

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Correlación clínica, electrofisiológica e histopatológica

Marlon Martínez Barros,* Jaime Ramos Peek,* Rosalba Vega,** Alfonso Escobar***

Resumen

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una de las encefalopatías espongiformes subaguda caracterizada por deterioro neurológico progresivo e irreversible. Aunque se ha considerado que el agente etiológico pueda ser un virus, los estudios experimentales han identificado "prion" como el agente infectante a una glicoproteína denominada.

Pocos son los informes en donde se conjuguen las manifestaciones clínicas y los hallazgos electrofisiológicos. El presente artículo incluye tres casos de ECJ en los que las alteraciones en los potenciales evocados y el mapeo cerebral, brindan información útil sobre la enfermedad, especialmente en aquellos casos en donde el cuadro clínico y los hallazgos electroencefalográficos son inespecíficos. Se concluye que las alteraciones observadas en los potenciales evocados (PE) sugieren que la afección histopatológica característica de encefalopatía espongiforme en la ECJ afecta estructuras corticales y subcorticales.

Palabras clave: Creutzfeldt-Jakob, potenciales evocados, mapeo cerebral.

Summary

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is one of a small group of the so-called spongiform encephalopathies. It is a rare transmissible disorder which is characterized by progressive and irreversible neurological damage.

There are few reports where clinical manifestations are correlated with neurophysiologic and histopathologic findings. The present paper includes three cases of CJD where alterations in evoked potentials and brain mapping studies gave valuable information, especially in those where the clinical picture and the electroencephalogram were non-specific, we conclude that these alterations suggest that the classic histopathological changes in C-J disease involves both cortical and subcortical structures.

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, Evoked potentials, Brain Mapping.

* Departamento de Electrofisiología Clínica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

** Departamento de Electrofisiología y Patología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

*** Departamento de Fisiología 3, Laboratorio de Neuropatología Experimental Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Alfonso Escobar Instituto Investigaciones Biomédicas, UNAM, 04510 Mexico DF

Introducción

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una de las llamadas encefalopatías espongiiformes; es un padecimiento transmisible en el que en principio se consideró que el agente etiológico podía ser viral, situación que no se confirmó. Los hallazgos experimentales permitieron identificar como el agente infectante a una glicoproteína denominada "prion".¹ Las manifestaciones clínicas se caracterizan principalmente, por un cuadro confuso al inicio insidioso que progresa en forma subaguda o crónica a demencia, acompañándose de mioclonías, ataxia, ceguera cortical y parálisis bulbar; en cierta etapa de la evolución es frecuente el hallazgo electroencefalográfico "típico" en forma de complejos de ondas agudas periódicas.²⁻⁶ Pocas son las comunicaciones que describen las anomalías de los potenciales evocados en casos de ECJ.^{7,8} En esta comunicación se analizan los resultados de los potenciales evocados auditivos (PEA), visuales (PEV) y somatosensoriales (PESS) en tres pacientes con diagnóstico de encefalopatía espongiiforme. Se sugiere que la astrogliosis y la vacuolización característica de la enfermedad afecta a estructuras corticales, generadores neurales de los potenciales evocados y sus interconexiones, las cuales pueden ser documentadas por dichos estudios; por otro lado, se considera conveniente la realización de los PE en aquellos pacientes en quienes se sospeche la enfermedad, sobre todo si el cuadro clínico es atípico y los hallazgos electroencefalográficos inespecíficos, ya que mediante los potenciales evocados es posible obtener evidencia objetiva de disfunción de estructuras tanto corticales como subcorticales.

Caso 1

Mujer de 57 años, originaria y residente de México DF, sin antecedentes patológicos relevantes. Inicia un mes antes de su ingreso al INNN con lenguaje incoherente e incongruente, conducta pueril, alucinaciones visuales, desconoce a sus hijos, ecolalia y en ocasiones toma posturas fijas por mucho tiempo. Al examen neurológico inicial se encuentra TA 150/100; FC:94; FR: 20; Temp:36.0°C; intranquila, pobre atención, no obe-

dece órdenes, lenguaje integrado por monosílabos ocasionales; sacudidas mioclónicas multifocales en hemisferio derecho, desviación de la mirada conjugada y movimientos distónicos de cabeza hacia la derecha, signos de liberación piramidal y atáxicos en las cuatro extremidades.

