

Casos Clínicos

Enfermedad de Creutzfeldt Jakob asociada a tiroiditis autoinmune: Reporte de un caso.

¹Salas Pérez G, ²Zavala Reina A, ³Aguilar Navarro S, ⁴L'Gamiz Matuk A, ⁵Horta Mendoza SG, ⁶Vargas Villegas E, ⁷López Rodríguez L, ⁷De la Sancha Mondragón LM.

¹Médico Internista, Coordinadora de Medicina Interna, ²Neurofisiólogo, ³Internista Geriátr, ⁴Psiquiatra e Investigador Director H. Regional A.L.M. ⁵Médico Intensivista, Subdirectora Médico, ⁶Médico Residente de Medicina Interna, ⁷Patóloga. Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos.ISSSTE

Correspondencia. iwage@hotmail.com

Recibido noviembre 2005 Aceptado diciembre 2005

Resumen

Se presenta el caso de un masculino de la séptima década de la vida con cuadro clínico de 6 meses de evolución caracterizado por deterioro laboral, alteraciones en la marcha, alucinaciones auditivas, hipoacusia, diplopia y ptosis palpebral así como síndrome demencial y síndrome cerebeloso. Se detectó por estudios paraclínicos leucocitosis progresiva, elevación de enzimas hepáticas, hipernatremia hipertónica hipovolémica, hipoalbuminemia, leucocituria, bacteriuria, proteinuria, hiperglucorraquia, hipoxemia progresiva y acidosis mixta, anticuerpos anti-tiroglobulina y antiperoxidasa muy altos y proteína 14-3-3, se diagnosticó encefalopatía espongiforme y tiroiditis, se dio tratamiento con esteroides, antimicrobianos, plasmáferesis e inmunoglobulinas; evoluciona con deterioro neurológico progresivo, sepsis y fallece, se corrobora el diagnóstico por autopsia, concluyendo Enfermedad de Creutzfeldt Jakob variedad esporádica y Tiroiditis autoinmune.

Palabras clave: Encefalopatía espongiforme, priones.

Summary

This is the case of a 70 year old male, with history of impair gait, auditory hallucinations, hypoacusis, diplopia, ptosis, dementia, and cerebellar syndrome for 6 months. The laboratory findings were, leukocytosis, increased hepatic enzymes, hypertonic hypovolemic hypernatremia, hypoalbuminemia, leukocyturia, bacteriuria, proteinuria, hyperglycorrhachia, progressive hypoxemia, and mixed acidosis. The antibodies anti-thyroglobulin and anti-peroxidase were high, also the protein 14-3-3. The diagnosis of encephalopathy spongiform and thyroiditis was made. He was treated with steroids, antibiotics, plasmapheresis and immunoglobulins. He evolved with a progressive neurologic deterioration and sepsis, dying after this. The diagnosis was corroborated by an autopsy, concluding with the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob a sporadic variety and Autoimmune Thyroiditis.

Key Word.- Spongiform encephalopathy, prions

Introducción

La Enfermedad de Creutzfeldt Jakob, descrita por primera vez en 1920 pertenece a una familia de enfermedades en seres humanos y animales conocida como *Encefalopatías Espongiformes*, refiriéndose el término espongiforme al aspecto característico de los cerebros infectados, que se llenan de orificios hasta que asemejan esponjas

bajo un microscopio.¹

La Enfermedad de Creutzfeldt Jakob es la más común de la encefalopatías espongiformes, entre las que figuran el Kuru, identificado aborígenes con costumbres caníbales en la isla de Papua Nueva Guinea el cual prácticamente ha desaparecido, el insomnio familiar fatal y la Enfermedad de

Gerstmann Straussler Scheinker, estas últimas son enfermedades hereditarias sumamente raras que se encuentran solo en unas cuantas familias de todo el mundo.^{1,2}

Existen encefalopatías espongiformes transmisibles en tipos específico de animales como son la encefalopatía espongiforme bovina, llamada a menudo enfermedad de

Casos clínicos

las “vacas locas”, el scrapie, que afecta a ovejas y las encefalopatías espongiformes del visón, alce, ciervo, gato y otras especies salvajes.¹

Etiopatogenia

Las encefalopatías espongiformes constituyen un grupo de enfermedades neurodegenerativas causadas por un agente novedoso conocido como *prion*, el cual no es un organismo como un virus o bacteria, de hecho no poseen material genético y la teoría más aceptada e introducida por Stanley B. Prusiner (premio Nobel de Medicina 1998) es que se trata de un tipo de proteína llamada *PRION* (PrP), proteína que se encuentra de manera normal en la estructura de la neurona, sin embargo, esta puede sufrir mutaciones por errores genéticos en su codificación o inducidas por una *proteína prion* anormal introducida al cuerpo, esta proteína prion anormal se caracteriza por: ser difícil de inactivar por métodos convencionales, no parecen contener ninguna información genética en forma de ácidos nucleicos, ADN, ARN y tiene generalmente un largo período de incubación antes que genere cambios significativos en la estructura neuronal hasta producir síntomas clínicos, en algunos casos este período puede ser hasta de 40 años.³ Como ya se describió los priones se encuentran en condiciones normales en las células neuronales y, aparentemente, constituye una proteína de superficie que puede tener un rol en la adhesión celular o el procesamiento de señales, ésta existe en forma inocua en el organismo, pero también, pueden exhibirse en forma infecciosa ocasionando la enfermedad.

