



Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: descripción de tres casos y revisión bibliográfica

Elizabeth Pérez Cruz,* José Antonio Fernández Vera,** Martín Herrera Cornejo*

RESUMEN

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es un padecimiento progresivo del sistema nervioso central, con mortalidad anual de casi 90%. Los estudios de imagen convencionales son normales o inespecíficos y el diagnóstico se basa en el electroencefalograma típico de patrones periódicos, en exámenes neuropatológicos e inmunohistoquímicos. En nuestro país se reportan algunos casos aislados, sobre todo al norte de México. Sin embargo, no representan la realidad del país, pues la mayor parte no se corrobora. Debe considerarse la enfermedad ante la sospecha y existencia de demencia de progresión rápida menor a dos años, o deterioro cognoscitivo sin causa orgánica demostrable. En este artículo se comunican tres casos en los que se confirmó enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Se efectuó una breve revisión del tema.

Palabras clave: Creutzfeldt-Jakob, encefalopatía espongiforme, prion.

ABSTRACT

Creutzfeldt-Jakob encephalitis is a serious infectious-inflammatory disorder of progressive nature, with an annual mortality rate of almost 90%. Since neuroimage studies are of unspecific diagnostic value, the appropriate work-up includes the application of the electroencephalographic assessment (with the typical evidence of periodic patterns), the neuropathological and the immunochemical examinations. In Mexico there are just few reports of this entity, with the highest prevalence in the northern regions; nonetheless we must take into account that most cases are either not reported nor appropriately diagnosed, which leads to an underestimation of the real prevalence of the disease. This must be considered in the presence of a rapidly progressive dementia syndrome in less than 2 months, and in the absence of a demonstrable underlying organic substrate. Three reports of this form of encephalitis, as well as a brief analysis of the most recent information on this condition are presented.

Key words: Creutzfeldt-Jakob, prion.

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, descrita en 1920 por Creutzfeldt y en 1921 por Jacob, es una demencia mortal de progresión rápida y distribución mundial, con incidencia de 1/1,000,000 habitantes. Afecta por igual a hombres y mujeres entre 20 y 70 años de edad, con inicio de síntomas en la quinta década de la vida.^{1,2,3} Es causada por

una proteína infecciosa llamada prión y muy raramente es de origen genético.⁴ El declive cognitivo y las anormalidades psiquiátricas, lo mismo que mioclonías, son comunes y el pronóstico pobre. Por lo general, la demencia se manifiesta seis meses antes del ingreso, los afectados se tornan incapaces para su cuidado, con desenlace mortal en un corto periodo. El curso clínico dificulta el diagnóstico; sin embargo, representa un reto para el médico pues se considera un padecimiento especialmente interesante.

CASO CLÍNICO 1

Paciente masculino de 72 años de edad, odontólogo, de nivel socioeconómico medio, etilismo ocasional, sin antecedentes hereditarios de importancia y patológicos de cirugía de catarata del ojo derecho, hipertenso y con neuropatía obstructiva crónica.

* Servicio de medicina interna

** Servicio de neurología, Hospital Juárez de México. México, DF.

Correspondencia: Dra. Elizabeth Pérez Cruz. Emiliano Zapata 219, Aquiles Serdán, Pachuca, Hgo. E-mail: pece_liz@yahoo.com
Recibido: agosto, 2004. Aceptado: abril, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

Su padecimiento se inició seis meses antes de su ingreso a la institución, y manifestaba disartria, tartamudeo, alteraciones en la memoria, cambios del temperamento, torpeza al efectuar movimientos y deterioro cognoscitivo generalizado. Posteriormente se observó afectación de las funciones mentales, lo que, a su vez, condujo a afasia motora, apraxia del lenguaje, alexia, agraphia e inversión del ritmo sueño-vigilia. Al examen físico y neurológico se encontró: tropismo muscular incrementado, rigidez, temblor amplio postural del brazo derecho y mioclonías.