Al segundo día de hospitalización los movimientos mioclónicos y postura distónica se hacen más frecuentes, fue necesaria la infusión continua de diazepam, con lo que disminuyen en frecuencia e intensidad. Al tercer día se encuentra con mutismo acinético. Se egresa para continuar su control por consulta externa. No se hizo biopsia.

Exámenes de laboratorio: BH, LCR, perfil hematológico, pruebas de función hepática, endocrinológicas y cultivo de LCR normales. Tomografía axial computarizada (TAC) e imagen por resonancia magnética (IRM) de cráneo con lóbulo temporal derecho disminuido de tamaño.

EEG: actividad basal desorganizada, con actividad lenta en banda theta, asimétrico, asincrónico, y pérdida del gradiente anteroposterior de voltaje. En regiones frontales ondas lentas en margen delta-theta polimorfas continuas y en regiones bitemporales, actividad delta de mayor amplitud (Figura 1); el mapeo cerebral estático registra actividad basal integrada por ondas en banda delta de 1Hz y 63mV en el 78% del registro; hay complejos de ondas agudas periódicas, bisincrónicas que descargan con una frecuencia de 1 Hz en ambos hemisferios cerebrales en forma alternante (Figura 2).

Los PEV muestran prolongación de latencia, baja amplitud y dispersión temporal de la onda P100 en forma bilateral. Los potenciales evocados del tallo cerebral PEA con prolongación de latencias absolutas a partir de la onda I e importante cronodispersión del complejo IV-V para el lado izquierdo, mientras que el derecho se registra prolongación de latencias absolutas a partir de la onda III, con incremento del tiempo de conducción central a expensas del intervalo III-V. La respuesta cognoscitiva P300 generada por estímulo auditivo se registra prolongada en su latencia y de baja amplitud. Los PESS para extremidades superiores con prolongación de latencia de los componentes tálamo corticales en forma bilateral, y respuestas periféricas dentro de lo normal; no se realiza biopsia cerebral.

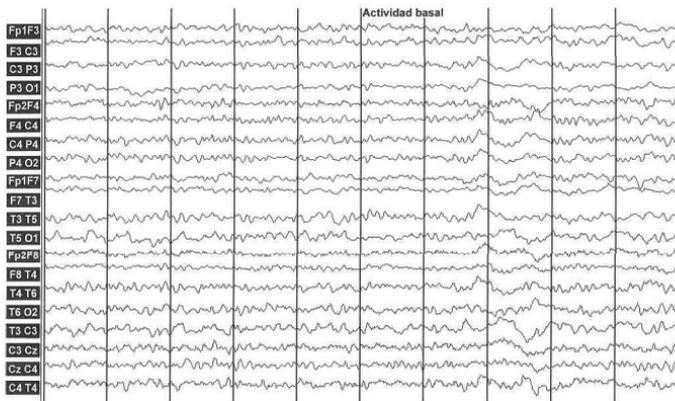


Figura 1. Caso 1. EEG que muestra actividad basal desorganizada con actividad lenta en banda Theta, asimétrico, asincrónico con pérdida del gradiente antero-posterior del voltaje. En regiones frontales ondas lentas delta-theta polimórfas continuas y en regiones bitemporales actividad delta de mayor amplitud.

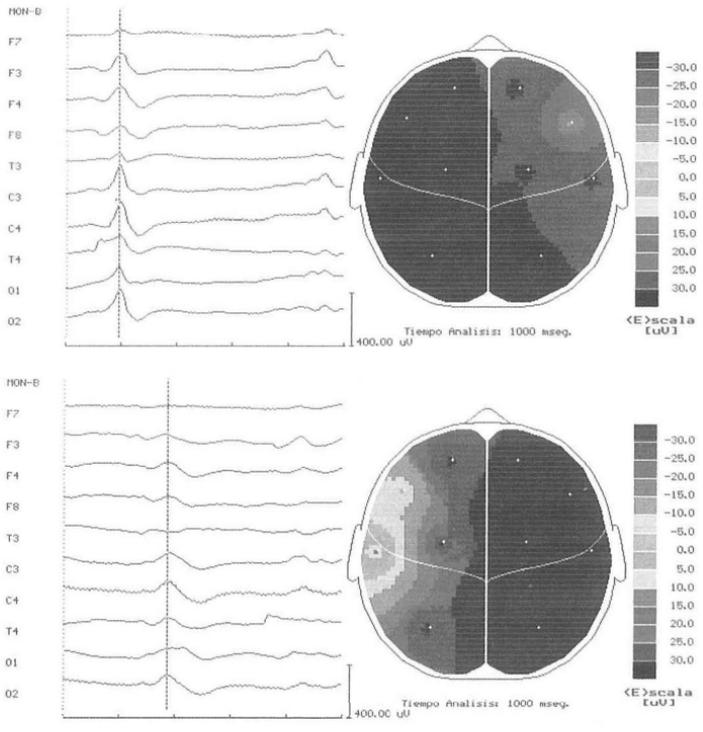


Figura 2. Mapeo cerebral realizado una semana después del ingreso; se observan ondas agudas periódicas que descargan con frecuencia de 1 Hz, alternando entre ambos hemisferios.

