
Prion Hastalıklarının Patolojisi

Yrd. Doç. Dr. Aylar POYRAZ*, Prof. Dr. Leyla MEMİŞ*

Spongiform ensefalopatiler olarak da bilinen prion hastalıkları etiyolojide diğer nörodejeneratif ve enfeksiyöz hastalıklardan farklı olarak aynı moleküler patolojileri paylaşan bir grup ölümcül nörodejeneratif hastalıktan oluşmaktadır. İnsanlarda Creutzfeldt-Jakob hastalığı (CJD), Gerstmann-Straussler-Scheinker hastalığı (GSS), ölümcül ailesel uykusuzluk (FFI) ve kuru bu grup hastalıklardır (Rezaie ve Lantos 2001, Ellison ve ark. 1998).

Ayrıca keçi ve koyunlarda scrapie, sığırlarda spongiform ensefalopati (BSE, deli dana hastalığı) de aynı etiyolojik temeli paylaşmaktadır (Girolami ve ark. 1999).

Histopatolojik özellikler prion proteininin anormal formunun birikimi, nöronal kayıp, snaps kaybı, nöron ve nörofillerde vakuolizasyon ve astrositlerle karakterli olup, insan ve diğer memeli türlerine bulaşabilmesi gibi ortak özelliklerden oluşmaktadır. Prion hastalıkları arasında birtakım farklılıklar olmasına karşın hepsinde prion proteinin (PrP) enfeksiyöz protein olan anormal formu mevcuttur (Ellison ve ark. 1998).

Prion Hastalıklarının Patogenezi

Prion anlam olarak proteinöz enfeksiyon ajanını

ifade eder. Prion proteini nöronlarda bulunan 30 kilo daltonluk hücresel bir protein olup, geni (PRNP) kromozom 20'de lokalizedir, fonksiyonu bilinmemektedir. Karboksil terminaline spesifik bir glikoprotein eklenirse hücre membranına tutunabilir. Yaşam boyunca normalde nöronlar ve gliada eksprese edilir. Normal prion proteini enfeksiyöz ajan ile teması sonrası ilk kez scrapiede tanımlanan anormal izoforma transforme olur. Enfeksiyöz formun oluşumunda normal proteinin yapısal değişikliği söz konusudur.

Normalde alfa heliks (PrP^C) yapısında iken beta pleated sheet yapısına dönüşürse anormal form (PrP^{Sc}) oluşur. Prion hastalıklarında protein hücrelerde birikir hücre dışında ise birikim amiloid şeklindedir (Rezaie ve Lantos 2001, Ellison ve ark. 1998, Hanan ve ark. 2001).

Depolanan prion proteini anormaldir ve proteinaz K gibi proteazlarla sindirime direnç kazanmıştır. İn-vitro proteinaz K direnci anormal prion proteininin immunhistokimyasal olarak saptanabilmesinin temelini oluşturmaktadır. Normal prion proteini izoformu PrP^C olarak ifade edilirken anormal ve enfeksiyöz formu PrP^{*}, PrP^{PP} (patolojik), PrP^{Sc} (scrapie) veya PrP^{res} (proteaza dirençli) gibi değişik şekillerde ifade edilmektedir (Ellison ve ark. 1998).

Prion replikasyonunda birkaç hipotez ileri

* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı, ANKARA

sürülmektedir. Biri; henüz tanımlanmamış nükleik asit genomu replike olur ve PrP^{Sc} sentezini tetiklediği şeklindedir. Ancak bu hipotezi doğrulayan scarpie spesifik nükleik asid bulunamamıştır. Bir diğeri; prionların nükleik asid içermediği ve replikasyonun sadece PrP^C'nin PrP^{Sc}'ye dönüşümüyle olduğudur. Bu hipotez şimdiye kadar olan verilerle uyumludur (Prusiner ve DeArmond 1994).

