



REVISTA MÉDICA UNIVERSITARIA
Facultad de Ciencias Médicas - UNCuyo

Vol 11 – Nº2 – 2015
ISSN 1669-8991



Serie de casos clínicos

**ENFERMEDAD DE CREUTZFELD JAKOB, DESAFÍO DIAGNÓSTICO:
Reporte de dos casos en la ciudad de Mendoza**

Galiana G¹, Farfan Alé, F¹, De Monte M¹, Sánchez C¹, Torres A¹, Ianardi S¹, Genco J¹, Genco D¹, Castellino G.¹

¹Servicio de Neurología y Neurocirugía. Hospital Luis C. Lagomaggiore

Correo electrónico de contacto: gracianagl@gmail.com

RESUMEN

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una afección neurodegenerativa rápidamente progresiva y mortal producida por priones. Es la más común de las encefalopatías espongiformes. La hipótesis prevalente sugiere que se inicia y propaga por conversión de una proteína priónica normal (PrP) en una isoforma conformacional anormal (PrP^{Sc}), que se acumula en el cerebro causando destrucción neuronal. Se reporta el caso de dos pacientes asistido en el Servicio de Neurología del Hospital Lagomaggiore de la ciudad de Mendoza en el período de 2 años: mujer de 49 años con cuadro de deterioro cognitivo rápidamente progresivo asociado a trastorno de la marcha y ataxia de 2 meses de evolución; y varón de 54 años con conductas inapropiadas y desorientación temporo-espacial de 20 días de evolución. Ambos con EEG compatible y proteína 14.3.3 positiva, falleciendo semanas después del diagnóstico.

Se discute ambos casos, los cuales representaron un desafío diagnóstico dada la baja frecuencia y escaso reconocimiento de esta entidad en nuestro medio, debiendo ser considerado en pacientes que evolucionan a una demencia rápidamente progresiva.

Palabras claves: Priones – enfermedad de Creutzfeldt-Jakob – Demencia rápidamente progresiva -

Introducción

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una encefalopatía subaguda y progresiva asociada con una degeneración espongiforme del sistema nervioso central en humanos, transmisible y mortal⁽¹⁾. Su mecanismo fisiopatológico no es claramente conocido, pero se especula que la neurodegeneración está relacionada con la acumulación de proteínas priónicas alteradas⁽²⁾. Tiene una incidencia aproximada de un caso por millón de habitantes y año, afectando a adultos mayores con una media de 59 años^(3,4). En nuestro país, la incidencia reportada en 2010, fue de 0,88 casos por millón de habitantes.⁽⁵⁾

Según su origen se clasifica en esporádica, familiar, iatrogénica y una variante de ECJ,

ABSTRACT

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a rapidly progressive and fatal neurodegenerative disease caused by prions. It is the most common of spongiform encephalopathies. The most accepted hypothesis suggests that it initiates and propagates through conversion of normal prion protein (PrP) in an abnormal conformational isoform (PrP^{Sc}), which accumulates in the brain causing neuronal destruction. The cases of two patients assisted in the Department of Neurology of Hospital Lagomaggiore city of Mendoza in 2-year period are reported: A 49-year old female patient with symptoms of rapidly progressing cognitive impairment associated with gait disturbance and ataxia of 2 months of progression; and a 54-year old male with misconduct and temporo-spatial disorientation of 20 days of evolution. In both cases, EEG was compatible with CJD and 14.3.3 protein was positive, dying weeks after diagnosis.

Both cases are discussed, which represented a diagnostic challenge given the low frequency and little recognition of this entity in our environment, must be considered in patients who develop a rapidly progressive dementia.

Key words: Prions - Creutzfeldt-Jakob disease - Rapidly progressive dementia.

relacionada con la encefalopatía espongiforme bovina, siendo la forma esporádica la más frecuente a nivel mundial con aproximadamente 90% de los casos.

Para el diagnóstico es fundamental la sospecha basada en aspectos clínicos, que se caracterizan por demencia progresiva, ataxia, mioclonías y otros déficits neurológicos inespecíficos como trastornos visuales que incluyan alucinaciones visuales, defectos campimétricos y apraxia óptica; o trastornos cerebelosos como disartria, dismetría, trastorno de la marcha con disbasia y temblor de acción; o alteraciones del estado del ánimo como síntomas depresivos, ansiosos, fatiga o cambios en el comportamiento.⁽⁶⁾ Su

pronóstico es letal, habitualmente en pocos meses.