Ambas formas proteicas priónicas son muy similares y se supone que al entrar en contacto la proteína prion normal con la anormal se presenta un cambio en la conformación espacial de la proteína prion normal, generando una reacción en cadena y cambiando continuamente esta conformación espacial de la proteína prion normal (PrPc=proteína prion normal, PrPsc=Proteína prion anormal o scrapie).⁵ Una vez que se unen, la proteína prion anormal y la normal, forma fibras o acumulaciones

llamadas placas, que son visibles por microscopía, pueden comenzar a acumularse años antes de que empiecen a aparecer los síntomas de la enfermedad. No está claro el papel que desempeña la proteína prion anormal ni en la aparición de la enfermedad ni en el desarrollo de las manifestaciones clínicas.³

Tres son los grandes síndromes que se presentan esta enfermedad: *Síndrome Demencial*, *Síndrome Piramidal* y *Síndrome extrapiramidal*.

Síndrome Demencial: Inicialmente, los síntomas de la Enfermedad de Creutzfeldt Jakob pueden incluir confusión, trastornos en la memoria, depresión, cambios del comportamiento, falta de coordinación y alteraciones visuales, según avanza la enfermedad, los pacientes experimentan rápida demencia (pérdida progresiva de las capacidades intelectuales).

Síndrome Piramidal: Caracterizado por alteraciones neuromusculares como hipotonía y atrofia así como debilidad de las extremidades, Mioclonias, Babinski bilateral etc.

Síndrome Extrapiramidal: Aparecen movimientos coreo-atetósicos y ataxia, los pacientes pueden mostrar sólo atetosis.

En las fases más avanzadas de la enfermedad se incluye la pérdida adicional de las funciones físicas e intelectuales, ceguera y coma. La muerte sobreviene a consecuencia de procesos infecciosos, generalmente pulmonares que surgen como complicación de la enfermedad.

Se describen tres formas clínicas de la **Enfermedad de Creutzfeldt Jakob:**

La forma esporádica, en que la enfermedad aparece aún cuando la persona no tiene factores de riesgo para la enfermedad conocidos, siendo el tipo más común de enfermedad, manifestándose al menos en un 85% de los casos. **La forma hereditaria** en donde la persona tiene algún tipo de antecedente de la enfermedad en la historia familiar o pruebas positivas de mutación genética asociada a dicha enfermedad, estimándose esta forma entre un 5-10% de los casos y surgiendo de una mutación o cambio en el gen que controla la formación de la proteína de los priones normales. La mutación específica que se encuentra en cada familia afecta a la frecuencia

en que aparece la enfermedad y a que síntomas son más notables. **La forma adquirida** en la que la enfermedad se transmite por la exposición al tejido cerebral o del sistema nervioso, comúnmente mediante procedimientos médicos, como en el trasplante de córneas.²

No existen pruebas concluyentes de que la enfermedad pueda contagiarse mediante contacto casual con un paciente de Enfermedad de Creutzfeldt Jakob, menos del 1% de los casos, son adquiridos; se han descrito diversas variantes de la enfermedad que difieren de los síntomas y en el curso de la misma, la principal es la llamada **nueva variante** de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob,⁵(nvC-J) o enfermedad de las “vacas locas”, descrita fundamentalmente en Gran Bretaña y en otros países de Europa, afecta a pacientes más jóvenes, iniciando principalmente con síntomas psiquiátricos y con una evolución más prolongada. En España, según el Centro de referencia de las encefalopatías espongiformes bovinas (EEB), se han registrado solo 60 casos y se han puesto en relación con el hecho de la que la encefalopatía bovina puede transmitirse a los seres humanos mediante consumo de carne contaminada;² otra variante la llamada **forma panencefalopática**, ocurre principalmente en el Japón teniendo un curso relativamente largo con síntomas que progresan a lo largo de varios años. Algunos síntomas de la Enfermedad de Creutzfeldt Jakob pueden ser similares a los síntomas que se presentan en otros trastornos neurológicos progresivos como el Alzheimer o la enfermedad de Huntington,³ sin embargo, la Enfermedad de Creutzfeldt Jakob ocasiona cambios característicos en el tejido cerebral que se evidencian en la autopsia.

Existen pruebas de orientación diagnósticas que incluyen el estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) para descartar las causas más comunes de demencia y detectar un marcador de proteína que indica destrucción neuronal, tomografía computarizada y resonancia magnética, sin embargo, la única forma de confirmar el diagnóstico es mediante un estudio histológico cerebral

ya sea por biopsia o autopsia cerebral.^{3,4}

El tratamiento es complejo y se han utilizado diversos fármacos como amantadina, esteroides, interferón, agentes antivirales y los antibióticos pero ninguno de estos tratamientos ha demostrado un beneficio por lo que el manejo sintomático está encaminado a controlar el dolor y las mioclonías, los opiáceos pueden reducir el dolor.^{2,3} No existe un tratamiento que pueda curar o controlar la enfermedad,⁶ no obstante, se realizan estudios de investigación con **quinacrina**, clorpromacina, etc.

El riesgo de transmisión de la Enfermedad de Creutzfeldt Jakob es sumamente bajo, el aire y el contacto con otras personas que la padecen no proporcionan un riesgo mayor de contraerla, el contacto directo o indirecto con el tejido cerebral, el LCR y el tejido corneal promueven la transmisión de la enfermedad.²

Caso clínico:

Hombre de 63 años de edad, madre con meningioma y padre con EPOC; ingeniero civil con maestría en computación, originario y residente del D.F. sin religión, en unión libre, diestro, con habito tabaquico de 2 cajetillas al día desde los 13 años, índice tabáquico de 153, hábito alcohólico ocasional, Combe (-), no alergias, otitis media crónica y amigdalectomía en la infancia, traumatismo en rodilla izquierda por accidente automovilístico a los 18 años, artrosis secundaria, úlcera péptica sangrante a los 55 años secundaria a la ingesta crónica por AINES, ameritando transfusión.