Enfeksiyöz formun western blot analizi ile birbirinden farklı 4 tipi tanımlanmıştır. Tip 1 ve 2 sporadik Creutzfeldt-Jakob hastalığı, tip 3 iyatrojenik Creutzfeldt-Jakob hastalığı, tip 4 yeni varyant Creutzfeldt-Jakob hastalığı ile ilişkilidir. Prion hastalıklarında genetik geçiş prion protein geninde mutasyon sonucu olmaktadır. CJD'li bazı ailelerde ve ölümcül ailesel uykusuzlukta nokta mutasyonu da görülür. Ayrıca prion geninde polimorfizm saptanmıştır. Kodon 129'daki Met/Val polimorfizminin hastalığın paternini etkilediği gösterilmiştir. Mutant alelde sadece valin varlığı CDJ ile sonuçlanırken, metionin varlığı ölümcül ailesel uykusuzluğa neden olmaktadır. Kazanılmış prion hastalıkları ise hipofizden elde edilen büyüme hormonu, gonadotropin, dura ve kornea greftleri, uygun bir şekilde sterilize edilmemiş cererahi materyalin kullanılması ile oluşmaktadır (Rezaie ve Lantos 2001, Ellison ve ark. 1998).

KLİNİK BULGULAR

Başlangıçtaki hafif hafıza ve davranış değişikliklerini hızla ilerleyen demans izler. Sıklıkla ani uyarıları izleyerek kaslarda istemsiz kasılmalar görülür. Hastaların az bir kısmında ataksi ile kendini gösteren serebellar fonksiyon bozuklukları mevcuttur. Elektroensefalogram bulguları karakteristiktir. Hastalar ortalama 7 ay içinde kaybedilir ancak çok az hasta birkaç yıl yaşayabilir (Ellison ve ark. 1998).

NÖROPATOLOJİ

Patolojik bulguların şiddeti değişkenlik gösterir. Vakaların çoğunda patolojik değişiklikler orta ya da ağır derecededir. Seyrek olarak standart histolojik tekniklerle hiçbir anormallik saptanmaz. Nöropatolojik bulgular hastalığın sporadik, ailesel veya iyatrojenik oluşu ve prion proteininin gen defektinin özelliği ve kodon 129'un genotipi ve hastalığın süresi ile ilişkilidir (Ellison ve ark. 1998, Goldfarb ve ark. 1992).

Makroskopi: Uzun süreli klinik hikayesi olan hastalarda bile beyin makroskopik olarak normal görülebilir. Olguların çoğunda atrofi izlenir, oldukça şiddetli olabilir. Olguların bir kısmında ventriküller belirgin genişlemiştir ve atrofi sıklıkla nükleus kaudatus ve talamusu kapsamaktadır. Ama hipokampus korunmuştur. Serebellar folia atrofiktir ve beyin kökü bazı vakalarda atrofik olabilir. Beyinde gri cevher kaybı vardır. Panensefalopatik CJD gibi olgular hariç beyaz cevher korunmuştur. Meninkler ve kan damarları normaldir (Ellison ve ark. 1998, Prusiner ve DeArmond 1997).

Morfolojik Bulgular

5 başlık altında toplanır:

A. Spongiform değişiklik: Patognomonik bulgudur. Serebral korteks, serebellar korteks putamen gibi gri cevhere ait yapılarda nörofillerde 20-25 mikronluk yuvarlak hücre içi vakuollerin oluşumuyla karakterlidir. Bazı vakuoller iri ve düzensiz olabilir. Lezyonların dağılımı sıklıkla yama tarzında olmakla beraber yaygın olarak da bulunabilir. İlerlediği durumlarda status spongiosis olarak bilinen kavitasyonlar görülür. Vakuol formasyonunun moleküler mekanizması anlaşılamamıştır. Vakuollerin reaktif mikrogliaya yakınlığı bazı araştırmacıların mikrogliaların serbest radikaller, proteinaz veya nitrik oksit gibi sitotoksik mediatörler salgılayarak nöronal kayıba katkıda bulunduğu sonucuna götürmüştür ancak destekleyen bir bulgu saptanmamıştır. Santral sinir sisteminde mikrogliaların fagositik kapasitesi iyi bilinmektedir ve bu nedenle prion proteininin ortadan kaldırılmasına katılması olasıdır. Periferal dokularda anormal prion proteini hemen tamamen lenforetiküler sistem ve mononükleer fagositik sistemde replike olmaktadır. Bu durum indirek olarak mikrogliaların enfeksiyon rezervuarı olduğunu göstermektedir. Aslında mikroglia hastalığın geç döneminde mikroglial prion proteinine karşı sitotoksik etki göstermektedir. İntrasitoplazmik vakuolizasyon ve lizozomal enzimi kodlayan genin anormal regülasyonu olmakta ve vakuolizasyon oluşmaktadır.

