleuring: veel dystrofe neurieten maar geen tangels. Conclusie: hersenen met de ziekte van Creutzfeldt-Jakob, sporadische vorm (subtype MM2C volgens Parch 2009 (Prof. Dr. J.M Rozemuller, patholoog))

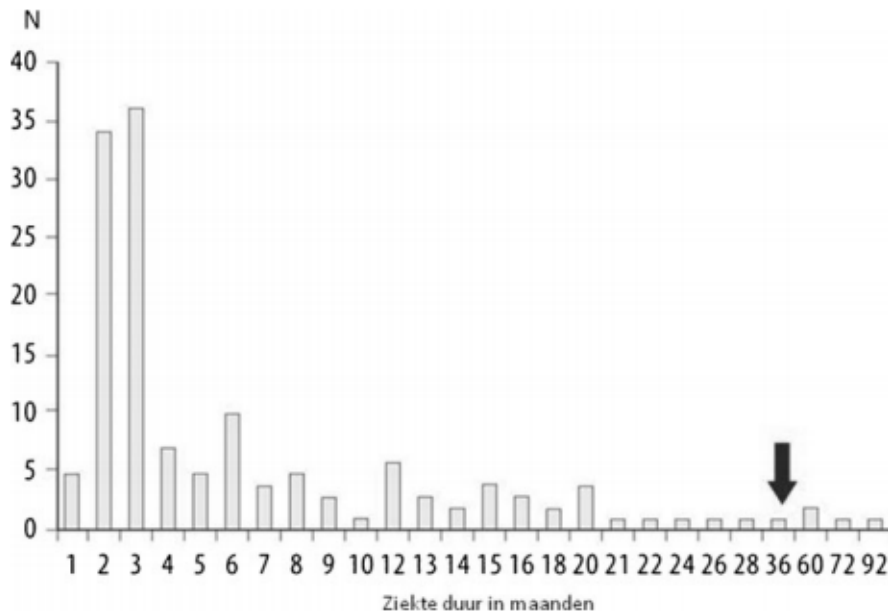


Figuur 1 Gebaseerd op leeftijden bij het begin van de ziekte van 143 Nederlandse patiënten zoals gerapporteerd aan het Nederlands Surveillance Centrum voor Prionziekten, UMC Utrecht, in de jaren 1997–2009, zie ook *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2009;153:A172

Discussie

De ziekte van Creutzfeldt-Jakob is een snel progressieve neurodegeneratieve aandoening die per jaar bij ongeveer 1 op de miljoen personen voorkomt. De ziekte werd voor het eerst beschreven door H. G. Creutzfeldt (1885–1964) en A. Jakob (1882–1927) in 1920 en 1921. Creutzfeldt-Jakob is een prionziekte. Het lichaamseigen prioneiwit wordt omgezet in een pathologische vorm. De reden van omzetting van de lichaamseigen prionen in de pathologische prionen is voornamelijk niet duidelijk. De ziekte kan worden onderverdeeld in vier vormen: de sporadische vorm, de familiale vorm, de iatrogene vorm en de variant Creutzfeldt-Jakob. In 85–90% betreft het de sporadische vorm. De familiale vorm komt in Nederland zeer zelden voor. Wereldwijd komt deze genetische vorm bij ongeveer 10% van de gevallen voor. De iatrogene vorm wordt zeer zelden gezien bij bijvoorbeeld personen die in de jaren tachtig met menselijk groeihormoon zijn behandeld of een duratransplantatie hebben ondergaan. Wereldwijd is deze vorm maar bij ongeveer 300 mensen beschreven. De laatste vorm is de variant Creutzfeldt-Jakob, hoogstwaarschijnlijk veroorzaakt door BSE. In Nederland zijn tot op heden slechts 3 gevallen bekend.¹

De beschreven casus betreft naar alle waarschijnlijkheid de sporadische vorm. Deze wordt gekenmerkt door snel progressieve cognitieve achteruitgang gecombineerd met neurologische en psychiatrische symptomen. De iatrogene vorm kan uitgesloten worden vanwege het gebrek aan risico factoren zoals gebruik van groeihormonen of intracranieel ingreep. Ook de familiale vorm is niet aannemelijk, de familie anamnese voor progressief verlopende dementie is negatief. Een spontane mutatie behoort nog tot de mogelijkheid maar is niet verder onderzocht.



Figuur 2 Gebaseerd ziekteduur in maanden bij 146 Nederlandse patiënten met een prionziekte zoals gerapporteerd aan het Nederlands Surveillance Centrum voor Prionziekten, UMC Utrecht, in de jaren 1997–2009, zie ook *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2009;153:A172

Door de zeldzaamheid van het beeld, de verschillen in presentatie en de complexe diagnostiek is de diagnose moeilijk te stellen. Differentiaaldiagnostisch kan gedacht worden aan de ziekte van Alzheimer, Lewy Body Dementie, vasculaire dementie, encefalitis, (viraal, autoimmuun bijvoorbeeld Hashimoto, paraneoplastisch) metastasen en metabole encephalopathie.