Laboratorio y gabinete: biometría hemática, química sanguínea y pruebas de función hepática normales; radiografía de tórax y electrocardiograma normales. Se efectuó resonancia magnética que reveló atrofia corticosubcortical; en el electroencefalograma se observó persistencia de ondas bifásicas y trifásicas de alto voltaje, con predominio en la región anterior (figura 1). Se realizó biopsia cerebral y se apreciaron, desde el punto de vista histopatológico, cambios espongiformes compatibles con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. La determinación de proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo fue positiva, ésta se reportó en 17 ng/mL (NV < 3.9 ng/mL). Durante su hospitalización el cuadro neurológico progresó con exacerbación de mioclonías, anosmia, agnosia e incontinencia de los esfínteres vesical y fecal. El paciente falleció a las pocas semanas.

CASO CLÍNICO 2

Paciente masculino de 71 años de edad, desempleado, antecedente de etilismo ocasional. Ingresó por cuadro de tres meses de evolución al manifestar: desorientación, dificultad para la coordinación motora, agitación, cefalea y vértigo. En las últimas semanas se agregaron contracturas musculares y movimientos involuntarios de miembros pélvicos de tipo incapacitante para la marcha. Al examen físico se encontró: desorientado en tiempo y lugar, confuso, con afectación de las funciones mentales superiores, disártico, con amplio temblor de los miembros pélvicos, mioclonos y ataxia. Los exámenes de laboratorio revelaron: biometría hemática, química sanguínea y pruebas de función hepática normales; la radiografía de tórax normal y el electrocardiograma con taquicardia sinusal; la tomografía axial computada de cráneo simple y la contrastada normal. En la imagen de resonancia magnética se observaron alteraciones inespecíficas del hipotálamo. El electroencefalograma fue anormal debido al ritmo de fondo lento y de bajo voltaje. La biopsia cerebral mostró: atrofia neuronal de moderada a intensa, espongiosis y vacuolización importante, cambios característicos de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (figura 2). Se solicitó determinación de proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo y se reportó un valor de 10 ng/mL (NV < 2.0 ng/mL). Evolucionó hacia el deterioro con indiferencia al medio y poco reactivo. Siete meses después de su diagnóstico llegó al mutismo acinético.

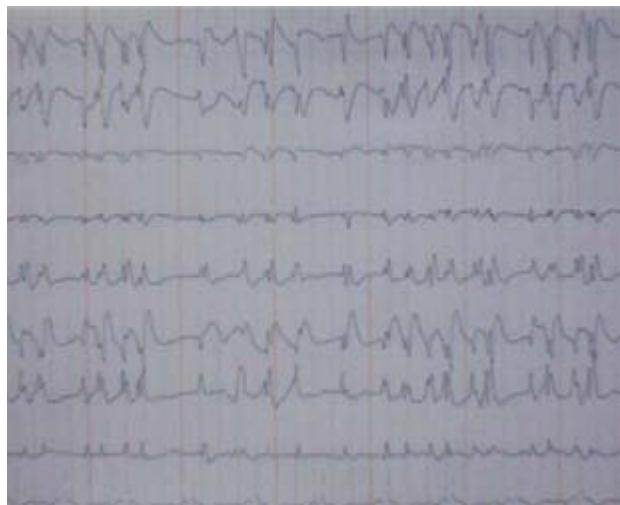


Figura 1. Ondas bifásicas y trifásicas de alto voltaje.

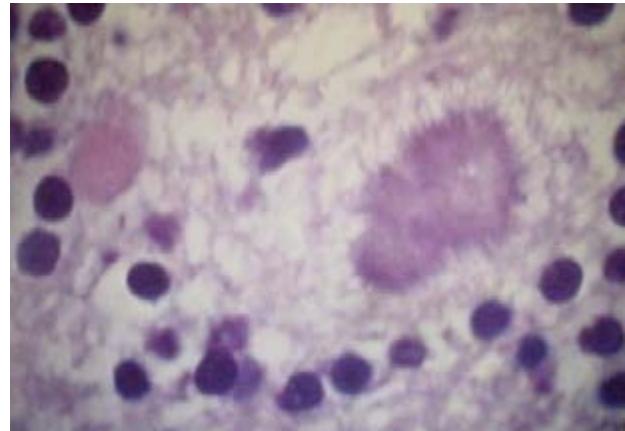


Figura 2. Espongiosis y vacuolización importante.