B. Nöron kaybı: Olguların çoğunda belirgin nöron kaybı mevcuttur. Kayıp kortekste ve nükleus kaudatusun fokal alanlarında ve talamusta en fazladır. Nöron kaybının patterni farklılık gösterir.

Geniş bir alanı kaplayabilir arada etkilenmemiş hücreler görülebilir. Bazı olgularda geride kalan nöronlarda balonlaşma dejenerasyonu izlenir.

C. Gliozis: Nöron kaybı astrositlerde aktivasyon ve proliferasyonla birlikte. Şiddetli vakalarda kortikal alanlardaki nöronların yerini reaktif gliozis alabilir.

D. İltihabi inflamasyon izlenmez: Diğer birçok inflamatuvar hastalığın aksine nöronal zedelenme ve gliozise inflamasyon eşlik etmez.

E. Sinapslarda kayıp: Hastalığın erken döneminde akson ve dendritlerdeki hasar elektron mikroskopik olarak gösterilmiştir.

F. Prion proteini birikimi: Prion proteini beyinde birikir ve birikim immünhistokimya ile saptanabilir (Ellison ve ark. 1998, Prusiner ve DeArmond 1997, Rezaie ve Lantos 2001).

Prion reaktif plaklar 3 subtipi ayrılabilir.

1. Unisentrik plak: Kuru plağı olarak da bilinen bu tipte yoğun bir kor izlenir. Amiloid ve periodik asit-schiff (PAS) pozitifdir.

2. Multisentrik plak: Birkaç adet yoğun amiloid kor bölgesi içerir. Bu tip GSS için karakteristiktir.

3. Diffüz tip: Belirgin bir kor bölgesi içermez (Rezaie ve Lantos 2001).

AYIRICI TANI

Diğer nörodejeneratif hastalıklar ayırıcı tanıda yer alır. Alzheimer, Parkinson, Pick hastalığı, Huntington, serebellar hastalıklar, amyotrofik lateral skleroz, primer ve metastatik beyin tümörleri, multipl infakta bağlı demans, intraserebral hematoma ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardır (Ellison ve ark. 1998).

Prion hastalıklarında kesin tanı için aşağıdaki 4 bulgudan biri gereklidir.

1. PrP amiloid plak varlığı,
2. Spongiform ensefalopatinin hayvana bulaşabilmesi,
3. PrP^{Sc} varlığı (Brandner ve ark. 2000),
4. PRNP gen mutasyonu.

Mikroskopik ayırıcı tanı: Mikrovakuolizasyon başka hastalıklarda da görülebilir ve prion

hastalığındaki spongiform değişiklikle karışabilir. Status spongiosis diğer nörodejeneratif hastalıklarda nonspesifik olmakla birlikte prion hastalıklarında patolojik bulgulardan biridir ancak tanısız değildir.

Frontal ve temporal yüzeysel mikrovakuolizasyon, frontotemporal demans, Pick hastalığı ve kortikobasiller dejenerasyonla ilişkili demans gibi nörodejeneratif hastalıkların özelliğidir. Kortikal Lewy cisimciği ile olan demans prion hastalığına benzer transkortikal mikrovakuolizasyon ile birlikte dir.

