

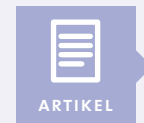
Late diagnose bij een patiënt met de ziekte van Creutzfeldt-Jakob in een psychiatrisch ziekenhuis

S. ROEST, I. MESTDAGH, C. DE GRAVE, P. PALS

SAMENVATTING Een 51-jarige danslerares werd wegens angst en depressieve klachten verwezen naar de afdeling diagnostiek van ons psychiatrisch ziekenhuis. Het klinische beeld was suggestief voor organiciteit, wat echter pas in een laat stadium kon worden geobjectiveerd. We beschrijven het ziektebeloop van patiënte, bij wie er een uitgesproken psychiatrische presentatie van de ziekte van Creutzfeldt-Jakob was en we onderzoeken mogelijke handvatten voor vroegere diagnose.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)12, 891-894

TREFWOORDEN dementie, differentiaaldiagnose, psychiatrische symptomen, ziekte van Creutzfeldt-Jakob



De ziekte van Creutzfeldt-Jakob (CJD) is een zeldzame, maar onbehandelbare, letale neurodegeneratieve aandoening die deel uitmaakt van de humane prionziekten. Prionziekten veroorzaken een spongiforme encefalopathie met klinisch onder andere myoklonieën en gangstoornissen. CJD kan daarnaast ook gepaard gaan met cognitieve en psychiatrische symptomen zoals een snel progressieve dementie, slaapstoornissen, psychotische symptomen, gedragsveranderingen, angst en depressie (Meynen e.a. 2001, Van Everbroeck e.a. 2001). Zowel psychiaters als neurologen kunnen als (eerste) behandelaar met de ziekte te maken krijgen.

Door de grote variabiliteit van de symptomen in de vroege stadia van de ziekte ontstaat in veel gevallen vertraging bij het stellen van de correcte diagnose (Paterson e.a. 2012). We onderzoeken welke factoren richtinggevend kunnen zijn voor een vroegere diagnose. Een vroege diagnose stelt de patiënt en familie in staat om zich te richten op palliatieve zorg en het naderende levenseinde. Bij elke snelle achteruitgang van cognitieve, motorische en gedragsfuncties is uitgebreid diagnostisch onderzoek van cruciaal belang om eventuele behandelbare oorzaken van snel progressieve dementie op te sporen (Shrestha e.a. 2015).

GEVALSBESCHRIJVING

Patiënte A, een 51-jarige blanke vrouw, had een blanco psychiatrische voorgeschiedenis. Op somatisch vlak had zij hypercholesterolemie en in het verleden was een vari-

ectomie bij haar verricht. De huisarts verwees patiënte aanvankelijk naar een psychiatrische afdeling in een algemeen ziekenhuis wegens een depressieve decompensatie. Na een verblijfsduur van 5 weken werd zij vandaaruit doorverwezen naar ons psychiatrisch ziekenhuis (PZ) voor diagnostiek en behandeling.

Bij opname in het PZ zagen wij een goed verzorgde vrouw; haar uiterlijk was conform kalenderleeftijd. Het bewustzijn was helder en de aandacht was goed te trekken, maar niet lang vast te houden. Patiënte was georiënteerd in tijd, plaats en persoon, maar was enigszins verstrooid en gespannen in het contact. We schatten haar intelligentieniveau als gemiddeld. De stemming was bedrukt, patiënte was zeer wanhopig over de toekomst. Er was geen suïcide-ideatie. Patiënte had concentratie- en geheugenproblemen en klaagde over vermoeidheid. Zij rapporteerde slaapproblemen (onrustige slaap en te vroeg ontwaken) en nachtmerries. Overdag had zij last van afschrikwekkende beelden die ze niet nader in detail kon beschrijven. Ze had een benepen stem en er was duidelijk sprake van een houterige gang.

Aanvullend technisch onderzoek gaf geen aanknopingspunten voor somatische oorzaken. Bloedonderzoek, een CT van de hersenen, een EEG en een NMR van de hersenen leverden geen bijzonderheden. Bij neurologisch onderzoek werd melding gemaakt van verkorte paslengte en lichte afwijkingen bij cerebellaire proeven.