Respecto a los exámenes complementarios, el EEG adquiere una actividad de complejos de ondas agudas bi o trifásicas periódicas, distribuidas en ambos hemisferios, en forma sincrónica y simétrica. La RM de cerebro presenta hiperintensidad de núcleos estriados y en áreas de corteza cerebral. El citoquímico de LCR presenta aumento de proteína 14-3-3. Finalmente, el diagnóstico definitivo sólo puede

establecerse basándose en el estudio histopatológico del cerebro, que muestra pérdida neuronal, gliosis y cambio esponjiforme, junto con la detección de la proteína priónica patológica utilizando técnicas inmunohistoquímicas.⁽⁷⁾

Se presenta a continuación dos casos de probable ECJ, diagnosticados en el período de 2 años en el Hospital Lagomaggiore de la ciudad de Mendoza.

Caso 1:

Paciente femenina de 49 años con antecedentes de miocardiopatía hipertrófica, con cardiodesfibrilador implantable y antecedentes familiares de madre fallecida por deterioro cognitivo a los 76 años; que es llevada por familiares a una consulta neurológica por presentar trastorno del comportamiento de 2 meses de evolución con apatía, conductas aberrantes como lavarse las manos en el plato de comida o salir a la calle en ropa interior y labilidad emocional alternando crisis de llanto con risa inmotivada. Agrega 2 semanas previas a la internación episodios de incontinencia de orina y materia fecal, alteraciones mnésicas, desorientación temporo-espacial y marcha inestable.

Se solicita hemograma, función renal, hepática, ionograma, TSH, anti-TPO, ácido fólico y vitamina B12 para descartar causas metabólicas de deterioro cognitivo rápidamente progresivo, los cuales resultan en límites normales. VDRL y HIV no reactivo. El screening para neoplasias fue negativo.

Se realiza TAC de cerebro (figura 1) que evidencia acentuación de surcos corticales con mayor amplitud del sistema ventricular supratentorial, mayor amplitud de cisterna supravermiana, cuarto ventrículo y conjunto de espacios subaracnoideos basales con morfología y topografía normal, sin anomalías evidentes de densidad del tejido nervioso.

Se realiza registro filmográfico de la marcha y con sospecha inicial de hidrocefalia normotensiva (Síndrome de Hakim Adams) se realiza punción lumbar y se extraen 30 ml de LCR

crystal de roca, con presión de apertura de 30 cmH2O, con examen físico químico normal. La marcha postpunción no muestra mejoría, por lo que se descarta este primer diagnóstico.

Los cultivos de LCR fueron negativos al igual que las PCR para HSV 1 y 2, echovirus, rinovirus, EBV, CMV y *Mycobacterium tuberculosis*.

Se solicita EEG analógico (figura 2) al segundo día de internación, el cual muestra ondas agudas periódicas y pseudoperiódicas bifásicas generalizadas con un ritmo de base con presencia de ondas lentas y ausencia de ritmo alfa.

Se descartan causas infecciosas, tóxicas, paraneoplásicas y metabólicas de deterioro cognitivo rápidamente progresivo, siendo el diagnóstico más probable el de encefalopatía esponjiforme (Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob).

Se indica la necesidad de una RMI de cerebro para apoyar el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt Jakob, pero la paciente presenta contraindicación para la misma al tener colocado un cardiodesfibrilador.

Durante su estadía, evoluciona con disminución de la fluencia verbal hasta el mutismo, alteración del ciclo vigilia-sueño, alternando períodos de excitación psicomotriz con somnolencia profunda.

A la semana de internación, presenta aumento del tono muscular (rigidez) en forma progresiva en miembros superiores e inferiores, con hiperreflexia osteotendinosa generalizada y respuesta plantar flexora bilateral.

A las dos semanas de evolución, se evidencia la apacición de mioclonías en miembros superiores

e inferiores, miokimias y paratonía cervical. Agrega trastorno deglutorio con necesidad de sonda nasoyeyunal para alimentación. Se realiza nuevo EEG digitalizado con trazado similar al anterior, compatible con encefalopatía espongiiforme avanzada. Se realiza nueva

Caso 2:

Paciente de 54 años de edad con antecedente de tabaquismo y sobrepeso, que comienza de forma progresiva con conductas inapropiadas y desinhibidas, apraxia motora para la utilización de objetos de uso cotidiano como las llaves del hogar o los cubiertos para comer, desorientación temporo-espacial e insomnio, a lo que agrega a los pocos días marcada disminución de la fluencia verbal, la comunicación y la deambulación por dificultad en la marcha e incapacidad para la realización de actividades de la vida diaria por sí mismo como la alimentación o aseo personal. Dichos síntomas se instauran en el transcurso de dos semanas, sin evento desencadenante evidente. Es traído por familiares a la consulta, donde se decide su internación para estudio etiológico.

