

# Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: presentación de dos casos y revisión de la literatura

## *Creutzfeldt-Jacob disease: presentation of two cases and systematic review*

Fernández Castro, Isabel; Valle Feijoo, M<sup>a</sup> Luisa; Lorenzo González, José Ramón; De La Fuente Aguado, Javier.

<sup>(a)</sup>Servicio de Medicina Interna y <sup>(b)</sup>Servicio de Neurología. Hospital Povisa. Vigo.

### Resumen

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es un trastorno neurodegenerativo poco frecuente, caracterizado por demencia rápidamente progresiva, asociada a signos y síntomas de afectación piramidal, extrapiramidal, cerebelosa, afectación cortical y mioclonías. Forma parte del grupo de las enfermedades priónicas, con períodos de incubación prolongados asociados a una evolución lenta, irreversible e invariablemente mortal. Dado la poca frecuencia de esta entidad, nos parece interesante comunicar dos casos clínicos.

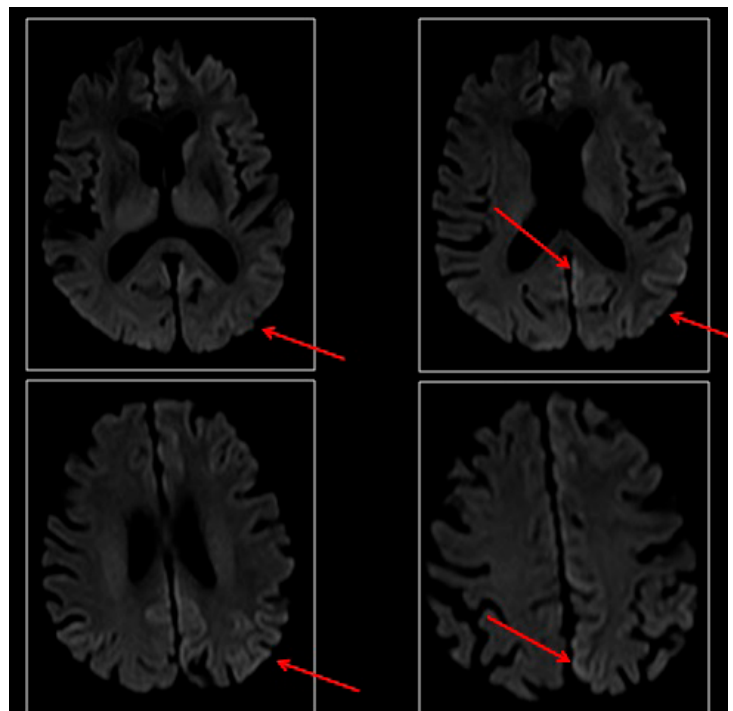
**Palabras clave:** Demencia. Creutzfeldt Jakob. Neurodegenerativa. Enfermedades priónicas.

**Keywords:** dementia. Creutzfeldt Jakob. Neurodegenerative. Prion diseases.

### Caso 1

Varón de 79 años, con hipertensión arterial y dislipemia y sin hábitos tóxicos, ingresa para estudio de demencia de rápida evolución. El cuadro clínico se había iniciado cuatro meses antes, cuando la familia lo notó menos comunicativo y deprimido. Un mes después inicia desorientación, dificultad para cuidar los animales domésticos, dificultad para leer y para el habla y posteriormente confusión y amnesia para hechos recientes, acompañado de agresividad, ansiedad, alucinaciones visuales y temblores en ambas manos. Se descartaron alteraciones tóxico-metabólicas, déficits nutricionales, vasculitis cerebral, encefalitis autoinmune así como patología infecciosa. El electroencefalograma mostró frecuentes complejos periódicos de ondas agudas bifásicas o trifásicas de breve duración sincronos y simétricos, intercalados por períodos de ondas lentas delta de forma difusa, compatible con encefalopatía y la resonancia cerebral reveló alteración de señal y restricción de la difusión parcheada cortical bilateral y de caudado y putamen izquierdos (Figura 1A), considerando, como primera posibilidad diagnóstica, la enfermedad de Creutzfeldt – Jakob. Durante el ingreso presentó un empeoramiento neurológico progresivo con fluctuaciones del nivel de consciencia, agitación psicomotriz, posteriormente afasia mixta y mioclonías generalizadas y finalmente mutismo acinético y rigidez generalizada, con disfagia con atragantamientos y broncoaspiraciones, falleciendo un mes después de haber ingresado. La hipótesis diagnóstica inicial fue corroborada por la positividad para la proteína 14.3.3 en el líquido cefalorraquídeo y posteriormente mediante el estudio neuropatológico del sistema nervioso central.

