

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Creutzfeldt-Jakob disease.

Yessica Eleanet García-Ortega,¹ Oscar Leonardo Bravo-Ruiz,¹ Mario Alberto Mireles-Ramírez,¹ José Juan Ramírez-Márquez,¹ David Alejandro Cabrera-Gaytán²

Resumen

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es una afección neuroselectiva y neurodegenerativa, de curso fatal, poco frecuente, que representa un desafío para el diagnóstico clínico. Se comunica el caso de un paciente de 52 años de edad con antecedente de ingesta de mamíferos silvestres durante su vida, con cuadro de disminución de la agudeza visual, demencia rápidamente progresiva, mioclonías, movimientos anormales y disfunción motora; con estudios auxiliares de diagnóstico diferencial dentro de parámetros normales y la determinación de la proteína TAU reactiva.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; proteína TAU; enfermedad por priones.

Abstract

Creutzfeldt-Jakob disease is a neuroselective and neurodegenerative illness, with fatal course, which is rare and represents a challenge for clinical diagnosis. This paper reports the case of a 52-year-old male with a history of ingestion of wild mammals during his life, with a picture of diminished visual acuity, rapidly progressive dementia, myoclonus, abnormal movements and motor dysfunction; with auxiliary studies of differential diagnosis within normal parameters and the determination of reactive TAU protein.

KEYWORDS: Creutzfeldt-Jakob disease; TAU protein; Prion disease.

¹ Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México.

² Coordinación de Vigilancia Epidemiológica, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México.

Recibido: 26 de septiembre 2018

Aceptado: 2 de octubre 2018

Correspondencia

David Alejandro Cabrera Gaytán
dcpreventiva@gmail.com
david.cabrerag@imss.gob.mx

Este artículo debe citarse como

García-Ortega YE, Bravo-Ruiz OL, Mireles-Ramírez MA, Ramírez-Márquez JJ, Cabrera-Gaytán DA. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Med Int Méx. 2019 septiembre-octubre;35(5):795-801. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i5.2583>

ANTECEDENTES

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es una afección neuroselectiva y neurodegenerativa, de curso fatal, poco frecuente en el quehacer diario de la práctica clínica; establecer el diagnóstico clínico representa un desafío para el médico tratante. En México se han reportado casos, pero de forma escasa^{1,2} y en el estado de Jalisco raramente.² Debe sospecharse clínicamente ante la existencia de demencia rápidamente progresiva, concomitante con mioclonías, afección cerebelosa, trastornos visuales o afección psiquiátrica. La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es la encefalopatía espongiiforme transmisible más común en humanos, 85% de los casos son reportados de tipo esporádico.^{3,4}

CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 52 años de edad, empleador de constructores que tenía los siguientes antecedentes heredo-familiares: padre finado en su juventud secundario a un accidente, madre finada, se desconoce edad y causa. El paciente negó antecedentes familiares de enfermedades neurológicas, cardiopatías, neoplasias y enfermedades crónico-degenerativas. Antecedentes personales no patológicos: habitaba en vivienda tipo urbana con todos los servicios, negó hacinaamiento y antecedente de contacto con tosedores crónicos, así como exposición ocupacional a tóxicos o biomasas. Los familiares refirieron que durante su infancia y adolescencia el paciente consumía animales silvestres (armadillos, mapaches, ardillas, etc.); negaron zoonosis, así como viajes recientes. Antecedentes personales patológicos: dislipidemia diagnosticada seis meses previos a su padecimiento sin tratamiento farmacológico, sin otras enfermedades crónico-degenerativas. Se le realizó corrección de hernia hiatal hacía cuatro años sin complicaciones aparentes; tabaquismo negado, consumo de alcohol ocasional sin llegar a la embriaguez,

negó exposición a tóxicos, pesticidas, organofosforados y metales pesados. Traumatismos y alergias negados.