Beyaz ve gri cevherde spongiform değişiklik aminoasidüri sendromları, Alpers hastalığı ve kronik hepatoserebral dejenerasyon gibi birtakım metabolik ensefalopatilerde meydana gelebilir. Akut iskemik ensefalopatide mikrovakuolizasyon oluşabilir. Beyin dokusunun yetersiz fiksasyonu ve parafine gömmenin suboptimal olduğu durumlarda gri ve beyaz cevherde artefaktürel vakuolizasyon oluşabilir (Prusiner ve DeArmond 1997).

CREUTZFELDT-JAKOB HASTALIĞI

CDJ'nin Epidemiyolojisi

CDJ prion hastalıklarının en sık görülen tipidir. Milyonda 1-2 oranında görülür. Bazı bölgelerde ya da ırklarda Libya yahudileri, Slovakya'nın merkezi, Macaristan ve İngiltere'nin doğusunda oran daha yüksektir. Olguların %85'i sporadik, %15'i aileseldir. 55-75 yaşlarında sıklıkla pik insidansını 7. dekada yapar. Her iki cinste eşit oranda görülür (Ellison ve ark. 1998).

Klinik ve nöropatolojik bulguların birbirinden farklı olduğu birkaç tip tanımlanmıştır.

Klasik tip CJD

Esas pattern nöron kaybı, gliozis ve spongiform değişikliktir. Kortikostriatal, kortikostriatoserebellar, kortikospinal, kortikonigral, talamik olabilir veya lezyonlar bu bölgelerin birden fazlasında bulunabilir (Ellison ve ark. 1998).

Yeni varyant CJD (vCJD)

Kuruda tanımlananlara benzer şekilde serebral korteks ve serebellumda çok sayıda amiloid plakları mevcuttur. 1995 yılında İngiltere'de CJD'ye benzer bir seri tanımlanmıştır. Bu yeni olgular tipik

CJD'den klinik olarak farklılıklar göstermektedir. Hastalık genç erişkinleri etkiler, hastalığın erken döneminde davranışsal bozukluklar izlenir ve nörolojik sendrom CJD hastalarına göre daha yavaş ilerler. Otopsi çalışmaları sonucu elde edilen nöropatolojik bulgular, moleküler özellikler CJD ile benzer özellikler göstermiş olup, iki hastalık arasında yakın bir ilişki saptanmıştır. Spongiform değişiklik en belirgin olarak bazal ganglia ve talamustadır. Western blotta tip 4 pattern görülmüştür. Aynı pattern BSE ile enfekte sığır beyin örneklerinde de bulunmuştur. Bu bulgu vCJD ve BSE'nin etkeninin aynı tür ajan olduğunu göstermektedir (Ellison ve ark. 1998, Will ve ark. 1996).

İyatrojenik CJD

İyatrojenik CJD esas olarak hipofizden elde edilen büyüme hormonu veya gonadotropinlerin kas içine uygulanması, kornea ve dura gibi greftler, enfekte materyallerle kontamine olan cerrahi aletlerle bulaşır. Bu tipte hastalarda serebellar sendrom vardır ve sonra demans gelişir. Nöron kaybı, spongiform değişiklik serebellar kortekste yaygın serebral kortekste azdır. İyatrojenik CJD saptanan hipofiz hormonu alan hastalarda prion proteinde tip 2 pattern mevcuttur. Bu bireylerin çoğu kodon 129'da valin homozigositesi gösterirler (Ellison ve ark. 1998).

Panensefalik CJD

CJD'nin panensefalopatik tipinde beyaz cevher ve serebral kortekste yaygın tutulum mevcuttur. Beyinde belirgin atrofi vardır. Serebral kortekste, bazal ganglia ve talamusta belirgin nöron kaybı, spongiform değişiklik ve yoğun gliozis karakterlidir. Serebellar granüler tabakada belirgin nöron kaybı, moleküler tabakada atrofi izlenir. Spinal kordda kortikospinal traktta distal dejenerasyon mevcuttur (Ellison ve ark. 1998).