Caso 2

Mujer de 51 años, inicia dos años antes con inestabilidad en la marcha, mareos, disminución de la autocrítica, irritabilidad paroxística, olvidos frecuentes e insomnio; seis meses después mioclonias multisegmentarias en hemicuerpo derecho y temblor fino distal en ambas manos, movimientos versivos de la cabeza con mirada conjugada a la izquierda y movimientos orolinguofaciales.

Al examen neurológico: ecolalia, hipertonía, movimientos coreo-distónicos de cabeza y cuello, signos atáxicos bilaterales y lateropulsión indistinta. Los exámenes de laboratorio y gabinete mostraron: PFH, perfil endocrinológico, hematológico, LCR e IRM normales.

El electroencefalograma (EEG) (Figura 3) muestra complejos de ondas agudas lateralizadas periódicas en hemisferio cerebral izquierdo, sincrónicas, con una frecuencia de 1 Hz, mientras que en hemisferio derecho se registra actividad delta polimorfa continua.

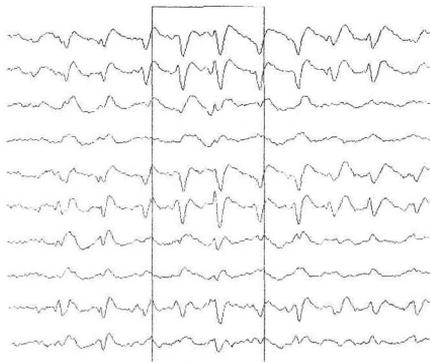


Figura 3. Caso 2. EEG que muestra complejos de ondas agudas lateralizadas periódicas hemisféricas izquierdas, sincrónicas con una frecuencia de 1 Hz y en hemisferio derecho se registra actividad delta polimorfa continua.

Los PESS de extremidad es superiores (Figura 4) con prolongación de latencias del componente tálamo-cortical bilateral; los PEA con latencias absolutas e interperco normales para el lado izquierdo, mientras que para el derecho hubo prolongación del tiempo de conducción central en las latencias interperco III-V; además, importante dis-

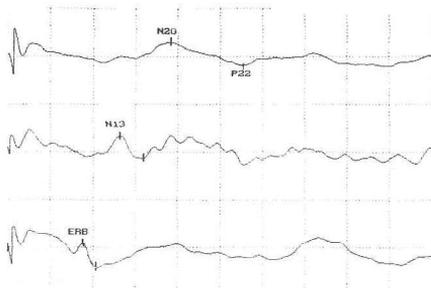


Figura 4. Caso 2. PESS de Ms Ss con estímulo al n. mediano izquierdo en la muñeca; nótese la marcada prolongación del componente P22.

persión temporal del complejo IV-V en forma bilateral. No se realizó biopsia cerebral ni PEV.

Caso 3

Mujer de 57 años; cuarenta y cinco días antes inicia con inestabilidad en la marcha, lateropulsión, irritabilidad, agresividad, alucinaciones visuales, soliloquios, sensación de miedo, y movimientos incoordinados. Una semana antes de hospitalización presenta desviación paroxística de globo ocular derecho hacia adentro y aumento de irritabilidad, apareciendo movimientos estereotipados, lenguaje incoherente e incongruente, bradipsiquia. Al examen neurológico: parálisis del VI nervio craneal derecho, supravversión deficiente de globos oculares, marcha atáxica con lateropulsión, dismetría, disdiadococinecia, piramidalismo y atáxicos bilaterales.

Progresó a mutismo acinético y fallece unos días después.

Sus estudios de laboratorio y gabinete demostraron: BH, LCR, PFH, perfil endocrinológico, hematológico, QS, VDRL, proteína de Bence-Jones, alfa-fetoproteína, beta 2 microglobulina, antígeno carcino embrionario, TAC e IRM de cráneo normales.