Anamnestic waren er argumenten voor een posttraumatische stressstoornis (PTSS), depressie, angststoornis en psychotische elementen. Ook slaapproblemen waren prominent aanwezig en deze bleken, net als de genoemde stoornissen, bijzonder therapieresistent.

Na 6 weken in het PZ zagen we toenemende verwardheid en cognitieve stoornissen. Patiënte kreeg ook ataxie van de bovenste ledematen. Ze hyperventileerde regelmatig, had hoofdpijn en constipatie en zag dubbel. Op de *Mini-Mental State Examination* (MMSE) uitgevoerd in de laatste week van opname in het PZ scoorde zij 12/30.

Na een verblijf van 3 maanden moest patiënte wegens de ernst van de fysieke klachten worden overgeplaatst naar de afdeling Neurologie van het algemeen ziekenhuis (AZ). Tien dagen na opname in het AZ toonde het eeg gegeneraliseerde, synchrone trifasische complexen, aanvankelijk geïsoleerd. Bij volgende eeg's werden deze complexen meer en meer ritmisch tot continu. Analyse van de liquor was zwak positief voor 14-3-3-proteïne.

Op basis van klinische beeld, het typische eeg-beeld en gedetecteerd 14-3-3-eiwit stelde men de waarschijnlijkheidsdiagnose cJD. De waargenomen afwijkingen op NMR van de hersenen werden slechts retrospectief herkend. De eerste NMR (bij 11 weken opname in het PZ) toonde de voor cJD karakteristieke afwijkingen in de cortex bij diffusieopnames. Een tweede NMR van de hersenen (9 dagen na opname in het AZ) bracht ook diffusieafwijkingen ter hoogte van de basale kernen aan het licht.

In het AZ verslechterde de toestand van patiënte in de loop van drie weken naar akinetisch mutisme, waarna patiënte overleed. Er werden geen pathologische mutaties in het priongen gevonden. Obductie met neuropathologisch onderzoek werd geweigerd door de partner van patiënte.

BESPREKING

Epidemiologie en kliniek

De ziekte van Creutzfeldt-Jakob (cJD) is de meest voorkomende humane prionziekte en heeft een incidentie van 1 per miljoen inwoners per jaar. Naar etiologie onderscheiden we sporadische cJD (scJD; verantwoordelijk voor 85% van de gevallen), erfelijk bepaalde types (fcJD; 10-15% van de gevallen) en de verworven types: iatrogeen (icJD; o.a. na bepaalde transplantaties) en de variantvorm (vcJD; geassocieerd met consumptie van rundvlees gecontamineerd met boviene spongiforme encefalopathie; BSE of 'gekekoeienziekte'). De iatrogene vorm en de variantvorm van cJD zijn eerder zeldzaam (< 1%).

Bij alle humane prionziekten ligt waarschijnlijk een abnormale configuratie van het cellulaire prioneiwit (PrPc) aan de basis van de symptomen (Van Everbroeck e.a. 2001; Schrestha e.a. 2015).

AUTEURS

SASKIA ROEST, arts in opleiding tot psychiater, CGG Andante, Deurne en Merksem.

IRMGARD MESTDAGH, psychiater, CGG Andante, Deurne en Merksem en universitaire dienst Psychiatrie, campus Universitair Ziekenhuis Antwerpen (UZA), Edegem.

CARMEN DE GRAVE, psychiater, PZ Duffel (universitaire dienst), Duffel.

PHILIPPE PALS, neuroloog, AZ Sint-Maarten, Duffel en Mechelen.

CORRESPONDENTIEADRES

S. Roest, Van Amstelstraat 90, 2100 Deurne, België.

E-mail: saskia.roest@andante.be

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 29-6-2016.

Afhankelijk van de etiologie begint de ziekte op jonge leeftijd (vcJD) tot middelbare/oudere leeftijd (scJD en fcJD). Ondanks goed omschreven klinische criteria is het in de praktijk vaak moeilijk om vóór het overlijden de diagnose 'prionziekte' te stellen. Dit blijkt uit gegevens van referentiecetra die slechts in 30 tot 50% van de mogelijke of waarschijnlijke gevallen van cJD de diagnose konden bevestigen (Jansen e.a. 2009; Van Everbroeck e.a. 2004). Een diagnose voor scJD kan alleen met zekerheid gesteld worden na neuropathologisch onderzoek van hersenweefsel (verkregen via hersenbiopt of post mortem) en in het geval van vcJD na onderzoek van een tonsilbiopt. Beide ingrepen worden echter vanwege infectierisico's en de mogelijkheid van een foutnegatieve uitslag alleen geadviseerd als er ook sprake kan zijn van een behandelbare aandoening en als andere diagnostiek niet mogelijk is (Jansen e.a. 2009).