El interrogatorio fue indirecto por medio de su cónyuge, quien reportó que inició su padecimiento aproximadamente cinco meses atrás, caracterizado por disminución de la agudeza visual, ataxia de la marcha y vértigo, que progresaron y se exacerbaron; en los últimos dos meses se agregaron alucinaciones visuales, que se caracterizaban por distorsión de objetos comunes. No tenía fiebre ni cefalea. Posteriormente, se añadió disminución del habla hasta llevarlo al mutismo, con indiferencia al medio y movimientos anormales caracterizados por mioclonías de miembros torácicos. Se realizó una tomografía de cráneo en medio privado que reportó hallazgos dentro de parámetros normales, además de citoquímico de líquido cefalorraquídeo dos semanas previas a su ingreso con pleocitosis de 51 células por campo, con 100% mononucleares, proteínas de 62 mg/dL y glucosa normal. La primera resonancia magnética con gadolinio (RM) de encéfalo se apreció a sus cortes axiales, sagitales y coronales ponderados en secuencias T1, t2, FLAIR, T1+GAD, DWI y ADC donde no se observaron colecciones epidurales o subdurales; los surcos y las cisuras mostraron moderada atrofia córtico-subcortical, en el parénquima no se observaron lesiones, el sistema ventricular era de características normales, el cerebelo y el tallo cerebral sin lesiones visibles. En secuencia difusión se observó el fenómeno de encintamiento cortical que abarcó los cortes frontal, parietal, occipital y temporal de forma bilateral. Ante la evolución desfavorable (11 días después de la resonancia magnética) el paciente fue llevado a la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico de Occidente, con mutismo, movimientos oculares tipo opsoclonus mioclonus y de movimientos anormales caracterizados por mioclonías, con predominio en las extremidades superiores. Como tratamiento inicial se prescri-

bieron valproato de magnesio 600 mg cada 8 horas y clonazepam 1 mg cada 12 horas con respuesta adecuada.

Exploración física: paciente con edad igual a la cronológica, cráneo normocéfalo, cuello cilíndrico sin adenomegalias, tórax simétrico con uso de musculatura accesoria para la respiración, con taquicardia, sin soplos ni ruidos agregados, pulmones con disminución de murmullo vesicular bilateral, con estertores crepitantes en el hemitórax derecho. Las funciones mentales en mutismo, no respondía a estímulos verbales, dirigía la mirada al explorador ante estímulos intensos. No cooperaba con la exploración. Los nervios craneales con pupilas isocóricas, con miosis de 2 mm y con hiporreflexia; fondo de ojo no valorable. Los movimientos oculocefálicos completos durante la exploración, se observaron movimientos oculares giratorios alternados con versión oculocefálica alterna a la izquierda y derecha, reflejo corneal preservado, gesticulación simétrica a la maniobra de Foix, reflejo nauseoso presente. El sistema motor con hipotrofia generalizada, movimientos articulares sin espasticidad y sin rigidez, movilizaba al estímulo álgico y de forma espontánea las cuatro extremidades. Los reflejos osteotendinosos, +++/++++ generalizados, con mioclonías espontáneas asincrónicas en las cuatro extremidades, que estaban disparadas o exacerbadas a la manipulación. La respuesta plantar flexora-bilateral, Hoffman y Trömmer ausentes de forma bilateral. El sistema sensitivo con gesticulación y movilización al estímulo álgico en las cuatro miembros. El sistema cerebeloso fue no valorable. Sin datos de irritación meníngea. A su ingreso se reportó eritrocitos 3.71%, hemoglobina 11.2 mg/dL, hematócrito 34.9 L/L, VCM 94 f/L, HCM 30.1 pg, plaquetas 331,000 $10^9/L$, leucocitos 8,53 mm^3 , neutrófilos 6.23%, VSG 34, anticoagulantes lúpicos 1.3, procalcitonina 0.49 pg/mL, glucosa sanguínea 87 mg/dL, urea 2.0 mmol/L, creatinina sérica 45.9 $\mu mol/L$, GGT 412 mU/mL, bilirrubina

total 0.4 mg/100 mL, albúmina 2.8 g/100 mL, ALT 83 mU/mL, AST 60 mU/mL, fosfatasa alcalina 132 mU/mL, fósforo 1.0 mEq/L, calcio 2.0 mEq/L, cloro 102 mEq/L, potasio 3.7 mEq/L, sodio 136 mEq/L, magnesio 0.8 mEq/L y DHL 671 mU/mL. Se realizó punción lumbar, con hallazgos de acelular, glucosa 88 mg/dL y proteínas 83 mg/dL. Gasometría arterial: pH 7.47, pCO_2 46, PO_2 91.5, HCO_3 de 33.3, saturación de 97.4%. Posteriormente, el paciente tuvo taquipnea, por lo que se auxilió con oxígeno suplementario. Al segundo día de estancia, el líquido cefalorraquídeo reveló eritrocitos, crencitos de 99%, leucocitos negativo, glucosa 88 mg/dL y proteínas 83 mg/dL.