El electroencefalograma (Figura 5) registró actividad de fondo en banda theta-alfa de 7-9 Hz, simétrico, sincrónico con pérdida del gradiente anteroposterior. Entremezclados con la actividad de fondo, hay brotes de ondas lentas en banda theta bifrontales que tienden a proyectarse hacia regiones posteriores. No se registró actividad epileptiforme.

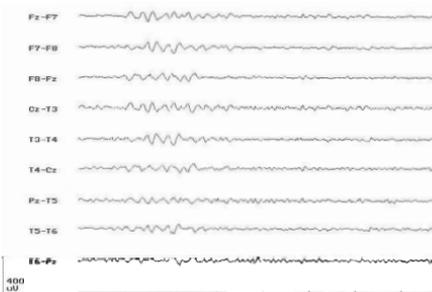


Figura 5. Caso 3. Hallazgos inespecíficos en forma de brotes de ondas theta bifrontales de predominio izquierdo con proyección posterior, no hubo evidencia de actividades epileptiforme periódica

PESS de miembros superiores con prolongación de latencia del componente tálamo cortical en forma bilateral; para los miembros inferiores, prolongación de latencia del componente cortical temprano en forma bilateral con componentes periféricos normales. Los PEA (Figura 6) mostraron prolongación del tiempo de conducción central a expensas del intervalo I-III, así como asincronía del complejo IV-V en forma bilateral.

Los resultados de la biopsia (Figura 7) obtenida de corteza prefrontal mostró gliosis, degeneración espongiiforme y déficit neuronal grave. El diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob fue concluyente.

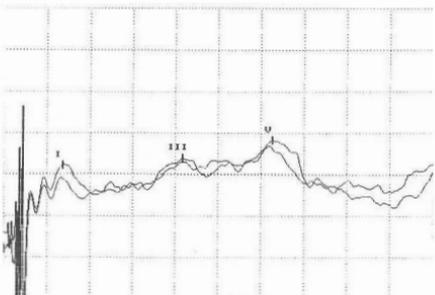


Figura 6. Caso 3. PEA de oído derecho con clics de rarefacción a 100 dB. Hay prolongación de latencias absolutas a partir de la onda III, así como del tiempo de conducción central I-III y bajo voltaje de todos los componentes.

Discusión

El cuadro clínico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se caracteriza por la uniformidad de signos y síntomas. En la clasificación clínica propuesta por May,⁹ se definen tres etapas: la prodrómica, la completa y una final, las cuales presentan evolución variable. Los hallazgos electroencefalográficos también presentan uniformidad de grafoelementos anormales cuando el cuadro clínico es florido; las dificultades se inician cuando el cuadro clínico es atípico y el trazo electroencefalográfico inespecífico.¹⁰⁻¹²

En los dos primeros pacientes, las manifestaciones prodrómicas, los hallazgos al examen físico, la evolución del padecimiento y los hallazgos electroencefalográficos sugieren fuertemente el diagnóstico de ECJ en ausencia de los resultados histopatológicos. En el tercer caso, la etapa prodrómica fue de dos años de evolución, deteriorándose rápidamente al momento de aparecer las mioclonias. En este caso, el electroencefalograma mostró actividad lenta localizada a regiones anteriores sobre todo en la localización frontal izquierda, la cual correlacionó con la sintomatología. Los grafoelementos anormales pueden presentarse en cualquier tipo de encefalopatía difusa y/o en lesiones estructurales focales. El diagnóstico de ECJ se confirmó por los hallazgos en la biopsia de corteza cerebral, que mostró las alteraciones bien definidas de la encefalopatía espongiiforme.

A los tres pacientes se les realizaron PESS y PEA, mientras que los PEV sólo a uno; los hallazgos en los PESS fueron congruentes en los tres pacientes, con prolongación de latencia de los componentes tálamo corticales en forma bilateral, lo que sugiere que la corteza somatosensorial puede estar comprometida por el proceso de astrogliosis y vacuolización. Por otro lado, los PEA mostraron alteraciones que sugieren compromiso de estructuras pontomesencefálicas o alteración en las interconexiones entre sus diferentes generadores neurales; estas alteraciones sugieren que la pérdida neuronal no solo afecta a estructuras corticales sino también a estructuras subcorticales. En cuanto a los PEV, se registró prolongación de latencia, baja amplitud y moderada dispersión temporal de la onda P100, probablemente por compromiso generalizado de la vía visual en forma bilateral.