Bij alle vormen van cJD kunnen verschillende hersengebieden in het proces betrokken zijn, waardoor het klinisch verloop uitermate variabel is. cJD is de meest voor de hand liggende diagnose bij patiënten met een snel progressieve dementie, cerebellaire stoornissen, myoklonieën, akinetisch mutisme en een ziekte duur van minder dan 6 maanden. Dit klassieke beloop wordt echter slechts bij ongeveer 70% van de patiënten met scJD gezien (Van Everbroeck 2004; Jansen e.a. 2009). In gevallen met een minder typisch verloop, zoals jonge leeftijd bij het begin van de ziekte, traag progressief verloop of neuropsychiatrische verschijnselen, is de differentiaaldiagnose een grote uitdaging.

Differentiaaldiagnose en diagnostische overwegingen

In de diagnostische criteria van de Wereldgezondheidsorganisatie staat voor *scJD* een snel progressieve dementie op de eerste plaats (naast focale neurologische tekens), terwijl *vcJD* wordt gekenmerkt door vroege psychiatrische symptomen (Van Everbroeck e.a. 2001).

Er kan een overlap zijn met de diagnostische criteria van andere vormen van dementie (alzheimerdementie, vasculaire dementie of *Lewy body*-dementie). Bij *cJD* zijn er echter naast dementie vanaf het begin cerebellaire symptomen of visuele stoornissen (Van Everbroeck e.a. 2003). In onze casus werden de psychiatrische en cognitieve symptomen voorafgegaan door motorische klachten: reeds 4 maanden voor opname merkte patiënte dat het dansen haar moeilijk viel.

Een snel progressieve dementie heeft een brede differentiaaldiagnose die naast neurodegeneratieve aandoeningen ook inflammatoire/auto-immune, infectieuze, toxisch-metabole, (para)neoplastische, vasculaire en endocriene aandoeningen omvat (Shrestha e.a. 2015). Omgekeerd, als er geen diagnostisch bewijs is voor virale encefalitis, paraneoplastische aandoening, depressie, perifere vertigo, beroerte, dementie (niet gespecificeerd), vasculitis van het centrale zenuwstelsel, perifere neuropathie of hashimoto-encefalopathie, dient men de mogelijkheid van *cJD* te onderzoeken.

NMR-bevindingen blijken hierbij gevoeliger en specifiekere te zijn voor *cJD* dan bepaling van het 14-3-3-eiwit in de liquor. *NMR* mag dan ook niet in het diagnostisch traject ontbreken. In de praktijk blijkt echter dat de voor *cJD* pathognomonische tekenen op de *NMR*-opname van de hersenen in twee derde van de gevallen niet weergegeven worden door de radioloog in zijn of haar verslag (Paterson e.a. 2012). Ook in onze casus werden de afwijkingen op de *NMR*-beelden slechts retrospectief herkend. Continue bijscholing hierover is dan ook een noodzaak.

Prionziekten worden in ongeveer 16% van de gevallen aanvankelijk verkeerd gediagnosticeerd als primair psychiatrische aandoening (Shrestha e.a. 2015). In tegenstelling tot wat historisch beschreven werd, blijken er bij *scJD*

in 30 tot 50% van de gevallen vroege psychiatrische symptomen aanwezig (Pals e.a. 1999; Abudy e.a. 2014; Krasnianski e.a. 2015). Vooral jongere patiënten (< 50 jaar) met *scJD* melden zich vaker met affectieve symptomen. Zij kennen een trager ziektebeloop en langere overleving (Shrestha e.a. 2015).

