

REPORTE DE CASOS CLÍNICOS

Enfermedad de Creutzfeldt Jakob Esporádica: Presentación del Primer Caso Clínico – Patológico en Ecuador

Dr. Fernando Alarcón, Dr. Roberto Salinas, Dr. Alberto Rábano

* Jefe Departamento de Neurología Hospital Eugenio Espejo, Quito - Ecuador. Profesor de Neurología, Universidad Central del Ecuador.

* Medico Neurólogo Hospital Eugenio Espejo, Quito. ** Jefe de la Unidad de Neuropatología, Fundación Hospital Alcorcon Madrid – España.

Resumen

Antecedente: La enfermedad de Creutzfeldt Jakob esporádica (ECJe) no ha sido descrita en el Ecuador.

Método: Presentamos un paciente masculino de 53 años que ingresó al Departamento de Neurología del Hospital Eugenio Espejo por presentar un cuadro clínico sugestivo de ECJ. Se realizó electroencefalografía (EEG), imagen por resonancia magnética (IRM) y autopsia con estudio neuropatológico.

Resultados: El paciente fue ingresado por presentar déficit visual y ataxia. Durante la hospitalización presentó deterioro rápido y progresivo de las funciones cognitivas, ceguera, mioclonías y signos cortico-espinales bilaterales. El cuadro clínico, EEG, y la RMN cerebral fueron altamente sugestivos de ECJ. Los hallazgos neuropatológicos confirmaron el diagnóstico de ECJ, forma esporádica (ECJe).

Conclusión: Reportamos el primer caso en Ecuador con confirmación neuropatológica de un paciente con diagnóstico de ECJe variante clínica de Heidenhain.

Palabras Clave: Creutzfeldt Jakob esporádico. Variante de Heidenhain. Hallazgos clínico patológicos

Abstract

Introduction: Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) has not yet been described in Ecuador.

Methods: We present a 53-year-old patient who came to the Neurology Department of the Eugenio Espejo Hospital because of clinical symptoms and EEG and MRI tests that met the criteria for a diagnosis of CJD, which was later confirmed by neuropathological findings.

Results: That patient was admitted to the hospital because of visual impairments and ataxia. During his stay in the hospital, in addition to blindness, myoclonus and bilateral cortico-spinal signs, the patient's cognitive functions declined rapidly and progressively. The clinical symptoms, the EEG and MRI were highly suggestive of CJD. The neuropathological findings confirmed this diagnosis.

Conclusion: We report the first case in Ecuador, with neuropathological confirmation, of a patient diagnosed with the Heidenhain variant of sCJD.

Keywords: Sporadic Creutzfeldt Jakob Disease. Heidenhain Variant. Clinical Pathological Findings

Introducción

La enfermedad de Creutzfeldt Jacob esporádica (ECJe) se caracteriza por presentar demencia rápidamente progresiva y signos neurológicos que conducen tempranamente a la muerte.¹ Es causada por depósitos de moléculas proteínicas a nivel cerebral con características de infectividad llamada priones. La enfermedad puede ser esporádica, familiar, iatrogénica, y la nueva variante. ² El inicio de la enfermedad con déficit visual ha sido reconocido como "Variante de Heidenhain", un subtipo de ECJe.² Otras variantes descritas son la atáxica, y otras con signos focales como disfasia, dispraxia, hemiparesia, trastornos oculomotores, parkinsonismo y epilepsia.^{3,4,5} En el curso de la enfermedad generalmente se presentan mioclonías.⁴ En el estadio terminal los pacientes permanecen inmóviles y con mutismo acinético.⁴

Presentamos el primer caso clínico patológico-descrito en el Ecuador de un paciente con enfermedad de ECJe variante de Hendenhain ingresado al Departamento de Neurología del Hospital Eugenio Espejo de Quito.

Descripción del caso clínico

Paciente de sexo masculino de 53 años de edad, que ingresa a nuestro Departamento por presentar -4 meses antes- disminución progresiva de la agudeza visual con escotomas centellantes y fotofobia, y posteriormente enlentecimiento de la marcha y disartria. Dos semanas antes de la admisión presentó confusión, ideas delirantes, alucinaciones visuales, llanto fácil, temblor bilateral postural y cinético de las manos, de predominio derecho.