Durante este período se acentúa el deterioro cognitivo, agregando apraxia del vestido, automatismos primitivos, alucinaciones visuales y mioclonías generalizadas. El paciente requiere de alimentación enteral, colocación de sonda

Comentarios

La ECJ forma parte de un grupo de enfermedades conocidas como encefalo-patías espongiiformes transmisibles (EET) o enfermedades priónicas. Éstas constituyen trastornos poco comunes y mortales que dan lugar a la destrucción progresiva del sistema nervioso. Los cinco fenotipos humanos basados en criterios clínicos, patológicos, bioquímicos y genéticos incluyen: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), Síndrome de Gerstmann Straussler Scheinker (GSS), Insomnio fatal, Kuru, y la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (v ECJ).⁽⁸⁾

Los criterios diagnósticos propuestos por la OMS se presentan en la tabla N°1.

La ECJ se diagnostica en forma definitiva a través del estudio histopatológico, ya sea por biopsia

punción lumbar para dosaje de proteína 14.3.3, la cual da resultado positivo.

A los 22 días de internación, paciente sufre paro cardiorrespiratorio y muere. Familiares se niegan a realización de necropsia.

vesical y asistencia por personal de enfermería durante las 24 horas del día.

Se realiza punción lumbar obteniendo LCR de características normales. Se instaura tratamiento empírico con Inmunoglobulina humana ante la posibilidad de mecanismo patogénico inmunomediado.

Se realiza RMI de cerebro alto campo con gadolinio que evidencia involución cerebral mixta a predominio central con gliosis isquémica (figura 3). El EEG presenta ondas lentas centrales y desorganización marcada de ritmos corticales, con escasas ondas agudas periódicas trifásicas (Figura 4). Se descarta origen paraneoplásico (anticuerpos antineuronales negativos), infeccioso, metabólico e inmunológico de encefalopatía.

Se recibe resultado de proteína 14.3.3 en LCR positiva, estableciéndose diagnóstico de ECJ probable. Paciente evoluciona en forma ominosa con interurrencias infecciosas, falleciendo a los 30 días de internación. Familiares se niegan a realizar necropsia.

cerebral o necropsia, la cual evidencia pérdida neuronal, astrocitosis y vacuolización del neuropilo a nivel cortical y ganglios basales⁽²⁾. Las condiciones de bioseguridad necesarias para la toma de muestra, la imposibilidad de la genotipificación del gen involucrado en nuestro medio y la negativa de la familia en ambos casos para la realización de la necropsia imposibilitaron la confirmación.

El diagnóstico en sendos pacientes se realizó tras descartar otras etiologías y guiados por la presencia de un rápido deterioro neurológico, movimientos anormales de tipo mioclónico, EEG compatible y positividad de la proteína 14-3-3 en el LCR. El nivel diagnóstico fue de «probable» (tabla 1)

Es de destacar que en el primer caso, la presencia de trastorno cognitivo, incontinencia esfinteriana y dilatación ventricular en la TC de cerebro, indujo a plantear el diagnóstico de hidrocefalia normotensiva, siendo desestimado por la falta de respuesta del cuadro tras las punciones lumbares, la presencia de dilatación ventricular solo supratentorial sin edema transependimario y presiones de apertura de LCR altas.

La RNM tiene un importante rol en el diagnóstico de la ECJ dado que presenta imágenes características desde etapas precoces y permite descartar diagnósticos diferenciales. Las secuencias FLAIR y/o DWI permite la detección de señales hiperintensas a nivel del núcleo caudado, putamen y corteza parietal, temporal y occipital. Presenta una sensibilidad del 67% y especificidad del 93%^(9,10). En el primer caso, esta herramienta no pudo utilizarse porque la paciente tenía colocado un cardiodesfibrilador. En el segundo caso, la RNM no aportó datos.

El EEG está incluido en los criterios diagnósticos de la OMS. En ECJ esporádica, exhibe cambios característicos dependiendo del estadio de la enfermedad, desde hallazgos no específicos como enlentecimiento difuso y actividad delta rítmica frontal en estadios tempranos a cambios típicos como los complejos de onda bi o trifásicas periódicas, distribuidas en ambos hemisferios, en forma sincrónica y simétrica, en estadios intermedios y tardíos de la enfermedad.⁽¹¹⁾ Éstos, ya sean lateralizados (en estadios tempranos) o generalizados ocurren en dos terceras partes de los pacientes, en algunos

subtipos específicos (MM1 o MV1) y en etapas evolutivas avanzadas de la ECJ. El valor predictivo positivo puede llegar al 95%