Bij jonge mensen zijn progressieve neuropsychiatrische symptomen in combinatie met pijnlijke sensibele stoornissen alarmsignalen voor *vcJD*. Hierbij zijn eeg en liquorproteïne 14-3-3 vaak negatief. *NMR*-opnamen van de hersenen tonen bij *vcJD* vaak het *pulvinar sign*: hyperintensiteit van de pulvinare nucleus van de thalamus (sensitiviteit 78%; specificiteit 100%) (Van Everbroeck e.a. 2001; Shrestha e.a. 2015).

Familiale *cJD* heeft een vergelijkbaar klinisch verloop als *scJD*, met echter een vroeger begin en een langduriger ziektebeloop. Eeg is meestal negatief en proteïne 14-3-3 kan slechts in de helft van de gevallen worden aangetoond. Pathologische mutaties in het priongen zijn hierbij diagnostisch (Van Everbroeck e.a. 2001).

Abudy e.a. (2014) pleiten ervoor om bij het ontstaan van neuropsychiatrische symptomen op middelbare leeftijd altijd onderzoek te doen naar organische encefalopathie, ongeacht de aanwezigheid van omgevingsstressoren.

CONCLUSIE

Psychiaters kunnen als (eerste) behandelaar te maken krijgen met *cJD*. De waarschijnlijkheidsdiagnose van *cJD* wordt gesteld op basis van het klinisch syndroom, eeg, 14-3-3-proteïnen in de liquor en vooral *NMR*-bevindingen. Psychiatrische symptomen komen veel voor bij alle prionziekten. Met name bij jongere personen met bijkomende snel progressieve neurologische symptomen moet men *cJD* overwegen. Bij snel progressieve dementie met vanaf het begin focale neurologische symptomen is *cJD* de primaire diagnose.

Multidisciplinaire samenwerking en (bij)scholing blijven belangrijk om de herkenning van neuropsychiatrische aandoeningen in het algemeen en van *cJD* in het bijzonder te bevorderen.

LITERATUUR

- Abudy A, Juven-Wetzler A, Zohar J. The different faces of Creutzfeldt-Jacob disease CJD in psychiatry. *Gen Hosp Psychiatry* 2014; 36: 245-8.
- Everbroeck B Van, Dobbeleir I, De Waele M, De Deyn P, Martin JJ, Cras P. Differential diagnosis of 201 possible Creutzfeldt-Jakob disease patients. *J Neurol* 2004; 251: 298-304.
- Everbroeck B Van, Pals P, Quoilin S, Martin JJ, Cras P. The many faces of human prion diseases in Belgium and the world. *Acta Neurol Belg* 2001; 101: 81-7.
- 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; 153: A172.
- Krasnianski A, Bohling GT, Harden M, Zerr I. Psychiatric symptoms in patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Germany. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 1209-15.
- Meynen G, Hoogendijk WJG, van Gool WA. De psychiatrie van de nieuwe variant van Creutzfeldt-Jakob. *Tijdschr Psychiatr* 2001; 43: 343-7.
- Pals P, Van Evenbroeck B, Sciot R, Gosfraind C, Robbrecht W, Dom R, e.a. A retrospective study of Creutzfeldt-Jakob disease in Belgium. *Eur J Epidemiol* 1999; 15: 517-9.
- Paterson RW, Torres-Chae CC, Kuo AL, Ando T, Nguyen EA, Wong K, e.a. Differential diagnosis of Jakob-Creutzfeldt disease. *Arch Neurol* 2012; 69: 1578-82.
- Shrestha R, Wuerz T, Appleby BS. Rapidly progressive young-onset dementias: neuropsychiatric aspects. *Psychiatr Clin North Am* 2015; 38: 221-32.

SUMMARY

Delayed diagnosis in a patient with Creutzfeldt-Jakob disease in a psychiatric hospital

S. ROEST, I. MESTDAGH, C. DE GRAVE, P. PALS

A 51-year-old female teacher of dance was referred to the diagnostic unit of our psychiatric hospital with symptoms of anxiety and depression. The clinical image was suggestive of organic pathology, but this could not be determined with certainty until a late stage. We discuss the course of the patient's illness. Her symptoms appeared to be psychiatric and closely resembled those of Creutzfeldt-Jakob disease. We comment on some of the signs that could have led to an earlier diagnosis and we discuss the tools that are needed.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 58(2016)12, 891-894

KEY WORDS Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), dementia, differential diagnosis, psychiatric symptoms