CASO CLÍNICO 3

Paciente masculino de 51 años de edad, comerciante, con antecedentes patológicos de hipertensión arterial sistémica de un año de evolución, sin tratamiento médico. Acudió con padecimiento de tres meses de evolución, caracterizado por diplopía, torpeza en los movimientos de la mano izquierda, con exacerbación en los últimos 15 días y dificultad para deambular. A la exploración física se encontró: bradicinético, bradipsíquico, con marcada palilalia y poca gesticulación facial, paresia central facial izquierda, limitación en la mirada extrema a la derecha y supraversión con signo de Collier, rigidez muscular, mioclonías de miembro torácico izquierdo, marcha lenta, arrastre de los pies, con base de sustentación amplia y ataxia. Por último, se observaron alteraciones en la atención y en la capacidad de la memoria. A su ingreso destacó TA 180/80 mmHg; los exámenes de laboratorio mostraron: biometría hemática y química sanguínea normales; no se observaron datos patológicos en la radiografía de tórax ni en el electrocardiograma. La tomografía de cráneo no mostró alteraciones. El electroencefalograma reportó ondas trifásicas con predominio derecho en la región frontoparietal sincrónica, las cuales se exacerbaron con la hipoventilación y se alternaron con periodos de supresión de la actividad eléctrica durante uno a dos segundos. La biopsia cerebral mostró cambios espongiformes sugerentes de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. No se efectuó determinación de proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo. El paciente falleció dos meses después del diagnóstico.

DISCUSIÓN

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es la encefalopatía espongiforme que se transmite con mayor frecuencia a los humanos y, aunque se describe primordialmente en la quinta o sexta décadas de la vida, existen casos de adolescentes que reciben hormona de crecimiento derivada de la glándula pituitaria de cadáveres y de receptores de trasplante corneal de donadores infectados.² La enfermedad mortal por priones ha aumentado con la aparición de variantes de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, descrita en abril de 1996 en una serie de 10 pacientes del Reino Unido, la cual demostró

que la encefalopatía espongiforme bovina puede trasmitirse al ser humano. Aún no se sabe si este padecimiento se transmite por trasfusión sanguínea.⁵ Se describen tres casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, donde la edad promedio de inicio de los síntomas fue a los 64 años, esto coincide con lo descrito en la bibliografía; sin embargo, predomina en el sexo masculino (100% de los casos). Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por marcada progresión de síntomas que incluyen: demencia, disfunción piramidal, mioclonos, signos extrapiramidales, síntomas visuales y ataxia; éstos se observaron en los tres casos.⁵ Las nuevas variantes incluyen síntomas psiquiátricos y sensoriales en estadios tempranos y, en algunos casos, aunque con menor frecuencia, se observan trastornos convulsivos.⁶ El electroencefalograma muestra cambios característicos, con persistencia de ondas bifásicas y trifásicas de alto voltaje, sobre todo si los síntomas se manifiestan en tres meses, lo cual se corrobora en los casos aquí reportados pues se observó evolución típica de tres meses en los casos 2 y 3.² La imagen de resonancia magnética del cerebro reveló cambios en la intensidad de la corteza cerebral, ganglios basales y tálamo, mejor observadas en T2.⁴ La confirmación de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob requiere biopsia cerebral o examen postmortem, donde se muestran cambios espongiformes en el cerebro, y el estudio inmunohistoquímico de las isoformas de la proteína priónica (PrPsc) en el tejido cerebral.⁷ La proteína priónica puede detectarse mediante espectroscopia o fluorescencia; recientemente se describieron seis subtipos diferentes, los cuales se clasificaron según el tipo de proteína priónica (tipo I, tipo II) y el polimorfismo del codón 129 (metionina-metionina, metionina-valina, valina-valina).⁷ El incremento de proteínas constitucionales neuronales, como la proteína S100, la 14-3-3 o la NSE es punto clave, dado que los valores mayores de 8 ng/mL y 35 ng/mL respectivamente, correlacionan con 100% de especificidad para la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Sin embargo, sólo tuvo 61% de sensibilidad.⁸ La determinación de la proteína 14-3-3 es un claro marcador de destrucción neuronal fulminante que, en ausencia de un episodio vascular agudo o encefalitis viral, se reporta como marcador pre-mortem (valor predictivo positivo del 95% y valor predictivo negativo del 92%).⁵ En este sentido, el diagnóstico se

confirmó mediante estudio histológico, y en dos de los casos fue posible la determinación de proteína 14-3-3, la cual fue positiva en más de cinco veces su valor normal. Existen resultados predictivos de sensibilidad y especificidad en la medición de la proteína-tau como apoyo diagnóstico, especialmente en pacientes con proteína priónica tipo II y polimorfismo del codón 129 metionina-valina o valina-valina, donde las concentraciones de la proteína-tau son > 800 pg/mL; no obstante, sólo se han reportado en grupos pequeños de pacientes.⁷

