



Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob con variante de Heidenhain

Nathyeli Guerra,* Enrique Cárdenas,† Jacobo Lester,§ Jaime Laventman||

Resumen

Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es un trastorno neurodegenerativo con incidencia baja, a nivel mundial, un caso por cada millón de personas cada año. Las manifestaciones clínicas son variadas pero la ataxia y el temblor son los signos descritos con mayor frecuencia; las manifestaciones como visión borrosa, alteraciones en la saturación al color, alucinaciones visuales, ceguera cortical y agnosia óptica están más relacionadas con la variante Heidenhain. Se presenta a una mujer de 73 años, con disminución súbita de agudeza visual e irritabilidad concomitante; en el transcurso de un mes evoluciona a alteraciones inespecíficas en el comportamiento deterioro cognitivo, alteraciones en el lenguaje, somnolencia excesiva y movimientos mioclonicos. Tras considerar y descartar diferenciales se sospecha ECJ. El EEG mostraba actividad eléctrica anormal con ondas agudas y espigas de onda lenta generalizadas, discreto predominio izquierdo y áreas de supresión breves de la onda, así como ondas trifásicas no periódicas. RM en difusión y FLAIR con imagen hiperintensa temporal izquierda en la región cortical y otra pequeña en unión pontoencefálica. Se confirmó el diagnóstico al reportarse LCR con proteína 14-3-3 y proteína TAU fosforilada positiva.

Palabras clave: Creutzfeldt-Jakob, Heidenhain.

Summary

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a neurodegenerative disorder with low incidence, only one case per million in worldwide. The clinical manifestations are varied, ataxia and tremor are the most commonly reported, the visual manifestations include blurred vision, impaired color saturation, visual hallucinations, cortical blindness and optic agnosia are more related to the Heidenhain variant. We describe a woman of 73 years, with sudden visual loss and irritability, in the course of a month develop general cognitive impairment, impaired speech, excessive sleepiness and myoclonic jerks. After considering and discarding differential suspected CJD. The EEG showed abnormal electrical activity with sharp waves and generalized slow-wave spikes, slightly higher areas left and short-wave suppression and triphasic waves are not regular. MR diffusion and FLAIR hyperintense left temporal picture in the cortical region and a smaller pontoencephalic union. Diagnosis was confirmed with positive protein 14-3-3 in CSF.

Key words: Creutzfeldt-Jakob, Heidenhain.

* Residente Medicina Interna, Hospital Ángeles Lomas.

† Neurología General, Subespecialista en Neurofisiología Clínica, Instituto Mexicano de Neurociencias.

§ Neurología General, Subespecialista en Parkinson y movimientos anormales. Instituto Mexicano de Neurociencias.

|| Medicina Interna, Neurología General, Jefe de Neurología en el Instituto Mexicano de Neurociencias.

Correspondencia:

Nathyeli Berenice Guerra

Correo electrónico: medicina.guerra@gmail.com

Aceptado: 14-01-2012.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/actamedica>

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) se mencionó por primera vez en 1920, cuando Hans Gerhard Creutzfeldt publicó por primera vez el caso de una mujer con una enfermedad de 1.5 años de duración que consistía en un trastorno mental progresivo con alteraciones motoras, mioclonías y crisis convulsivas. Más tarde, en 1921, Alfons Maria Jakob describió tres pacientes más con signos y síntomas similares.^{1,2} Se trata de un desorden neurodegenerativo con una incidencia de 1/1,000,000/año predominantemente en mayores de 45 años, la incidencia se duplica en áreas metropolitanas.³ No hay datos sobre la prevalencia. En la República Mexicana han sido reportados siete casos confirmados y 15 probables en un periodo de cinco años.⁴ En Estados Unidos se han reportado 4,751 muertes por esta enfermedad en el periodo de 1979-1998. Las cifras anuales de mortalidad se han incrementado en ese país de 766 casos en el lapso de 1979-1982 a 1,108 de 1995 a 1998.⁵ La ECJ esporádica puede manifestarse con un amplio espectro de síntomas y signos en función de las características clínicas y neuropatológicas, la enfermedad se ha clasificado en distintas variantes: mioclónica, amaurotica o de Heidenhain, discinética, atáxica, amiotrófica o panencefálica.⁶ La característica principal de este trastorno es la alteración de una proteína celular ubicada en la membrana celular y la sinapsis (PrPc) por una proteína soluble (PrPsc) que se acumula progresivamente con la evolución de la enfermedad en forma de placas extracelulares.⁷ Existen distintas mutaciones del gen que codifica la proteína priónica y según la asociación de la metionina-valina en el codón 129 se determinan las seis isoformas.⁸ La variante de Heidenhain ha sido asociada con los subtipos MM, MVI y MM2.⁹