De leeftijd van onze patiënt, 81 jaar, is bovengemiddeld maar in tegenstelling tot hetgeen vaak gedacht wordt is de sporadische vorm CJD op hoge leeftijd (75 jaar of ouder) niet extreem zeldzaam (Figuur 1). De piekincidentie ligt rond de 66 jaar.³ Onduidelijk is echter of de incidentie daadwerkelijk afneemt of dat bij ouderen sprake is van onderdiagnostiek.⁴

Ook de totale ziekteduur van ruim 3,5 jaar is langer dan in de literatuur wordt beschreven. Gemiddeld is de overleving vanaf de eerste symptomen acht maanden (Figuur 2). Van een overleving van meer dan 36 maanden is maar in 2% tot 3% van de gevallen sprake.³ De snelle achteruitgang gecombineerd met de neurologische symptomen waren bij onze patiënt van de laatste zes maanden. De hypothese dat er naast de ziekte van Creutzfeldt-Jakob ook sprake was van een al langer bestaande m. Alzheimer kon bij obductie niet worden bevestigd. Hoewel er sprake was van seniele plaques en de Tau kleuring ook positief was zijn er slechts enkele tangels aangetroffen. Ofwel de gevonden afwijkingen van tau en plaques zijn passend bij een verouderd brein of zijn passend bij een beginnende M. Alzheimer. De drie jaar voorafgaande geheugenklachten en bevindingen op de geheugenpoli zouden klinisch passend kunnen zijn bij een beginnende M Alzheimer. Echter in het obductieverslag wordt gesproken van hersenen met ziekte Creutzfeld-Jakob van sporadische vorm (subtype MM2C) en verouderingsverschijnselen met diffuse plaques en slechts enkele tangels in hypocampus: onvoldoende om de eerdere diagnose M Alzheimer te bevestigen. Subtype MM2C (methionine homozygotie met type 2 prion eiwit: corticale type) past bij een langer beloop van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob en begint gemiddeld op een latere leeftijd.

De diagnose dient dus niet alleen te worden overwogen bij "jonge" patiënten met snel progressieve cognitieve achteruitgang gecombineerd met psychiatrische en neurologische symptomen. Jonge leeftijd van patiënten en het atypische en progressieve beloop vanaf de eerste ziekteverschijnselen zullen belangrijke factoren zijn voor uitgebreidere diagnostiek, maar ook bij oudere patiënten met een atypisch beloop is uitgebreid onderzoek onmisbaar. Toegang tot dergelijke diagnostiek en de daarbij behorende expertise is dus (soms) ook noodzakelijk voor patiënten met psychogeriatrische problematiek. Aanvullend EEG- beeldvormend en liquoronderzoek kan de diagnose ondersteunen maar zekerheid bij leven kan alleen worden verkregen door een hersenbiopt. Dit laatste onderzoek heeft niet de voorkeur en wordt maar zeer zelden uitgevoerd.

Het stellen van de diagnose is belangrijk. In de eerste plaats om behandelbare ziekten, bijvoorbeeld een encefalitis, uit te kunnen sluiten. Tevens kan door het stellen van de diagnose en de prognose de juiste ondersteuning aan patiënt en mantelzorg geboden worden. In ons geval waren echtgenote en kinderen dankbaar dat de diagnose gesteld is. Veel vragen die de afgelopen jaren onbeantwoord bleven konden nu beantwoord worden. Helaas is behandeling (nog) niet mogelijk.

Dankbetuiging

Wij danken Professor dr. W.A. van Gool voor het kritisch meelesen.

Auteurs

E. Blikendaal

Specialist ouderengeneeskunde in opleiding, Gerion, Zorgcirkel lokatie Westerhout

Specialist ouderengeneeskunde in opleiding, Gerion, Amsterdam

Zorgcirkel lokatie Westerhout, Alkmaar

corresponderend auteur

Email: E.Blikendaal@zorgcirkel.com

Letty Oudewortel

specialist ouderengeneeskunde - Parnassia Groep, Ouderenkliniek, Opname Psychogeriatric

Parnassia Groep, Ouderenkliniek, Opname Psychogeriatric, Castricum.

Amsterdam UMC, Afdeling Huisartsengeneeskunde en Ouderengeneeskunde.

Corresponderend auteur

Email: l.oudewortel@parnassia.nl

Literatuurlijst

1. Croes EA, van Duijn CM. De ziekte van Creutzfeldt-Jakob. Informatie folder afdeling epidemiologie, faculteit geneeskunde, Erasmus Universiteit Rotterdam. 2009.
2. Lemstra AW, Schoenmaker N, Rozemuller-Kwakkel AJM, van Gool WA. The association of neuroleptic sensitivity in Lewy body disease with false positive clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Department of Neurology and neuropathology, Academic Medical Centre, Amsterdam, The Netherlands. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2006;21:1-5. 10.1002/gps.1602
3. Jansen C, Schuur M, Spliet WGM, van Gool WA, van Duijn CM, Rozemuller AJM. Elf jaar obducties wegens de ziekte van Creutzfeldt-Jakob in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2009;153A172-
4. Knight R. Creutzfeldt-Jakob Disease: A Rare Cause of Dementia in Elderly Persons. Edinburgh, United Kingdom. *Clinical and infectious diseases*. 2006;43:340-6. 10.1086/505215