Figura 1A

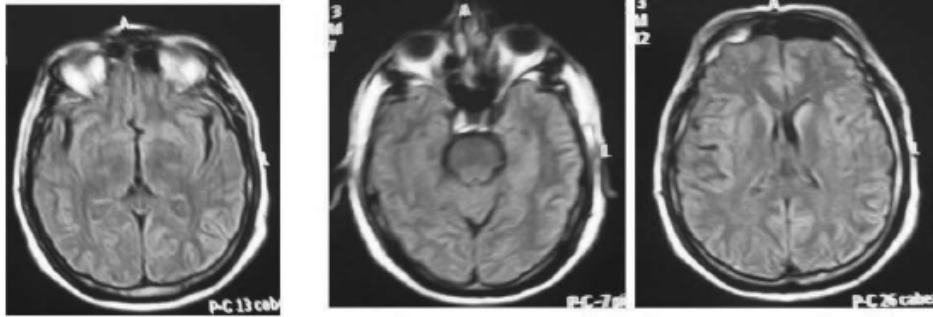


Figura 1B



Figura 1. RMN cortes axiales en T2 FLAIR. 1A. Imagen inicial de RM que no muestra anomalías. 1B. Imagen por RM realizada dos semanas después que muestra áreas de hiperintensidad corticales y en ganglios de la base.

Una imagen de TAC cerebral fue normal. En el examen neurológico al ingreso el paciente se encontraba agitado, desorientado en tiempo, espacio y persona, el lenguaje era lento e incoherente, se encontró disminución severa de la agudeza visual. El fondo de ojo era normal, con pupilas isocóricas y normorreactivas y movimientos oculares de recorrido completo. Durante la hospitalización se observaron mioclonías en miembros superiores que progresivamente se extendieron a miembros inferiores. Además el paciente tenía ataxia e hipotonía generalizada con imposibilidad para la marcha y reflejo plantar extensor bilateral. Dos semanas después de la admisión presentó pérdida total de la visión y del lenguaje. Un mes después permanecía mutista con los ojos abiertos, las mioclonías se habían generalizado y eran continuas, especialmente en miembros superiores. El paciente falleció 77 días después del ingreso.

Una IRM al ingreso fue normal y el EEG mostró una actividad de fondo lenta difusa con brotes paroxísticos de puntas de distribución fronto - central independientes y sincrónicas. Una nueva IRM realizada dos semanas después mostró en T2 FLAIR imágenes hiperintensas en corteza temporal, parieto-occipital, cuerpo estriado izquierdo y cabeza del núcleo caudado derecho (Figura 1). Un EEG a las seis semanas del ingreso mostró actividad de fondo lenta intermitente, con presencia de ondas trifásicas generalizadas.

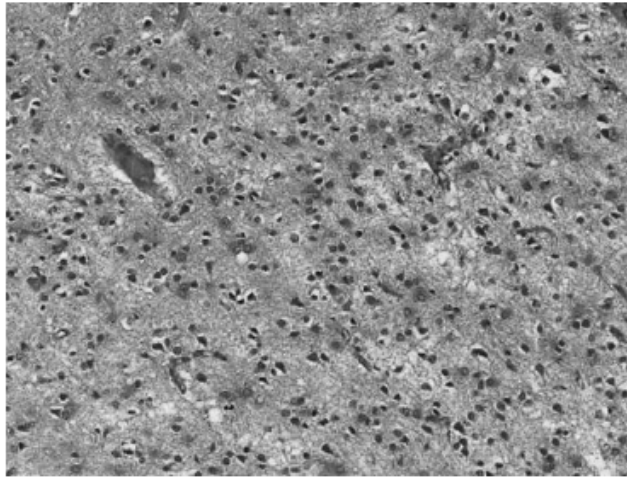


Figura 2. Cx calcarina mediano aumento HE: Imagen de bajo aumento, H/E, que muestra la celularidad predominantemente gliótica del córtex, que conserva su arquitectura global, con la estría visible.

Descripción Macroscópica

Se recibe un encéfalo en formol, que pesa 1175 g. En el examen externo, las leptomeninges son finas y transparentes, y se aprecia marcada atrofia global. En la base, los vasos del polígono de Willis carecen de alteraciones relevantes. En cortes seriados coronales de ambos hemisferios cerebrales, el sistema ventricular aparece marcadamente dilatado de forma simétrica, y se observa adelgazamiento cortical de distribución parcheada. En cortes seriados sagitales, el cerebelo presenta atrofia leve de la porción anterior del vermis. En cortes seriados transversales, el tronco cerebral muestra un aspecto atrófico global y despigmentación parcial de la sustancia nigra.