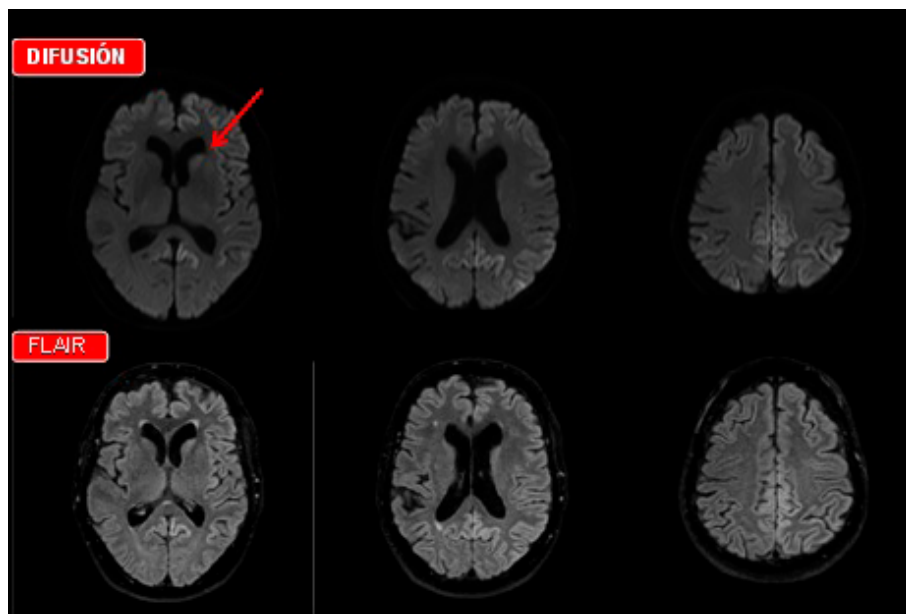
Imagen 1A. Alteración de señal y restricción de la difusión parcheada cortical bilateral y de caudado y putamen izquierdos



### Caso 2

Varón de 72 años, hipertenso y con fibrilación auricular permanente, remitido para estudio por presentar despistes frecuentes, desorientación, dificultad para el habla y déficit visual

Imagen 1B. Restricción de la difusión lineal y giriforme de la región parietooccipital izquierda y de la cabeza del caudado izquierdo



de instauración reciente. Presentaba deterioro del lenguaje, con dificultad para la emisión y nominación, mantenía la comprensión y obedecía órdenes simples, no complejas y mostraba alteración de la escritura espontánea, acalculia y agnosia digital. Se descartaron alteraciones tóxico-metabólicas, déficits nutricionales, vasculitis cerebral, encefalitis autoinmune así como patología infecciosa. El electroencefalograma mostró y la resonancia cerebral (Figura 1B) reveló restricción de la difusión lineal y giriforme de la región parietooccipital izquierda y de la cabeza del caudado izquierdo, sugestiva de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. La proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo resultó débilmente positiva y la proteína TAU fue muy positiva. En el transcurso de 1 mes, presentó mutismo e imposibilidad para la marcha, posteriormente episodios de broncoaspiración, falleciendo al mes siguiente. No se detectaron mutaciones en el gen de proteína priónica, no obstante presentaba un polimorfismo en la posición 129 (Met/Met).

## Discusión

La enfermedad de Creutzfeldt Jakob es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por demencia rápidamente progresiva asociada a signos y síntomas de afectación piramidal, extrapiramidal, cerebelosa, afectación cortical y mioclonías. Forma parte del grupo de enfermedades priónicas o encefalopatías espongiiformes transmisibles, con periodos de incubación prolongados, asociados a una evolución lenta, irreversible e invariablemente mortal. En la actualidad, hay reconocidas cinco enfermedades priónicas, que son la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, la variante de ECJ, el Kuru, el síndrome de Gerstmann-Stäuser-Scheinker y el Insomnio familiar fatal. La ECJ supone más del 90% de las mismas.