Las alteraciones visuales se observan en 10 al 20% de los casos con ECJ al momento de su presentación y del 30 al 50% durante el curso de la enfermedad.¹⁰ La ceguera cortical como un dato temprano de encefalopatía espongiiforme fue descrita por primera vez por Heidenhain en 1928.¹¹ La variante que recibe este epónimo puede manifestarse con demencia, afasia, ataxia, mioclonías, trastornos piramidales, insomnio, trastornos visuales y psiquiátricos. Ocasionalmente se presenta únicamente con síntomas visuales en etapas tempranas.^{12,13} En esta enfermedad los pacientes se deterioran semana a semana evolucionando a mutismo acinético; la duración media del trastorno es de 6 a 7 meses y el 90% de los pacientes mueren durante el primer año.¹⁴ El diagnóstico de la ECJ se realiza según los criterios de la OMS y a la modificación realizada por el Consorcio RNM-CJD en el 2009.¹⁵ Hasta la fecha no hay tratamiento que modifique el cuadro clínico y su manejo se centra en medidas paliativas.

CASO CLÍNICO

Mujer de 73 años, originaria de Michoacán, radica en la Ciudad de México, dedicada al hogar, en ocasiones atiende un taller automovilístico. Viajó a Morelia un mes previo a su ingreso. Su última vacunación contra la influenza estacional fue aplicada un mes previo a su ingreso. Posterior a la vacuna desarrolló un cuadro gripal que se complicó con sinusitis para lo cual recibió tratamiento antibiótico con remisión del cuadro infeccioso. Sin otros antecedentes personales patológicos de relevancia para el padecimiento actual. Fue a consulta por disminución súbita de agudeza visual, alteraciones en la percepción de las formas y hemianopsia, estos síntomas iniciaron un mes previo a su ingreso. Asimismo, antes de su ingreso, la evaluaron dos oftalmólogos y después dos neurólogos, quienes diagnosticaron presbicia y ofrecieron medidas refractivas. Su hijo refiere que la paciente manifestó dos semanas antes de consultarnos alteraciones en el comportamiento de muy rápida progresión, con alteraciones en el lenguaje, somnolencia excesiva y "brincos en las extremidades".

La paciente se encontraba apática, inatenta, incapaz de obedecer indicaciones sencillas, lenguaje perseverante, incoherente, alteración en la memoria a corto y mediano plazo, fonofobia, prosopagnosia, irritabilidad, tendencia al comportamiento agresivo y movimientos estereotipados. Apertura palpebral espontánea, reflejo consensual y fotomotor conservado, fondo de ojo con papila amarilla bien delimitada, pulso venoso presente, incapaz de fijar la mirada, reflejo de amenaza sugestivo de hemianopsia derecha. Examen de nervios craneales sin datos anormales. Reflejos abdominales presentes y normales. Fuerza simétrica de las cuatro extremidades, vence gravedad, movimientos no explorados por falta de cooperación de la paciente, hiperreflexia generalizada, respuesta plantar flexora. Movimientos mioclónicos en las cuatro extremidades de predominio en hemicuerpo derecho. Reflejos cutáneos abdominales presentes y normales.

Durante las primeras dos semanas de internamiento la paciente cursó con deterioro cognitivo progresivo, ceguera cortical, incapacidad para la deglución, así como incremento de los movimientos mioclónicos, falleció seis meses después del inicio de los síntomas.

Los exámenes de laboratorio generales, como biometría hemática, química sanguínea y examen general de orina, fueron normales.

El examen citoquímico del líquido cefalorraquídeo fue normal. Los cultivos y PCR virales en LCR y séricos para *Criptococos*, BAAR, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, Epstein Barr, citomegalovirus, rubéola, herpes virus 1 y 2, enterovirus fueron negativos, así como el análisis para metales pesados.

El EEG mostraba actividad eléctrica anormal con ondas agudas y espigas de onda lenta generalizadas con discreto predominio izquierdo y áreas de supresión breves de la onda, así como ondas trifásicas no periódicas. RM de difusión y FLAIR con imagen hiperintensa temporal izquierda en especial hacia la región cortical y otra pequeña en unión pontoencefálica. Se confirmó el diagnóstico al reportarse LCR con proteína 14-3-3 positiva y proteína Tau fosforilada positiva.