Inicia su padecimiento en febrero del presente, con alteraciones en la marcha, lateropulsión bilateral progresiva de predominio a la derecha, alucinaciones intermitentes, ptosis izquierda sin diplopía, deterioro laboral y alteraciones en la memoria reciente, bradipsiquia y somnolencia (15 horas/día), 3 semanas previas a su primer internamiento con incapacidad laboral, disminución de la libido e hiporexia, pérdida de peso de 5 kg. Se ingresa para establecer diagnóstico y tratamiento.

Peso 78 Kg Talla 178cm, FC 80x',FR: 20x', T: 36.5, TA 140/100 mmHg
Paciente del sexo masculino, mesomórfico, edad aparente mayor a

la cronológica, somnoliento, poco co-operador, bien hidratado, con ruidos cardiacos rítmicos, ruidos respiratorios normales, abdomen blando, depresible, sin megalias, peristalsis normoactiva, genitales sin alteraciones, sin edema de las extremidades. Funciones cognitivas: Alteración en la memoria reciente. Nervios Craneales: Ptosis izquierda, anisocoria (LIOI), hipertropía OI, reflejo luminoso corneal asimétrico, desviación de la úvula a la izquierda y ligera caída del velo del paladar derecho. Hipoaclusia bilateral simétrica. Hipotonía leve, REM pendulares, disdiadococinesia y dismetría de predominio en miembros inferiores, paratonía, ataxia troncal, temblor de intención, disinergia bilateral predominio derecho, fenómeno de Holmes +, lenguaje normal sin nistagmus. Romberg + (ojos cerrados > ojos abiertos). mioclonía: hiperecplexia (hyperekplexia), fasciculaciones en muslos, marcha con tendencia al taloneo más lateropulsión.

Se establecieron los siguientes diagnósticos:

Síndrome pancerebeloso, Síndrome demencial, Síndrome Piramidal, Paresia parcial nIII izquierdo Mioclonías (hiperecplexia), Síndrome de Neurona Motora Inferior, Síndrome de cordones posteriores. Por topografía se estableció un daño a nivel Encefálico por alteraciones corticales difusas, en cerebelo y sistema límbico y alteraciones a nivel de nervios periféricos; las entidades nosológicas a investigar fueron: Enfermedad por priones, Enfermedad de Hashimoto, Déficit de Vitamina B12, Insuficiencia renal, Insuficiencia hepática, Sífilis terciaria, VIH, Tuberculosis meníngea vs. Fúngica, Panencefalitis esclerosante subaguda, Síndrome Paraneoplásico, Carcinomatosis meníngea, Enfermedad Vascular Cerebral, Vasculitis, Encefalopatía por Fármacos, esteroides, abstinencia a drogas, alcohol (EW). Traumatismo craneoencefálico, Depresión mayor, esquizofrenia, trastorno bipolar, Estado Postictal.

Evolución Neurológica	
MAYO 2005	JULIO 2005
•Fluctuaciones en estado de alerta •Somnolencia	•Fluctuaciones en estado de alerta •Somnolencia, hiporeactivo
•Alteración en la memoria reciente	•Funciones Cognoscitivas no valorables
•Lenguaje normal	•Lenguaje con dificultad, lento y explosivo, solo palabras breves, tendencia al mutismo
•NC: Hipoaclusia bilateral simétrica, ptosis izquierda	•NC: igual
•Fuerza 5/5	•Fuerza 5/5 Ms Ss, 4/5 Ms Is
•REM 1+ pendulares (Msis)	•REM 2 + generalizado
•Hipotonía •Ataxia troncal •Temblor de intención •Hipermetría bilateral •Holmes +	•Paratonía •Ataxia troncal •Dismetria y disdiadococinesia incapacitantes
•Marcha inestable taloneante	•No deambula
	•Movimientos escarfológicos, palmomentoniano

Casos clínicos

Se realizaron los siguientes estudios: Biometría hemática: H Er 5.7, Hb 17.8, Hto 51.2, VGM 89, CHCM 34. HCM 31, Leu 12.1 (N 71, Li 18, Mo 6.5, Eo 4.3, Ba 0.2) ADE 13, Pla 259. Química sanguínea: Glu 106, Cr 0.9, Na 136.4, K 3.9, Cl 103.8, CO₂ 28.6, Ca 9, P 4.74, Mg 2.2, ALT 14, AST 17, BT 1.39, BD 0.1, Falc 52, PT 6.7, Alb 3.6. CoIT 186.

EGO: Den 1.027, prot 0.2 gr, Cet +, UB 1.06, Leu 9, Er 2, Bact 598, mucina +++, oxalato de calcio ++. Rx Tórax: Abatimiento diafragmático, horizontalización de arcos costales. EKG: Normal. Perfil tiroideo: CT3 0.4, T3 1.66, T4 79, TSH 10, TG 42