La ECJ tiene una prevalencia de 1 caso por cada millón de habitantes, con una edad media entre 57 y 62 años y siendo más frecuente en el sexo masculino. La prevalencia es mucho mayor en áreas del norte de África, Israel, Italia o Eslovaquia, debido a la existencia de clústers de enfermedad. Existen

cuatro variedades de ECJ: variante esporádica, que es la más frecuente; la familiar, responsable del 15% de los casos; iatrogénica, secundaria a procedimientos quirúrgicos, errores en la esterilización del material o a transfusiones; variante de ECJ, de origen animal, contraída en humanos por consumir productos de ganado vacuno alimentado con piensos enriquecidos con carne de ovejas afectadas por "scrapie" (cadenas de proteína priónica)<sup>1</sup>.

La tríada clásica de hallazgos neuropatológicos consiste en degeneración espongiiforme del cerebro, muerte neuronal y gliosis astrocítica. Las alteraciones iniciales consisten en aparición de una atrofia de los ganglios basales, que se continúa con cambios cerebrales espongiiformes y pérdida neuronal. Además, se produce un acúmulo de proteína priónica.

La sintomatología característica consiste en un deterioro de las funciones cerebrales superiores, frecuentemente como demencia rápidamente progresiva, aunque también como anomalías de comportamiento o déficit de funciones corticales. En un 90% de los pacientes se producen mioclonías en el transcurso de la enfermedad, en 2/3 de ellos aparecen signos extrapiramidales, nistagmo o ataxia, y entre el 40 y el 80% presentan síntomas derivados de la afectación del tracto corticoespinal, incluyendo hiperreflexia, espasticidad o Babinski<sup>1,2</sup>.

Se han diferenciado varios subtipos moleculares de enfermedad de Creutzfeldt-Jacob que clasifican la enfermedad en seis fenotipos clínicos:

MM1 y MV1 (variante clásica o de Heidenhain), que supone aproximadamente el 70%. Cursa con demencia rápidamente progresiva y mioclonías como síntomas fundamentales, y se caracteriza por una corta duración de enfermedad (3.9 meses); VV2 (variante atáxica), en el 15%, con clínica de ataxia desde el inicio y síntomas psiquiátricos, y una duración entre 7

y 9 meses; MV2 (variante placa de Kuru) en un 9%, cursando como ataxia, demencia progresiva y síntomas psiquiátricos. Se caracteriza por una duración mayor de la enfermedad, con 17.1 meses de media; VV1 en tan sólo el 1%, con clínica característica de demencia progresiva y 15.3 meses de duración de enfermedad; la MM2 (variante talámica) en un 2% de los casos, caracterizada por insomnio, hiperactividad, ataxia o alteraciones cognitivas, y una duración media de enfermedad de 15.6 meses; y MM2 (variante cortical), en otro 2% de los casos, que se caracteriza por aparición de demencia y una duración de 15.7 meses de media. Ambas aparecen en una edad más joven<sup>2</sup>.

La enfermedad de Creutzfeldt-Jacob presenta una serie de manifestaciones analíticas y en pruebas complementarias que son características aunque no patognomónicas ni necesariamente están presentes en todas las variantes. En líquido cefalorraquídeo, la proteína TAU tiene una sensibilidad entre el 75-98% (mayor en primeras fases de la enfermedad) y una especificidad del 67-99%; por otro lado, la proteína 14-3-3 tiene una sensibilidad del 88-97% y una especificidad del 84-100%. Contamos con otros marcadores, como son la proteína S100 beta o la enolasa neuronal específica, con una eficiencia diagnóstica inferior a la previas. Recientemente se han descrito métodos para determinar la PrP en LCR, pero todavía no ha sido validado para la práctica clínica. Además, se puede realizar un estudio genético o en plasma determinando polimorfismos en el gen PRNP, que pueden influir en la expresión fenotípica o la susceptibilidad a estas enfermedades. A nivel neurofisiológico, el hallazgo característico en el electroencefalograma en el 70% de los pacientes, es la presencia de complejos de ondas bifásicas y trifásicas lentas (1-2 Hz) de alto voltaje, generalizadas y periódicas, con un ritmo de fondo lento y desorganizado. En estadios iniciales el EEG muestra con mayor frecuencia un enlentecimiento focal o difuso. Además, la actividad periódica puede faltar en fases iniciales y desaparecer en fases tardías<sup>5</sup>.