DISCUSIÓN

Se presentó el caso de un ECJ esporádica en su variante de Heidenhain admitida en el 2009 en nuestro hospi-

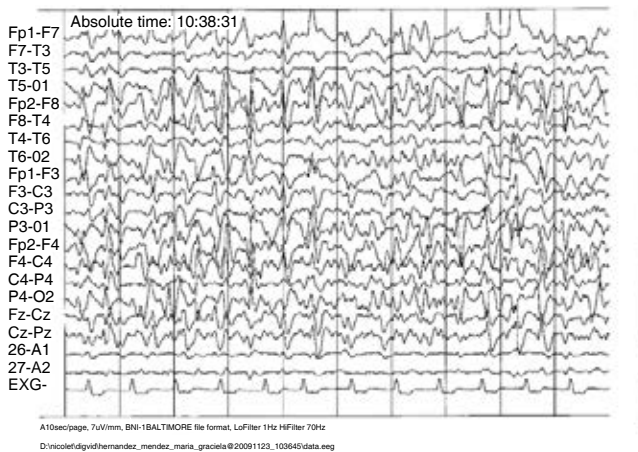


Figura 1. Electroencefalograma digital. Actividad casi continua de ondas agudas/agudas lentas y onda aguda/onda lenta generalizada de discreto predominio frontotemporal izquierdo.

tal. Esta variante tiene dificultades diagnósticas ya que en muchas ocasiones los pacientes consultan de forma inicial a un oftalmólogo, con el riesgo de efectuar procedimientos invasivos que propicien la transmisión de la enfermedad.

El diagnóstico se realizó tras descartar otras etiologías. De acuerdo a los criterios diagnósticos internacionales, catalogamos a la paciente como un caso probable, debido a que no fue posible realizar la biopsia cerebral diagnóstica, ni la genotipificación de la muestra; sin embargo, los criterios de diagnósticos clínicos aplicados en forma estricta y cuidadosa tienen un grado de certeza que puede llegar al 95%.¹⁶

La paciente presentó de forma inicial síntomas visuales conformados por una disminución de la agudeza visual, metamorfosis y hemianopsia, que culminó en ceguera cortical; es una manifestación poco común que se presenta sólo en uno de cuatro casos de los pacientes diagnosticados con esta variedad.

El EEG mostraba actividad eléctrica anormal con ondas agudas y espigas de onda lenta generalizadas, discreto, así como ondas trifásicas no periódicas. Este hallazgo se asocia a una sensibilidad del 64% y especificidad del 91%.¹⁷

Se obtuvo una imagen sugestiva de resonancia magnética de acuerdo a los criterios imagenológicos propuestos por Zeer et al en el 2009, ya que en difusión y FLAIR se observó una imagen hiperintensa temporal izquierda en la región cortical y otra pequeña en unión pontoencefálica.

La proteína 14-3-3 en el LCR fue positiva; en pacientes con cuadros sugestivos de ECJ con demencia rápidamente progresiva y otros signos neurológicos tiene una sensibilidad mayor al 90% y una especificidad del 84%.¹⁸

Este es el primer caso de ECJ esporádica en su variante de Heidenhain reportada en nuestro hospital. Debido a

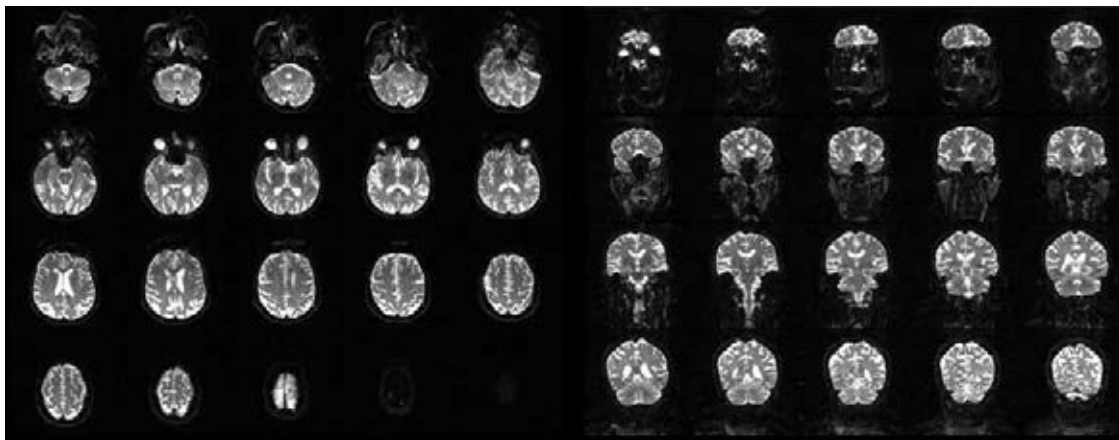


Figura 2. Resonancia magnética que muestra áreas de hiperintensidad a nivel cortical.