Descripción Microscópica

Se realiza tinción de hematoxilina-eosina en todos los cortes, así como inmunotinción para proteína priónica (PrP) en cortes seleccionados.

Las áreas corticales examinadas (isocórtex asociativo frontal, parietal y temporal según indicaciones de los criterios CERAD, córtex pericalloso, insular, área motora primaria, circunvolución calcarina y córtex occipital lateral) muestran intenso cambio espongiótico del neurópilo, astrocitosis y pérdida neuronal (Figuras 2 y 3). La espongiosis es transcortical en todas las áreas, con patrón de refuerzo laminar (capas corticales inferiores) en córtex motor primario, parietal, singular y calcarina. La intensidad de la espongiosis y la astrocitosis es máxima (status spongiosus) en la circunvolución calcarina. Así mismo, se observan frecuentes neuronas balonizadas en corteza cingular y frontal lateral.

El complejo amigdalino muestra mínima espongiosis y astrocitosis en algunos de sus núcleos. Se observa, así mismo, intensa afectación de la corteza entorrinal.

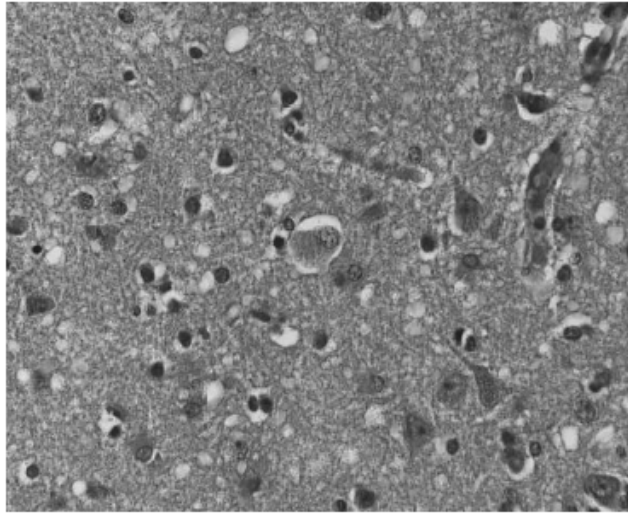


Figura 3. Cx temporal gran aumento HE: Panorama de bajo aumento de córtex temporal, con desestructuración parcial de la arquitectura cortical. Se observa espongiosis de vacuola fina, astrocitosis, pérdida neuronal (realmente no muy apreciable a este aumento), y hacia el ángulo supero-izquierdo de la imagen (capas corticales superiores) espongiosis laminar por pérdida y rarefacción del neurópilo.

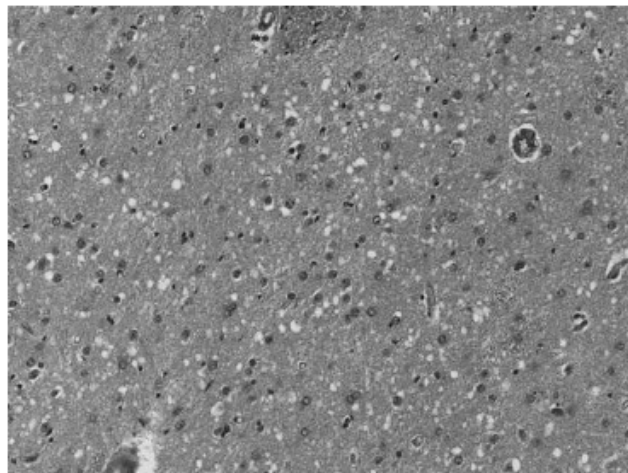


Figura 4. Caudado bajo aumento HE: Imagen de mediano aumento (realmente, a pesar del rótulo de la imagen) de n. caudado, con H/E, que muestra espongiosis de vacuola pequeña y astrocitosis. En la imagen se diferencian claramente los astrocitos proliferados de las neuronas conservadas.

A nivel del cuerpo del hipocampo, la afectación intensa corresponde al presubiculum, sin compromiso del subiculum, el córtex del hipocampo o el giro dentado.