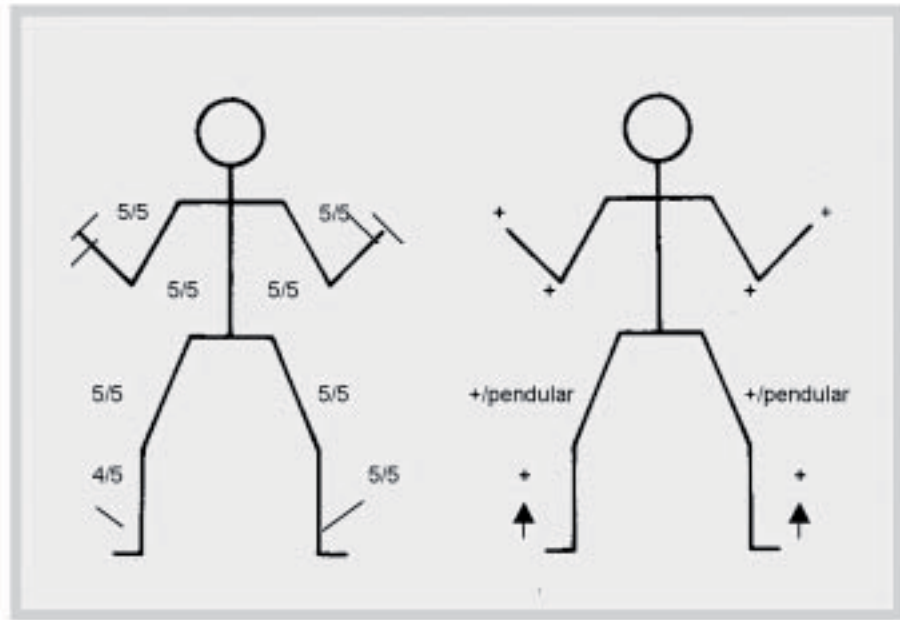
Anti Jo 7.3 (0-10), Anti

Hu: Negativo, **Anticuerpos antitiroglobulina 1:12,800, Anticuerpos antiperoxidasa 1:102,400**, Anti SSA (Rho) 4.1 (0-25), Anti SS B (La) 3.1 (0-25), Vit B 12 361 (179-1132), PCR Herpes LCR: Normal, VDRL sérico y LCR: Negativo, LCR: Glu 63 (86), PT 79, DHL 32, mTP 65, pH 6.5, 2 Er/campo, 0 Leu. Proteína 14-3-3.

La resonancia magnética mostró imágenes hiperintensas en cabeza de núcleos caudales y lenticulares (Figura 1), signo de "Palo de Jockey" y atrofia de lóbulos temporales. (Figura 2)

Los Electroencefalogramas con actividad de base anormal desincronizada, ritmo lento difuso, brotes de ondas lentas en rangos theta de baja amplitud intermitentes generalizadas. (Figura 3)

Se dio tratamiento con prednisona 80 mg c/24 horas y se egresó con vigilancia por la consulta externa neurológica, reingresando por deterioro neurológico y se efectúan 5 sesiones de Plasmaféresis, manteniendo estabilidad neurológica por tres días solamente y en el tercer internamiento se aplica Inmuno-globulina y se egresa a domicilio, sin embargo 4 días después inicia con disnea evolutiva, sibilancias, fiebre de 38 a 39 grados,



tos productiva purulenta y pérdida del estado de despierto, decidiendo intubación orotraqueal para manejo de secreciones y apoyo con Ventilación Mecánica Asistida (VMA), administrando broncodiladores, antimicrobianos de amplio espectro y medidas generales.

Neurológicamente se observó deterioro progresivo, automatismo respiratorio mínimo a las 24 horas de su 4º internamiento, pobre respuesta al estímulo alérgico, pérdida de la fuerza y tono musculares en las extremidades inferiores; por laboratorio con leucocitosis progresiva hasta de 21,880 con 94% de neutrofilia, linfopenia de 5%, hipernatremia de 176 mmol, hipercloremia 146.7 mmol e hipokalemia 2.5 mmol, déficit de agua de 10.6 litros y osmolaridad de 357 mOsm, gasométricamente con hipoxemia persistente y acidosis mixta, presentando paro cardiorrespiratorio irreversible a las maniobras avanzadas de reanimación cardiopulmonar, fallece a las 14 horas del 16 de agosto.

El estudio anatomopatológico demostró en cerebro cambios espongiiformes con vacuolización, gliosis astrocítica y hallazgos de placas de amiloide. En tiroides se reportó infiltrado linfocítico difuso y de células plasmáticas.