Klinik Bulgular

İlerleyen demans, tipik EEG, myoklonus, görsel ve serebellar bozukluk, ekstrapiramidal fonksiyon bozukluğu görülür. İyatrojenik tipte hipofizer hormon kullanımı gibi birtakım risk faktörleri söz konusudur.

Ailesel tipte 1. derece akrabaların iki veya daha çoğunda hastalığın varlığı ve PrP geninde mutasyon saptanır.

Yeni varyant tipi EEG'de CJD'nin tipik bulgularını göstermemektedir (Prusiner ve DeArmond 1997, Ellison ve ark. 1998).

GERSTMANN-SRAUSSLER-SCHEİNKER HASTALIĞI (GSS)

PRNP geninde mutasyonla karakterli otozomal dominant geçiş gösteren kalıtsal bir hastalıktır. 100 milyonda 2-5 oranında görülür. Başlangıçtaki kronik serebellar ataksiyi ilerleyen demans takip eder. Klinik gidişi CJD'den daha yavaş olup ölüm semptomlarının ortaya çıkışından birkaç yıl sonra görülür.

6 klinik formu mevcuttur:

1. Ataksik GSS (PRNP PRO120 LEU): Ataksi ile birlikte farklı derecelerde demans vardır. 50 yaşında ölümle sonuçlanır.
2. Telensefalik GSS (PRNP ALA117 VAL): Esas olarak demans izlenir.
3. NFT GSS (PRNP PHE 198 SER): Kavrama yeteneğinde azalma ile birlikte ataksi vardır. Geç dönemde parkinsonizm görülür.
4. Progressive spastik paraparezi GSS (PRNP PRO105 LEU): Sakarlık erken bulgudur. Takiben yürüyüş bozukluğu, spastik paraparezi ve ataksi görülür. Kavrama bozukluğu ve dizatri geç bulgularıdır.
5. GSS (PRNP TYR145 Stop): Yavaş ilerleyen demans yapar.
6. GSS (PRNP oktapeptid tekrarı 51-91): Demans önce ataksi görülür (Prusiner ve DeArmond 1997, Ellison ve ark. 1998).

ÖLÜMCÜL AİLESEL UYKUSUZLUK (FFI)

Otozomal dominant geçer. 35-61 yaş arasında sıklıkla, 7-36 ayda hızla ilerler. Başlangıç döneminde uyku bozukluğu karakteristik bulgudur. Hastalığın gidişinde ataksi, otonomik bozukluklar, stupor ve koma gelişir. Patolojik olarak talamusta belirgin nöron kaybı ve gliozis, serebral kortekste hafif nöron kaybı ve gliozis ve inferior olive nükleusta dejenerasyon vardır (Ellison ve ark. 1998, Gambetti ve ark. 1995).

KURU

Tremor ve demansla birlikte serebellar ataksi mevcuttur. Fulminan gidiş gösterir. Bir yılda ölümle sonuçlanır. Yeni Gine'de Fore kabilesinde görülür.

Beyin dokusunun yenildiği veya ellendiği cenaze ayinlerinin sona ermesinden sonra ortadan kalkmıştır (Prusiner ve DeArmond 1997, Ellison ve ark. 1998, Girolami ve ark. 1999).

Klinik testler

Radyolojik, elektrofizyolojik ve nöropatolojik incelemeler:

CT ve MR'de serebral ve serebellar atrofi tanımlanır.

EEG de erken dönemde: diffüz veya fokal yavaşlama. Geç dönemde: tekrarlayan bilateral senkron keskin dalgalar veya düşük spike. Sonuçta senkron trifazik keskin dalga kompleksleri saptanır.

Beyin biyopsisinde karakteristik nöropatolojik bugular yanı sıra prion protein depolanması immünohistokimyasal olarak gösterilebilir, proteinin moleküler tekniklerle analizi yapılabilir ve gen dizilimi belirlenebilir (Ellison ve ark. 1998, Rezaie ve Lantos 2001).