El núcleo caudado presenta intensa espongiosis y astrocitosis moderada (Figura 4), al igual que el putamen. El globo pálido externo muestra astrocitosis focal en su segmento dorsal, con mínima espongiosis a ese nivel. El pálido interno y el núcleo basal de Meynert muestran mínima espongiosis, sin otros hallazgos.

El hipotálamo posterior no muestra cambios en sus núcleos ni en los cuerpos mamilares.

Se aprecia moderada afectación de los núcleos talámicos, que es de intensidad máxima en el núcleo mediodorsal. El núcleo subtalámico es normal.

La sustancia blanca hemisférica muestra moderada vacuolización. No se observa patología de pequeño vaso a este nivel.

El mesencéfalo presenta discreta astrocitosis, sin espongiosis, en el núcleo rojo, con mínima espongiosis de la sustancia negra, y moderada astrocitosis y espongiosis de la sustancia gris periacueductal y los colículos superiores.

La protuberancia muestra mínima astrocitosis y espongiosis de distribución parcheada en los núcleos del puente y mínima espongiosis, sin afectación del tectum.

El bulbo muestra un tectum sin cambios, con discreta pérdida neuronal y astrocitosis de las olivas inferiores. La médula cervical carece de alteraciones relevantes.

La corteza cerebelosa presenta gliosis de la sustancia blanca de las folias, con pérdida moderada de granos, células de Purkinje conservadas, y espongiosis moderada de vacuola fina en la molecular. La afectación es máxima en el vermis, que presenta intensa atrofia de las folias (Fig 6) El núcleo dentado es normal.

Se realiza inmunotinción para PrP (anticuerpo monoclonal 3F4). En córtex frontal se observa patrón de depósito de PrP de tipo sináptico, transcortical, con refuerzo laminar en la capa 5. En el núcleo estriado se observa un patrón sináptico dominante con ocasionales imágenes de depósito perineuronal. El vermis cerebeloso muestra un patrón de tipo sináptico en las capas molecular y granular (Figura 6).

No se han observado signos relevantes de patología vascular ni otros signos histológicos de otras enfermedades neurodegenerativas.

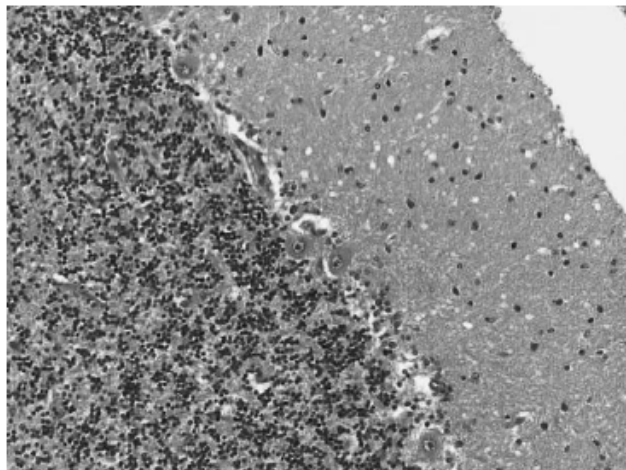


Figura 5. Córtex cerebeloso mediano aumento HE 2: Imagen de H/E de córtex cerebeloso, hemisferio, que muestra una arquitectura globalmente conservada, con espongiosis de la capa molecular, discreta pérdida de células de Purkinje (poco apreciable en la imagen), con gliosis de Bergmann leve en la línea de las células de Purkinje, y una población de células granulares aparentemente conservada. En este caso no se observan torpedos axonales en la capa de los granos, lo que indica afectación leve de las células de Purkinje.