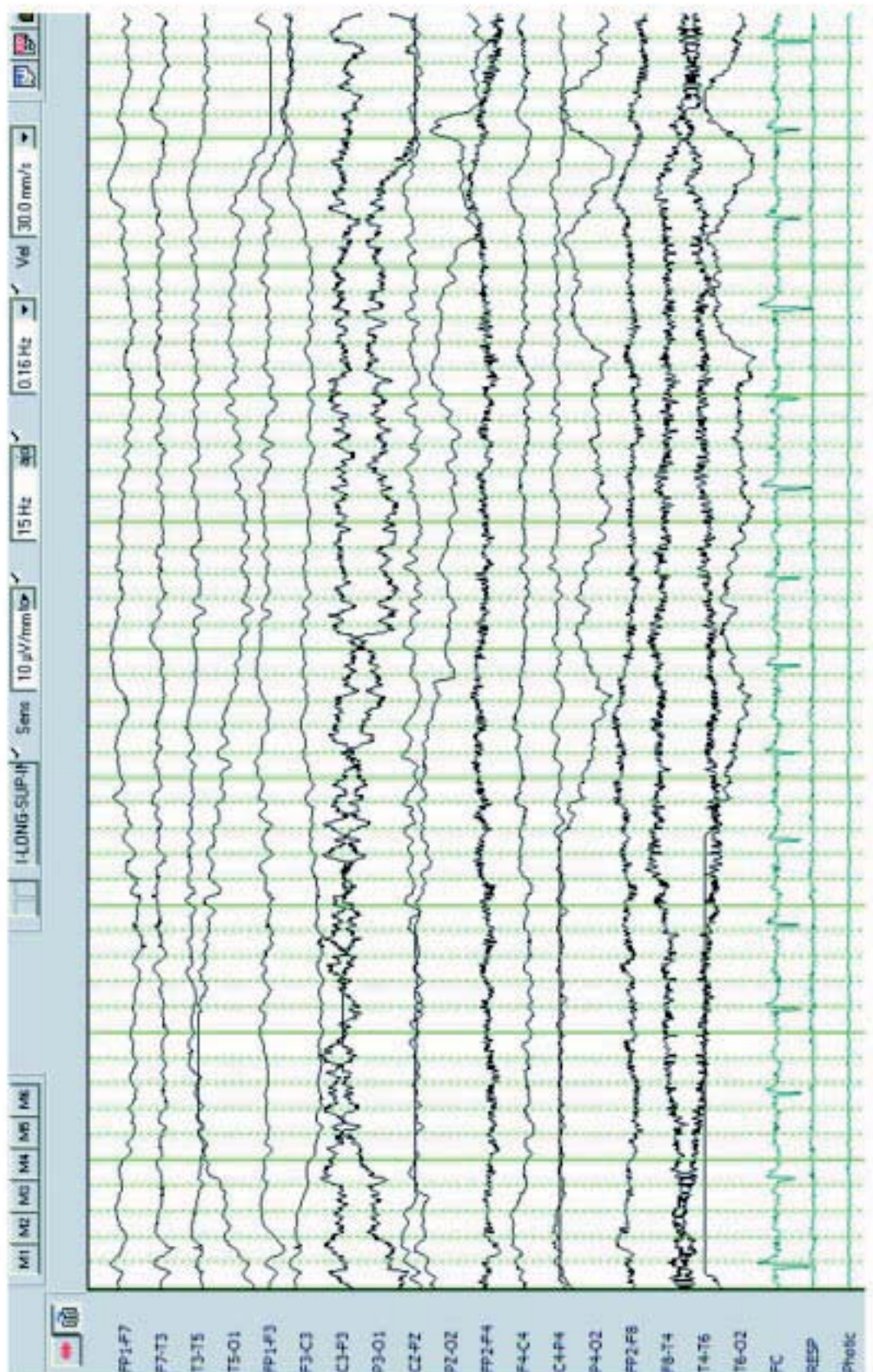
Discusión

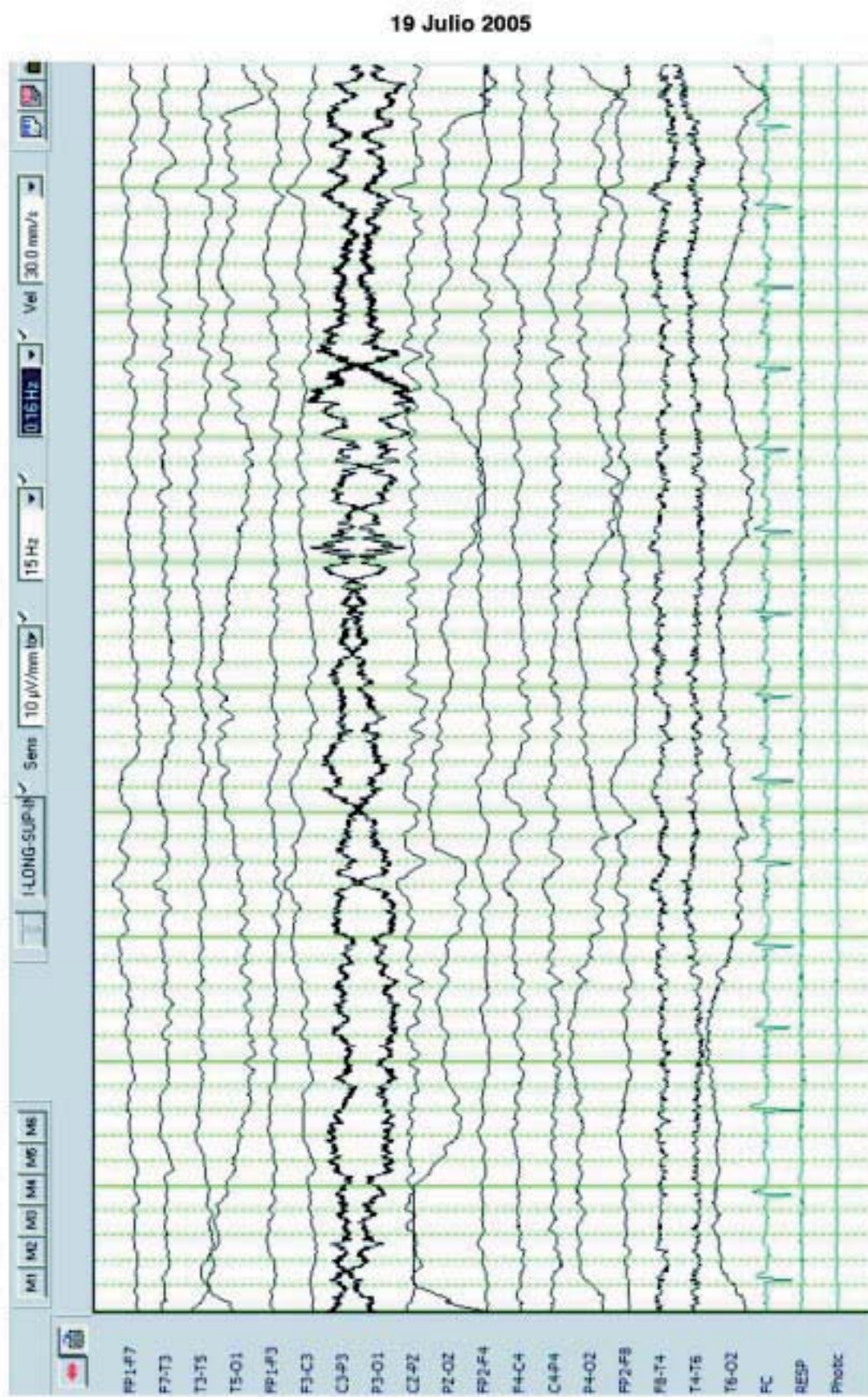
La enfermedad de Creutzfeldt Jakob,

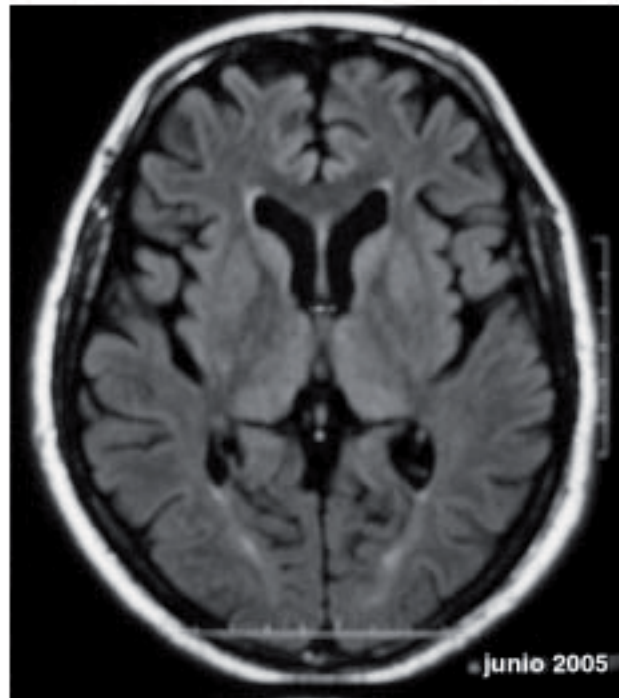
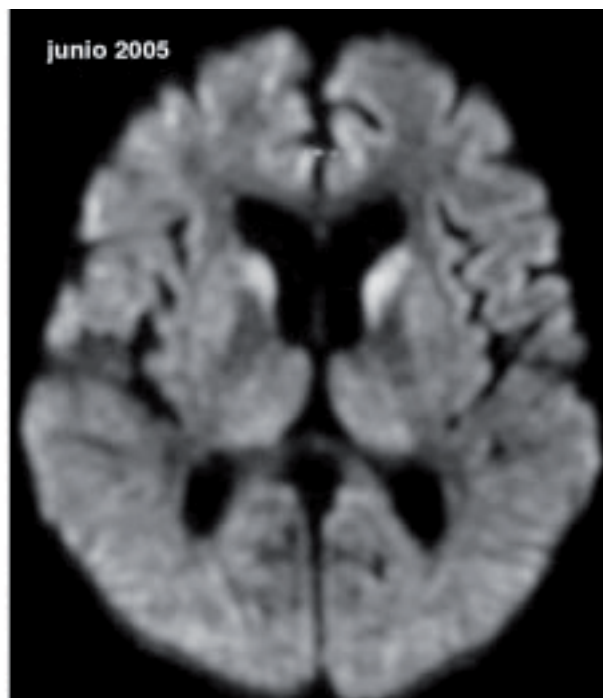
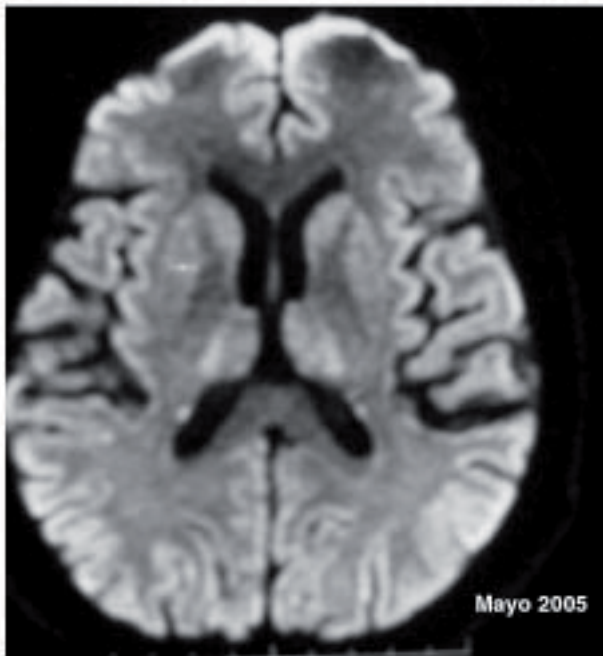
mejor conocida como la Enfermedad por Priones o de las "Vacas Locas" causó gran impacto por la mortalidad reportada a principios de este siglo, sin embargo dejar de considerar las diversas formas de presentación clínica separando la infecciosa de la no infecciosa aunque el involucro neurológico es similar¹ como en el caso particular de nuestro paciente donde contamos con datos valiosos que excluyeron la etiología infecciosa, ya que no viajó los últimos 5 años previos a su padecimiento actual, su oficio nunca estuvo en relación a la exposición de tejido cerebral y su alimentación fue casera excluyendo tejido cerebral,² por el contrario, encontramos antecedentes de patología inmunológica y hormonal que modificaron la presentación clínica neurológica y obligaron a realizar paraclínicos dirigidos a Enfermedad Tiroidea complicada¹ al documentar elevados títulos de anticuerpos antitiroglobulinas y antiperoxidasa, que correlacionaron con los hallazgos histopatológicos reportados en la autopsia, así como algunos otros trastornos metabólicos.