La proteína 14-3-3 identificada en LCR es un marcador diagnóstico pre-mortem de la ECJ. Múltiples estudios han confirmado la detección de la proteína 14-3-3 en LCR por Western blot como biomarcador para ECJ con una sensibilidad y especificidad promedio de 80 y 92%, respectivamente.⁽¹²⁾ Sin embargo, es posible encontrarla en varios desórdenes distintos pudiendo inducir resultados falsos positivos como enfermedad de Alzheimer, demencia con cuerpos de Lewy, demencia frontotemporal, ELA con demencia, encefalitis infecciosa viral, bacteriana y tuberculosa, hemorragia subaracnoidea, demencia vascular, encefalopatía anóxica, metabólica o tóxica, tumores de cerebro, metástasis, carcinomatosis meníngea, encefalopatía paraneoplásica, límbica, cerebelosa, esclerosis múltiple, encefalopatía de Hashimoto, entre otras.

La media de supervivencia de los pacientes con ECJ esporádica es de 6 meses⁽⁴⁾, falleciendo el 80% durante el primer año, tal como sucedió en nuestros pacientes.

En conclusión, este reporte de casos ilustra el diagnóstico probable de ECJ, al cual se llega de acuerdo a las características clínicas de los pacientes, evolución, hallazgos en el EEG y detección de la proteína 14-3-3, habiéndose descartado otros diagnósticos diferenciales. Se señala la importancia de considerar la ECJ en el estudio de todo paciente con un cuadro de demencia rápidamente progresivo.

Agradecimientos

Se agradece al Servicio de Infectología del Hospital Luis C. Lagomaggiore, especialmente a la Dra. Silvia Atorri y Dr Juan Manuel Orlando por su constante colaboración científica y técnica en el diagnóstico y manejo de los pacientes.

Referencias bibliográficas

1. Brevis CC, Navarrete C, López GE. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob : Reporte de dos casos. Creutzfeldt- Jakob disease : Report of two cases. *Rev Anacem* 2011;5(1):105–8.
2. Knight RSG. Prion Diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2004;75(90001):36i – 42. Available from: <http://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.2004.036137>
3. Appleby BS, Appleby KK, Crain BJ, Onyike CU, Wallin MT, Rabins P V. Characteristics of established and proposed sporadic Creutzfeldt-Jakob disease variants. *Arch Neurol* 2009; 66(2):208–15.
4. Carlos J, Martínez D, Tan YT. characteristics Caso clínico. *Acta Neurol Colomb* 2008; 24:118–23.
5. Taratuto y cols T. Centro de Referencia Neuropatológico y de Biología Molecular para las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles. Departamento de Neuropatología, FLENI. 2013.
6. Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, Sobue G, Hashizume Y. Journal of the Neurological Sciences Clinical diagnosis of Creutzfeldt – Jakob disease : Accuracy based on analysis of autopsy-con firmed cases. *J Neurol Sci* [Internet]. Elsevier B.V.; 2009;277(1-2):119–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2008.10.026>
7. Federación muncial de Hemofilia. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Tratamiento de la hemofilia. 2009.
8. Blumenkron D, Guerrero P, Ramiro M. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Med Int Mex.* 2007;23:34–46.
9. Schro A. Magnetic Resonance Imaging in the Clinical Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease. *Arch Neurol.* 2000;57: 1752-7.
10. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto a., Heinemann U, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* [Internet]. 2009;132(10):2659–68. Available from: <http://www.brain.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/brain/awp191>
11. Wieser H, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt–Jakob disease. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2006;117(5):935–51. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245705005110>
12. Muayqil T, Gronseth G, Camicioli R. Evidence-based guideline: Diagnostic accuracy of CSF 14-3-3 protein in sporadic creutzfeldt-jakob disease report of the guideline development subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology* 2012;79(14):1499–1506.

Figura 1:

Caso 1. TC cerebral: ampliación de surcos corticales, con acentuación de sistema ventricular supratentorial