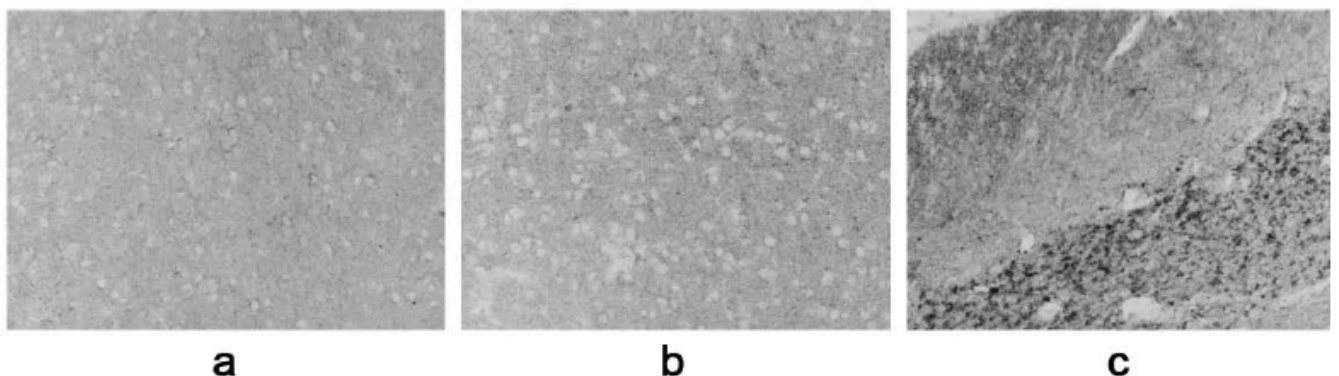


Figura 6. a. Inmunohx PrP caudado mediano aumento: Inmunotinción para PrP (3F4) en cabeza de n. caudado, con patrón sináptico fino con algunas imágenes lineales. Revelado con diaminobenzidina (DAB). **b.** Inmunohx PrP cx frontal mediano aumento: Inmunotinción para PrP. Cx frontal, con patrón de depósito de tipo sináptico (punteado fino difuso). **c.** Inmunohx PrP cx cerebelosa mediano aumento: Inmunotinción para PrP con depósito de tipo sináptico en capas molecular y granular del cerebelo.

Discusión:

La incidencia de enfermedad de Creutzfeldt Jakob esporádica es de 0,5 a 1 caso por año por millón de habitantes. 1 De acuerdo a la OMS1 nuestro paciente reúne los criterios para un diagnóstico definitivo de ECJ, forma esporádica.1 El inicio con síntomas visuales y los hallazgos de RMN sugieren la variante de Hendenhain. En esta variante clínica la edad promedio del inicio de los síntomas es a los 67 años y la mortalidad ocurre en promedio a los 4 meses (Cooper). Nuestro paciente tuvo 56 años cuando inició con síntomas visuales y falleció seis meses y medio después. La variante de Heidenhain que está presente entre un 3 y 7% es la menos frecuente entre las formas de presentación clínica de ECJs, (Cooper, Ravinovic). Como ocurrió con nuestro paciente, la mayor parte consulta,

por primera vez, a un oftalmólogo debido a sus síntomas visuales (Cooper). Los pacientes con variante de Heidenhain -en el estudio molecular de la proteína de priones, codificada por el codon 129- en su mayoría son homocigotos para metionina (MM) (Cooper, Nozaki).

El EEG es característicamente anormal con presencia de ondas trifásicas durante el curso de la enfermedad. Está reportada una sensibilidad del 64% y especificidad del 91%. (Steinhoff). Algunos casos atípicos de enfermedad de Alzheimer y enfermedad por cuerpos de Lewy con demencia rápidamente progresiva pueden mostrar un patrón electroencefalográfico similar, por lo que deben considerarse en el diagnóstico diferencial. (Tschampa jnnp 2001). Un primer EEG a la admisión mostró cambios inespecíficos, y, dos meses después, un patrón característico con presencia de ondas trifásicas generalizadas.

La proteína 14-3-3 en LCR en pacientes con cuadros sugestivos de ECJ con demencia rápidamente progresiva y otros signos neurológicos tiene una sensibilidad mayor al 90% (Hsich, Zerr) y una especificidad del 84% (Zerr). En el presente caso no realizamos estudio de proteína 14-3-3.

A pesar de que los hallazgos de resonancia magnética no fueron considerados en los criterios diagnóstico de ECJe por la OMS (OMS), estos han mostrado en varios estudios una alta sensibilidad y especificidad, especialmente en las secuencias con T2 FLAIR y Difusión. (Schoter, Tschampa brain 2005, Shiga, Zerr, Tschampa AJNR 2005, Meissner, Bahn, Finkenstaed, Young, Demaerel,) Un primer estudio de IRM con T2 FLAIR realizado a la admisión fue normal. Un segundo estudio de IRM realizado dos semanas después mostró signos radiológicos muy sugestivos de ECJe con áreas de hiperintensidad corticales y en ganglios de la base. Los reportes de la literatura sobre estudios de imagen en ECJe no indican cambios radiológicos tan rápidos y significativos como los que mostró nuestro paciente en un período de tiempo tan corto. (Citas). Esto sugiere que, ante la sospecha clínica de una enfermedad de ECJe, el paciente debería ser seguido con estudio de resonancia magnética nuclear con intervalos de tiempo cortos.