Las pruebas de neuroimagen se consideran esenciales en el estudio de esta entidad. Habitualmente, tanto la tomografía computarizada como la RM se emplean para la exclusión de otros procesos causantes de demencia rápidamente progresiva; sin embargo, la RM va ocupando un lugar cada vez más relevante en el diagnóstico de la ECJ. Como hallazgos típicos se recogen la presencia en estos pacientes de alta señal en los ganglios basales en secuencias T2 y de densidad protónica; las secuencias FLAIR y de difusión permiten detectar con mayor sensibilidad (sensibilidad > 90%) hiperintensidades en otras áreas, sobre todo altas señales en forma de ribetes que siguen las circunvoluciones corticales. El estudio sistemático de series amplias de pacientes con secuencias FLAIR y difusión muestra que la afectación de otras regiones, como el cerebelo o el tálamo, es también relativamente frecuente<sup>4</sup>. El diagnóstico definitivo de la ECJ lo aporta la anatomía patológica del tejido encefálico. La biopsia cerebral es un procedimiento invasivo y es negativa en el 5% de los casos debido a la distribución parcheada de las lesiones. Por ello solo debería realizarse en los casos en los que se sospeche un diagnóstico alternativo tratable. Los hallazgos característicos

son atrofia predominante en sustancia gris, vacuolización intraneuronal, que conforman los cambios espongiiformes, pérdida neuronal no inflamatoria y acumulación de proteína priónica a nivel perivacuolar, difusa o en placas. La autopsia es el método habitual de confirmación diagnóstica, y conviene realizarla en todos los casos.

Para diagnosticar la ECJ, en primer lugar se debe sospechar ante la presencia de una demencia rápidamente progresiva (DRP), sobre todo si está acompañada de mioclonías, ataxia o alteraciones visuales. El diagnóstico definitivo lo aporta la biopsia cerebral, con la patología característica descrita previamente, la presencia de proteína priónica (PrP<sup>Sc</sup>) en la inmunohistoquímica o Western blot y/o presencia de fibras asociadas a scrapie en el estudio por microscopía electrónica. Dado que la biopsia cerebral no se realiza en la práctica clínica habitual, existen una serie de criterios diagnósticos que hacen el diagnóstico probable o posible. En ambos casos, el síntoma fundamental es la demencia rápidamente progresiva, que se debe acompañar por alguno de los siguientes criterios clínicos (a) y/o pruebas complementarias compatibles (b). Dentro de los criterios clínicos, se encuentran mioclonías, alteraciones visuales o cerebelosas, síntomas o signos piramidales y extrapiramidales y mutismo acinético. Entre las pruebas complementarias, se encuentran EEG típico (Brotos periódicos de ondas bi y trifásicas generalizadas de 1 Hz), proteína 14-3-3 en LCR en casos con supervivencia <2 años, RNM cerebral característica (hiperintensidad de señal en núcleo caudado y/o putamen o al menos 2 en regiones corticales). El diagnóstico es probable si, en presencia de DRP, tiene dos criterios (a) y al menos un criterio (b); se convierte en posible si tan sólo tenemos dos criterios clínicos (a) sin pruebas diagnósticas realizadas<sup>3,4</sup>.

El diagnóstico diferencial debe realizarse, fundamentalmente, con demencias rápidamente progresivas.

No existe ningún tratamiento para la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob en el momento actual. Existen varios tratamientos experimentales, pero hasta el momento ninguno ha demostrado eficacia. El pronóstico es malo, produciéndose la evolución a muerte en poco tiempo, con una supervivencia media de 5 meses. Aproximadamente el 80% fallece durante el primer año y tan solo un 10% llega a superar los 2 años de vida<sup>6</sup>.

## Bibliografía

1. Geschwind M et al. Rapidly Progressive Dementia. *Ann Neurol* 2008
2. CDC's Diagnostic Criteria for Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD), 2010. [http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/cjd/diagnostic\\_criteria.html](http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/cjd/diagnostic_criteria.html)
3. Appleby A, Lyketsos C. Rapidly progressive dementias and the treatment of human prion diseases. *Expert. Opin. Pharmacother* 2011
4. Degnan et al. Neuroimaging of Rapidly Progressive Dementias, Part 2: Prion, Inflammatory, Neoplastic, and Other Etiologies. *Am J Neuroradiol*. 2014
5. Muayqil T et al. Guía basada en evidencia: precisión diagnóstica de la determinación de proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo en la Enf de Creutzfeldt. Jacob esporádica: informe del subcomité de desarrollo de guías de la Academia Americana de neurología. *Neurol Arg* 2013
6. Day G & Tang-Wai D. When dementia progresses quickly : a practical approach to the diagnosis and management of rapidly progressive dementia. *Neurodegener. Dis. Manage* 2014