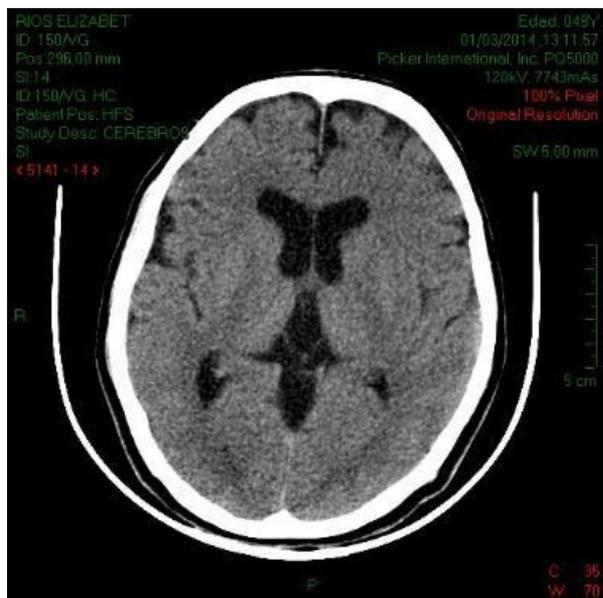
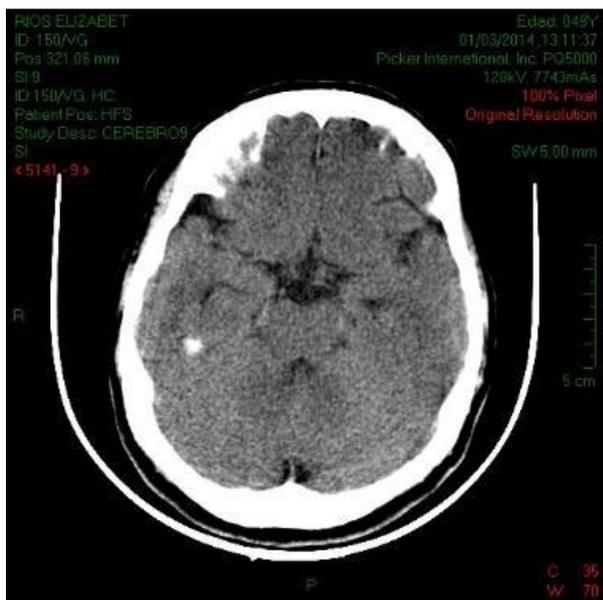


Figura 2: Caso 1. EEG con patrón de punta onda trifásica periódicas



Figura 3:
Caso 2. RMI cerebro FLAIR y T2: Involución cerebral mixta a predominio central con gliosis isquémica

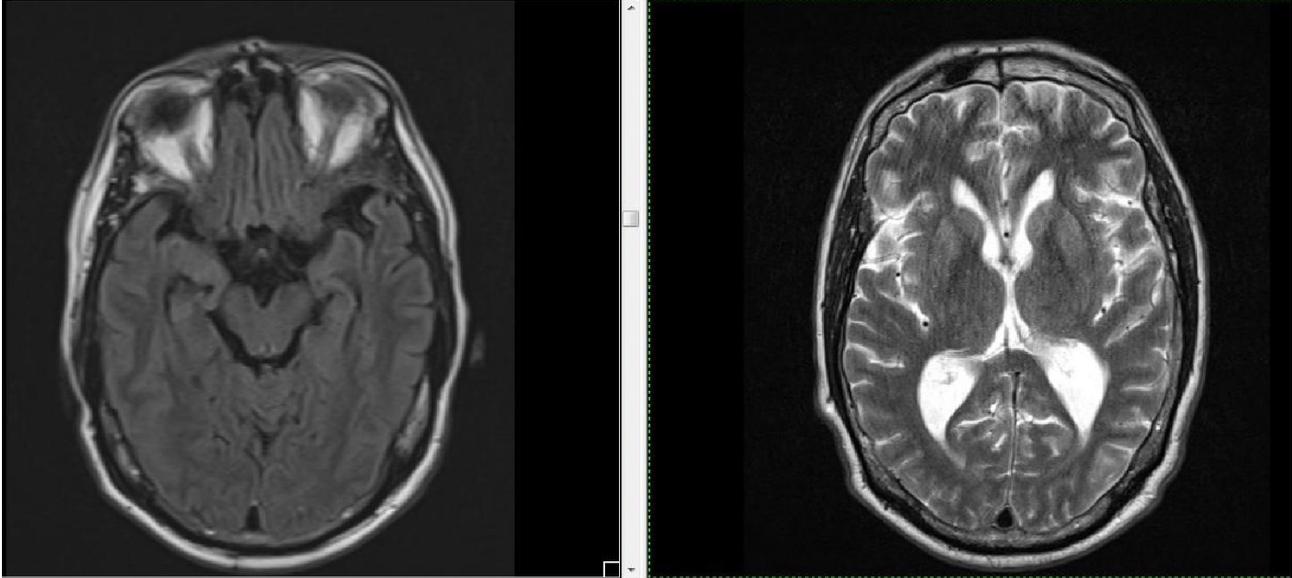


Figura 4:

Caso 2. Ondas lentas centrales y desorganización marcada de ritmos corticales, con ondas agudas periódicas trifásicas