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es invariablemente mortal, se requieren medicamentos para el control de los síntomas, incluidos los sedantes y los antipsicóticos; sin embargo, más del 85% fallece en el primer año, aunque se informan casos que sobreviven dos años después del diagnóstico. La mortalidad está dada por infección, insuficiencia cardiaca o respiratoria.^{2,9} Por desgracia se corroboró su progresión mortal, pues de los tres casos sólo uno sobrevivió, con daño funcional importante y con riesgo de mortalidad inminente. Recientemente se demostró que las nuevas variantes se transmiten por exposición a través del consumo o contaminación de productos bovinos; el incremento en la incidencia es del 23% por año, de 1994-2000 (95% CI 7-42, p = 0.004) y del 33% anual en la mortalidad de 1995-2000 (8-64, p = 0.005) de acuerdo con el estudio realizado en el Reino Unido.¹⁰ Aunque los resultados de estudios en animales indican que la encefalopatía espongiforme bovina puede transmitirse en la misma especie a través de hemotransfusión, las cifras actuales indican que el riesgo de transmisión a través de productos sanguíneos humanos es excepcionalmente raro.^{11,12} El riesgo de transmisión se reduce con la selección estricta de donadores y con el tratamiento 1 N NaOH para inactivación del agente.¹³ En la actualidad existen otras tendencias de investigación. Desde el punto de vista genético y molecular, se logra mayor

entendimiento de la enfermedad; en el sentido terapéutico se prescriben medicamentos antimarialáricos que previenen la conversión de PrP^c normal a PrP^{Sc} anormal, así como anticuerpos monoclonales en uso experimental a fin de lograr tasas más alentadoras de supervivencia.¹⁴

REFERENCIAS

1. Glatzel M, Rogivue C, Ghani A, et al. Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in Switzerland. *Lancet* 2002;360:139-41.
2. Lorains JW, Agbam DA, Rossi M, et al. Variant Creutzfeldt-Jakob disease in an elderly patient. *Lancet* 2001;357:1339-40.
3. Taratuto AL, Piccardo P, Reich EC, et al. Insomnia associated with thalamic involvement in E200K Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2002;58:362-7.
4. Vrancken AF, Frijns CJ, Ramos LM. FLAIR MRI in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000;55:147-8.
5. Chapman T, McKeel DW, Morris JC. Misleading results with the 14-3-3 assay for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000;55:1396-7.
6. Silverdale M, Leach JP, Chadwick DW. New variant Creutzfeldt-Jakob disease presenting as localization-related epilepsy. *Neurology* 2000;54:2188.
7. Otto M, Wiltfang J, Cepek L, et al. Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2002;58:192-7.
8. Aksamit AJ, Preissner CM, Homburger HA. Quantitation of 14-3-3 and neuron-specific enolase proteins in CSF in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2001;57:728-30.
9. Gibbons R, Holman RC, Belay ED. Creutzfeldt-Jakob disease in the United States 1979-1998. *JAMA* 2000;284:2322-3.
10. Andrews NJ, Farrington CP, Cousens SN, et al. Incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 2000;356:481-2.
11. Houston F, Foster JD, Chong A, Hunter N. Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet* 2000;356:999-1000.
12. Ricketts, Maura N. Is Creutzfeldt-Jakob disease transmitted in blood? Is the absence of evidence of risk evidence of the absence of risk?. *Can Med Assoc J* 1997;157:1367-70.
13. Hoshi K, Yoshino H, Urata J, et al. Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts in Japan. *Neurology* 2000;55:718-21.
14. Stanley Prusiner. Old drugs to treat new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 2001;358:563.