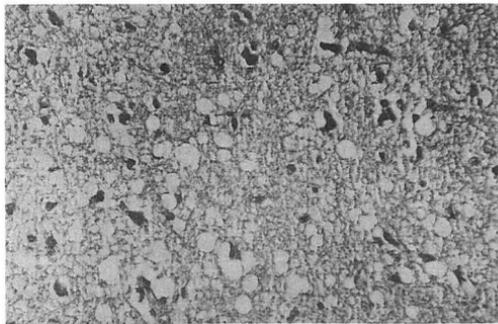


Figura 7. Caso 3. Biopsia de corteza prefrontal del paciente 3. Degeneración esponjiforme evidente, déficit neuronal y gliosis. X410. Método Massón

En la actualidad existe desacuerdo en cuanto a los mecanismos generadores de los complejos de ondas agudas lateralizadas periódicas; dos son las teorías propuestas para explicar dichos grafoelementos: 1) un período refractario prolongado de las neuronas corticales,¹³ 2) un marcapaso subcortical anormal con pérdida de los mecanismos inhibitorios corticales.¹⁴⁻¹⁶

Nosotros coincidimos con Ritsuko et al,¹⁷ con respecto a que probablemente la generación de los complejos de ondas agudas lateralizadas periódicas sean secundarias a la combinación de ambas teorías con base en las alteraciones encontradas en los potenciales evocados de los casos estudiados.

Desafortunadamente son escasas las comunicaciones de casos en los que se ha realizado este tipo de estudios; será necesario un mayor número de ellos para establecer la existencia o no de una correlación entre los hallazgos por potenciales evocados y los hallazgos histopatológicos.

Referencias

1. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982;216:136-144
2. Chiofalo N, Fuentes A, Galves S. Serial EEG findings in 27 cases of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch. Neurol* 1980;37:143-145.
3. Schnyder H, Aguzzi A. Creutzfeldt-Jakob disease; *Schweiz Med Wochenschr.* 1995;125:802-809.
4. Aguglia U, Farnarier G, Tinuper P et al. Sub acute spongiform encephalopathy with periodic paroxysms activ ties: Cl nica evolun and seria EEG findngs in 20 cases: *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*1987;18:147-150
5. Lechi A, Tedeschi, Mancina D et al. Creutzfeldt-Jakob disease: clinical, EEG and neuropathological findings in cluster of eleven patients. *Ital J Neurol Sci.* 1983;1:47-159
6. Levy SR, Chiappa KH, Burke CJ et al. Early evolution and incidence of electroencephalographic abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Clin Neurophysiol.*1986;3: 1-21
7. Aguglia U, Oliver RL, Gambardella A et al. Combined neurophysiological studies in Creutzfeldt-Jakob disease: a case report. *Clin Electroenceph.* 1989;20:103-110
8. Aguglia U, Farnarier G, Regis H et al. Sensory evoked potentials in Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur Neurol.* 1990; 30:157-161
9. May WW. Creutzfeldt-Jakob disease. I. Survey of the literature and clinical diagnosis. *Acta Neurol Scand.* 1968;44:1-32
10. Bertone E, Bettoni L, Giorgi C et al. Reliability of EEG in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Electroenceph. Clin Neurophysiol.*1994;90:323-330
11. Burger LS, Rowan AJ, Goldenshon ES. Creutzfeldt-Jakob disease. An electroencephalographic study. *Arch. Neurol.* 1980;37:143-145
12. Zochodne DW, Young GB, Mc Lachlan RS et al. Creutzfeldt-Jakob disease without periodic sharp wave complexes: a clinical, electroencephalographic and pathologic study. *Neurology* 1988;38: 1056-1060
13. Tomlinson BE. Aging and dementia En: JH Adams, LW Duchon (Eds). *Greenfield's Neuropathology.* Oxford Univ. Press, N.Y.,1992; cap. 20, pp. 1366-1375
14. Lee Rg, Blair RDG. Evolution of EEG and visual evoked response changes in Creutzfeldt Jakob disease. *Electroenceph. Clin Neurophysiol.*1973;35:1330-142
15. Nelson JR, Leffman H. The human diffusely projecting system. *Arch Neurol.*1963;8:544-556
16. Nelson JR. On origin of diffuse spikes in Jakob-Creutzfeldt's disease. *Electroenceph. Clin Neurophysiol.* 1968;24:395
17. Ritsuko F, Shozo T, Motohiro K. Periodic synchronous discharges and visual evoked potentials in Creutzfeldt-Jakob disease: PSD-triggered flash VEPs. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*1994;90:433-437