Para el diagnóstico definitivo se requiere del estudio neuropatológico (1, Knigth). Sin embargo, cuando se aplican los criterios de diagnóstico clínico en forma estricta y cuidadosa el grado de certeza puede llegar al 95% (Knigth). Este es el primer caso de ECJe, variante de Hendenhain con estudio histopatológico del cerebro reportado en el Ecuador. En el último año hemos podido reconocer dos casos adicionales con diagnóstico probable de ECJ en base a criterios clínicos y de imagen. Esto sugiere que un porcentaje de pacientes con ECJ no son diagnosticados. Debe ser considerado el diagnóstico de ECJ en cualquier individuo con demencia rápidamente progresiva y la presencia temprana de otros signos neurológicos, especialmente cerebelosos o visuales junto al desarrollo de mioclonías durante el curso de la enfermedad. (Knigth).

Bibliografía

1. Tschampa HJ, Kallenberg K, Kretschmar HA, et al. Pattern of cortical changes in sporadic Creutzfeldt- Jakob disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28:1114-8.
2. Rabinovici GD, Wang PN, Levin J, et al. First symptom in sporadic Creutzfeldt Jakob disease. *Neurology* 2006; 66:286-7.
3. Vrancken AF, Frijns CJ, Ramos LM. FLAIR MRI in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000; 55:147-8.
4. Russmann H, Vingerhoets F, Miklossy J, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a comparison of pathological findings and diffusion weighted imaging. *J Neurol* 2005; 252:338-42.
5. Demaerel P, Sciot R, Robberecht W, et al. Accuracy of diffusion-weighted MR imaging in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 2003; 250:222-5.
6. Human transmissible spongiform encephalopathies. *Wkly Epidemiol Rec* 1998; 73:361-5.
7. Cooper SA, Murray KL, Heath CA, Will RG, Knight RS. Isolated visual symptoms at onset in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: the clinical phenotype of the "Heidenhain variant". *Br J Ophthalmol* 2005; 89:1341-2.
8. Nozaki I, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, et al. The MM2-cortical form of sporadic Creutzfeldt- Jakob disease presenting with visual disturbance. *Neurology* 2006; 67:531-3.
9. Steinhoff, B. J., I. Zerr, et al. (2004). "Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease." *Ann Neurol* 56(5): 702-8.
10. Tschampa, H. J., M. Neumann, et al. (2001). "Patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies mistaken for Creutzfeldt-Jakob disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71(1): 33-9.
11. Hsich, G., K. Kenney, et al. (1996). "The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies." *N Engl J Med* 335(13): 924-30.
12. Zerr I, Pocchiari M, Collins S, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000; 55:811-5.
13. Schroter, A., I. Zerr, et al. (2000). "Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt- Jakob disease." *Arch Neurol* 57(12): 1751-7.
14. Tschampa HJ, Kallenberg K, Urbach H, et al. MRI in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a study on inter-observer agreement. *Brain* 2005; 128:2026-33.
15. Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, et al. Diffusionweighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004; 63:443-9.
16. Meissner B, Kortner K, Bartl M, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: magnetic resonance imaging and clinical findings. *Neurology* 2004; 63:450-6.
17. Bahn, M. M. and P. Parchi (1999). "Abnormal diffusion-weighted magnetic resonance images in Creutzfeldt-Jakob disease." *Arch Neurol* 56(5): 577- 83.
18. Finkenstaedt M, Szudra A, Zerr I, et al. MR imaging of Creutzfeldt-Jakob disease. *Radiology* 1996; 199:793-8.
19. Young, G. S., M. D. Geschwind, et al. (2005). "Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis." *AJNR Am J Neuroradiol* 26(6): 1551-62. 20.- Knigth RSG, Will RG J. "Prion Disease". *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, Mar 2004; 75: 136 - 142.