Las sospechas diagnósticas efectuadas durante su primer internamiento causó gran controversia al observar la progresión del deterioro neurológico y la falta de respuesta al tratamiento sin embargo la clínica en el segundo in-

19 Julio 2005



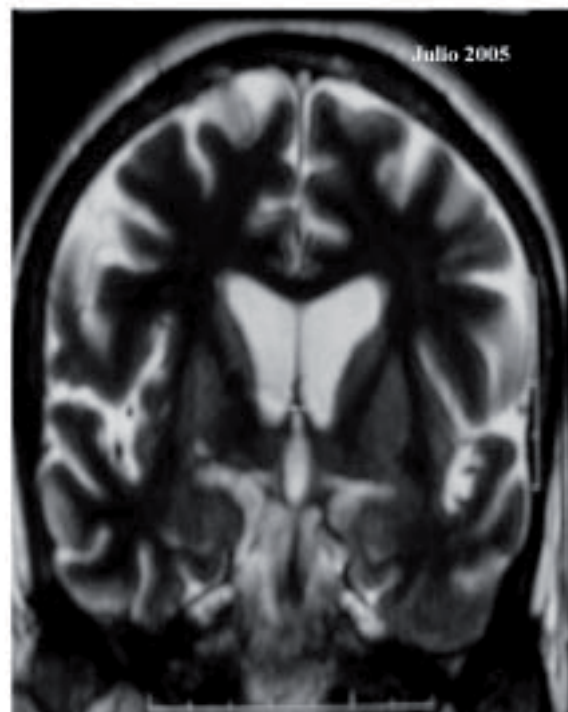
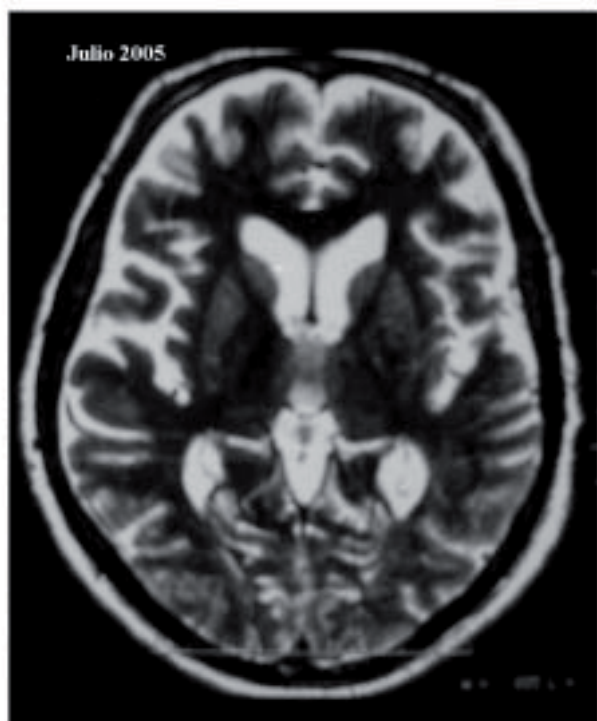
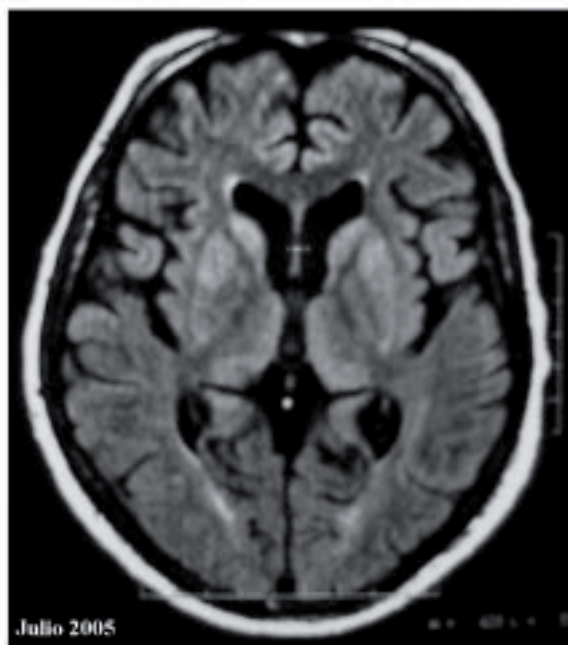
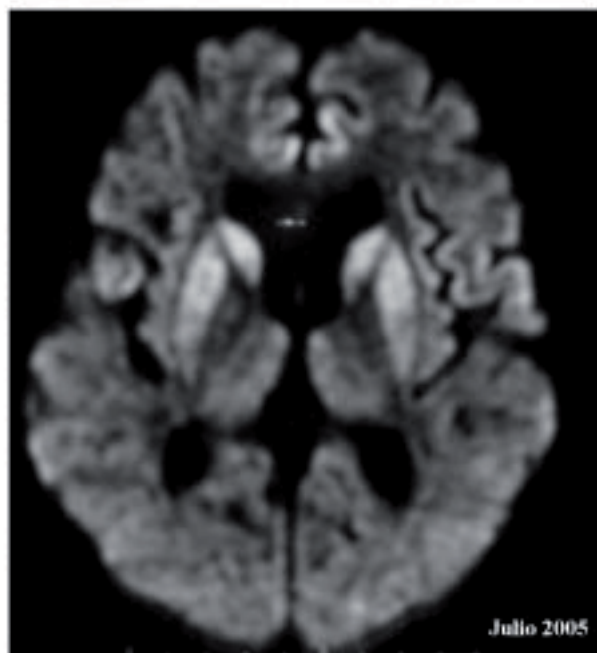