la importancia epidemiológica de este padecimiento, es importante mantener una alta sospecha diagnóstica ante manifestaciones atípicas acompañadas de un deterioro cognitivo rápidamente progresivo; es, asimismo, de suma importancia que los trabajadores de la salud reporten los casos confirmados o probables a fin de mejorar los registros epidemiológicos de nuestro país. Las enfermedades generadas por priones representan una amenaza para la humanidad y generan la necesidad de fomentar la investigación de nuevas estrategias terapéuticas.

REFERENCIAS

1. Creutzfeldt HG. Über eine eigenartige herdförmige erkrankung des zentralnervensystems. In: Nissl F, Alzheimer A, editors. *Histologische und histopathologische arbeiten über die grosshirnrinde*. Jena: Gustav Fisher, 1921; 6: 1-48.
2. Jakob A. Über eigentartige erkrankungen des zentralnervensystems mit bemerkenswerten anatomischen befunde (spastische pseudosklerose-encephalo-myelopathie). *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde* 1921; 132-146.
3. Brown P, Cathala F, Raubertas RF, Gajdusek DC, Castaigme P. The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease: conclusion of a 15 year investigation in France and review of the world literature. *Neurology* 1987; 37: 895-904
4. Velásquez-Pérez L, Reembao-Borjez D, Guevara J, Guadarrama-Torres R. Creutzfeldt-Jakob disease en México. *Japanese Society of Neuropathology* 2007; 27: 419-428.
5. Gibbons RV, Holman RC, Belay ED, Schonberger LB. Creutzfeldt-Jakob disease in the United States: 1979-1998. *JAMA* 2000; 284(18): 2322-2323.
6. Worrall BB, Rowland LP, Chin SS, Mastranni JA. Amyotropy in prion disease. *Ach Neurol* 2000; 57: 33-38.
7. Prusiner SB. Shattuck lecture--neurodegenerative disease and prions. *N Engl J Med* 2001; 344: 1516-1526.
8. Parchi P, Castellani R, Capellari S et al. Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1996; 39: 767-778.
9. Nozaki I, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M et al. The MM2-cortical form sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with visual disturbance. *Neurology* 2006; 67(3): 531-533.
10. Lueck G, McIlwaine GG, Zeidler M. Creutzfeldt-Jakob disease and the eye. II Ophthalmic and neuro-ophthalmic features. *Eye* 2000; 14: 291-301.
11. Heidenhain A. Klinische und anatomische Untersuchungen Über eine eigenartige organische Erkrankung des Zentralnervensystems in Praeseniun. *Z Ges Neurol Psychiatry* 1928; 118: 49-114.
12. Kropp S, Schulz-Schaeffer WJ, Finkenstaedt M et al. The Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ach Neurol* 199; 56: 55-61.
13. Parchi P, Giese A, Capellari S et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999; 46: 224-233.
14. Colegial C, Silva F, Pérez C, Saavedra M, Fernández W, Pardo R et al. Encefalopatía por priones caso clínico patológico. *Revista de la Facultad de Colombia* 1999: 413-420.
15. Zerr I, Kallenberg K, Summers MD, Romero C, Taratuto A, Heine-mann U, Breithaupt M, Varges D, Meissner B, Ladogana A, Schuur M, Haik S, Collins SJ, Jansen GH, Stokin GB, Pimentel J, Hewer E, Collie D, Smith P, Roberts H, Brandel JP, van Duijn C, Pocchiari M, Begue C, Cras P, Will RG, Sánchez-Juan P. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009; 132(Pt 10): 2659-2668.
16. Zeidler M, Gibbs Jr CJ, Meslin F. WHO manual for strengthening diagnosis and surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease. Geneva: WHO; 1998.
17. Steinhoff BJ, Zerr I et al. Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 2004; 56: 702-708.
18. Huang N, Marie SK, Livramento JA, Chammas R, Nitrini R. 14-3-3 protein in the CSF of patients with rapidly progressive dementia. *Neurology* 2003; 61: 354-357.