BOVİNE SPONGİFORM ENSEFALOPATİ (BSE)

1980 yılında BSE epidemisi ilk olarak tanımlanmıştır. Yaklaşık bir milyon süt ineğinin rutin diyetleri nedeniyle enfekte olduğu sanılmaktadır. BSE'nin ortalama inkübasyon zamanı yaklaşık 5 yıldır. Enfekte ürünlerin yenmesi sonucu insanlarda vCJD'ye yol açmaktadır (Will ve ark. 1996).

OTOPSİ

CJD olgularına genellikle ölüm sonrası tanı konur. Otopsi potansiyel risk taşımaktadır. Prion hastalıklarının solunum yoluyla, tükürkle, nazofarangeal sekresyonlar, idrar ve gaita ile bulaşabildiğine dair bulgu mevcut değildir. Kan potansiyel enfeksiyon kaynağı olarak görülmekle birlikte kan transfüzyonlarının bir risk oluşturduğuna dair epidemiyolojik veri yoktur. Ancak insan kan ve idrarından farelere CJD bulaşabildiği için prionların hastalık esnasında kanda varlığı söz konusudur. Beyin omurilik sıvısı CJD prionu içerir, bu nedenle enfeksiyon kaynağı olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Epidemiyolojik çalışmalar CJD'nin sağlık personeli veya hastanın arkadaş ve ailesi arasında belirgin bir sağlık riski oluşturmadığı şeklindedir. Esas risk enfekte dokunun deri yaralarından direk inokulasyonudur. Akkiz CJD enfeksiyonunun alınması enfeksiyonun rotası ile ilişkilidir. Bu nedenle CJD olgularının materyallerinde özellikle beyin, spinal kord ve dalak, lenf nodu gibi retiküloendotelial sistem diseksiyonu sırasında perkütanoz kontaminasyona dikkat edilmelidir. Kemik kırıntıları da aynı enfeksiyon riskini oluşturmaktadır. Otopsi sırasında göz ve ağız korunmalıdır. Kesilmeye dayanıklı eldiven giyilmelidir. Çalışma alanında geçirgen olmayan plastikler kullanılmalıdır. Mümkün olduğu kadar tek kullanımlık aletler kullanılmalı, usulüne uygun şekilde yok edilmelidir. Diğer aletler ise özel olarak sterilize edilmelidir.

Formalin ve gluteraldehidle fikse edilmiş dokular da enfektif özellik gösterirler. Bu nedenle dokular rutin uygulama dışında %95-100'lük formik asitte fikse edilmelidir (Prusiner ve DeArmond 1997, Ellison ve ark. 1998).

KAYNAKLAR

- Brandner S, Klein MA, Frigg K ve ark. (2000) Neuroinvasion of prions: Insights from mouse models. *Exp Physiol*, 85(6):705-712.
- DeArmond SJ, Stanley BP (1997) Prion disease. *Greenfield's Neuropathology*. DI Graham, PL Lantos (Ed), 6. Baskı.
- Ellison D, Love S, Chimelli L ve ark. (1998) Prion disease. *Neuropathology*, 1. Baskı.
- Gambetti P, Parchi P, Petersen RB ve ark. (1995) Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: Clinical, pathological and molecular features. *Brain Pathol*, 5(1):43-51.
- Girolami U, Anthony D, Frosch M (1999) The central nervous system. *Robbins Pathologic basis of disease*, R Cotran, V Kumar, T Collins (Ed), 6. Baskı.
- Goldfarb LG, Petersen RB, Tabaton M ve ark. (1992) *Science*. 258(5083):806-808.
- Hanan E, Goren O, Eshkenazy M ve ark. (2001) Immunomodulation of human prion peptide 106-126 aggregation. *Biochem Biophys Res Commun*, 280:115-120.
- Prusiner SB, DeArmond SJ (1994) Prion diseases and neurodegeneration. *Annu Rev Neurosci*, 17:311-339.
- Rezaie P, Lantos PL (2001) Microglia and the pathogenesis of spongiform encephalopathies. *Brain Res Rev*, 35:55-72.
- Will RG, Iroside JW, Zeidler M ve ark. (1996) A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in UK. *Lancet*, 347:921-925.