ternamiento y el reporte de la proteína 14-3-3 indujeron la sospecha diagnóstica de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante esporádica,⁵ aunque los hallazgos de la resonancia magnética y topográficos ini-

cialmente fueron imprecisos para el diagnóstico por imagen, el seguimiento de los mismos en correlación con la actividad anormal por presencia de brotes de ondas lentas en rango theta de baja amplitud intermitentes generalizadas

con actividad de base desincronizada de los Electroencefalogramas no la descartaron aunque lo característico es encontrar en la Enfermedad de Creutzfeldt Jakob ondas bifásicas y trifásicas.^{1,4}



Una vez que el paciente presentó complicaciones respiratorias como las descritas en este tipo de encefalopatías espongiformes^{1,2,4} la agudización del padecimiento neurológico fue inevitable ya que a pesar del tratamiento

instituido como fue prednisona, plasmaféresis, inmunoglobulinas, antimicrobianos y ventilación mecánica asistida, que hasta el momento no han demostrado eficacia ni modificación de la evolución natural de la enfermedad el paciente falleció.

Conclusiones

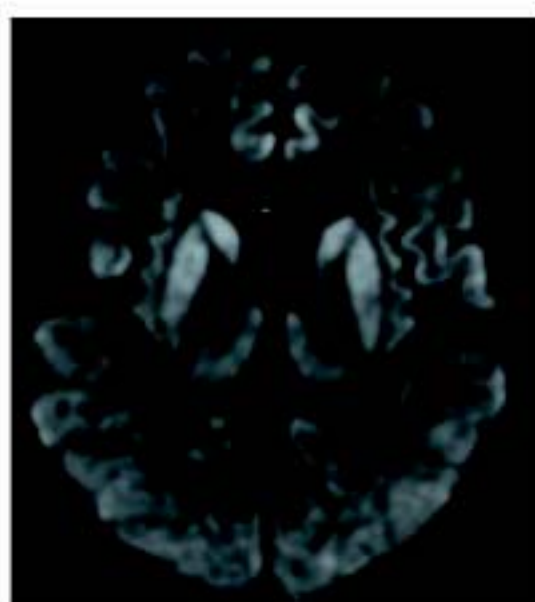
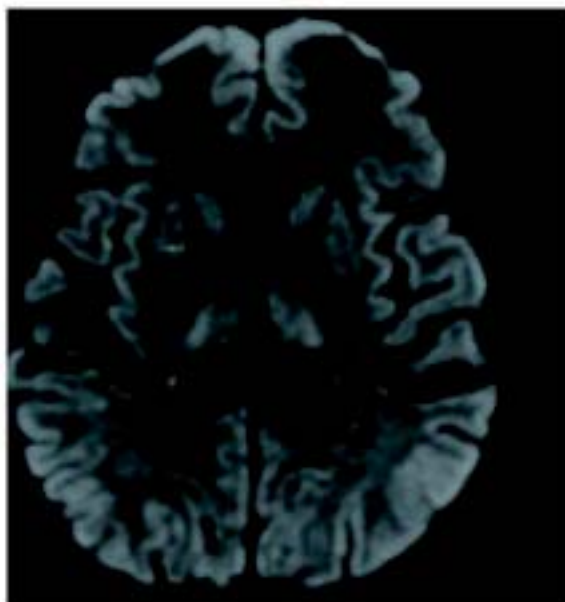
Los hallazgos observados en nuestro laboratorio de patología reportados como cambios espongiformes, vacuolización, gliosis astrocítica y placas de amiloide³ nos permiten concluir

Mayo

Somnolencia, alt. memoria reciente, hipotonía, ataxia troncal, hipermetria bilateral, marcha inestable taloneante

Julio

Hiporreactivo, lenguaje breve con dificultad, lento y explosivo, tendencia al mutismo, paratonia, dismetria y diadiadococinesia incapacitantes, no demabula, movimientos escarfológicos



enfermedad de Creutzfeldt Jakob variedad esporádica, y el infiltrado linfocítico difuso y de células

plasmáticas en tiroides corroboraron la tiroiditis autoinmune que modificó la presentación y evolución de la patología

que causó la muerte del paciente.

Bibliografía

1. Prusiner Stanley B.: Prion Diseases and the BSE Crisis, Science magazine, 1-17, 2005.
2. Malmgren R. et al, Slow Transmissible Disease of the nervous System, Vol1, 93-112, 1979.
3. Wilesmith J.W. Semin. Virology 2,239, 1991, Kimberlin R.H. in Bovine Spongiform Encephalopathy : The BSE Dilema, 165-75, 1996.
4. Prusiner S.B. et al, J.Infection Disease, 167- 602, 1993.
5. Prusiner Stanley B.: Prion Novel Infections Pathogens causing scrapie and Creutzfeldt Jakob Disease, 451-65, Academic Press Orlando FL. 1987.
6. Alpers M.P. The Central Nervous System some experimental models of Neurological Disease, O.T. Bayley and D. E. Smith Eds, 243-51,1968.