La tomografía axial computada de cráneo con rastreo abdomino-pélvico realizada al cuarto día mostró como único hallazgo neumonía basal derecha y el resto fue normal en términos imagenológicos, por lo que se inició tratamiento empírico con levofloxacino 750 mg intravenoso cada 24 horas con respuesta parcial al mismo, por lo que al tercer día se decidió escalar tratamiento a piperaciclina tazobactam 4 mg/0.5 g cada 6 horas.

Al séptimo día de estancia hospitalaria el paciente fue trasladado al servicio de imagenología para la realización de resonancia magnética (**Figura 1**) de encéfalo durante la que mostró deterioro respiratorio que se caracterizó por desaturación hasta 75% con apoyo de oxígeno suplementario (puntas nasales a 3 L por minuto) y uso de musculatura accesoria; se decidió la colocación de mascarilla reservorio con logro de saturación máxima de 86%. Pese a esto, el paciente continuó con deterioro respiratorio de forma gradual hasta 65-50%, por lo que se ofreció a los familiares terapia de manejo avanzado de la vía aérea, misma que no fue aceptada con la firma del desistimiento correspondiente. El tratamiento farmacológico continuó de forma empírica, con picos febriles



Figura 1. Resonancia magnética de encéfalo.

de 38.5°C. Ante esto, se tomó radiografía de tórax en la que se encontraron infiltrados difusos bilaterales, de igual forma, se evidenció elevación de tres unidades en procalcitonina, sin leucocitosis; debido a estos hallazgos se otorgó tratamiento con vancomicina a dosis de 3 g cada 24 horas en tres dosis. Los auxiliares de diagnóstico por laboratorio del séptimo día revelaron: eritrocitos 3.86%, hemoglobina 11.7 mg/dL, VCM 94 f/L, HCM 30.4, plaquetas 365 x 10⁹/L, leucocitos 11,000 mm³, neutrófilos 9.14%, VSG 36, procalcitonina 0.18 pg/mL, fósforo 0.8 mEq/L, calcio sérico 2.0 mEq/L, potasio 4.2 mEq/L, cloro 96.0 mEq/L,

sodio 132.0 mEq/L, magnesio 0.7 mEq/L, T4L 1.43 µg/100 mL, TSH 1.32 mU/L, concentraciones séricas de vitamina B₁₂ 1408 pg/mL, VDRL negativo, anticuerpos SSA 2.644, anti-LA 2.38 y antinucleares negativo.

A su día 10 de estancia, el electroencefalograma reportó encefalopatía moderada con paroxismos de ondas bi y trifásicas generalizadas (**Figura 2**). El resultado del cultivo del líquido cefalorraquídeo a su ingreso fue negativo a crecimiento bacteriano y micótico; tinta China negativa. Se realizaron serologías para VIH, virus de hepatitis B y C, que fueron negativas.



Figura 2. Electroencefalograma del paciente.

A 20 días de estancia hospitalaria, se tomó muestra de líquido cefalorraquídeo para deter-

minación de proteína TAU y proteína 14-3-3, que fue enviada al Laboratorio de Patología Clínica del Hospital Médica Sur, en la Ciudad de México. Los resultados se encuentran en la **Cuadro 1**.

El paciente egresó después de 18 días de hospitalización para continuar tratamiento a un segundo nivel de atención en Nayarit, en donde falleció siete días después. Se consultó a la familia respecto de la posibilidad de realizar la necropsia, que decidió no llevar a cabo este procedimiento.

DISCUSIÓN

En el paciente del caso comunicado se sospecha, por demencia rápidamente progresiva, probable enfermedad priónica. Los estudios auxiliares de diagnóstico de laboratorio y gabinete se solicitaron, cuando se está ante un paciente con demencia rápidamente progresiva se hacen inicialmente estudios de laboratorio generales, que descartan enfermedad sistémica que se asocie con encefalopatía metabólica; asimismo, deben descartarse otras encefalopatías y panencefalitis infecciosas, mediante análisis citoquímico del líquido cefalorraquídeo. De igual forma, para descartar enfermedad vascular o tumoral se solicitó resonancia magnética. Una vez descartar-

Cuadro 1. Resultado de las pruebas de laboratorio

Inmunoensayo	Resultado	Valor de referencia
Proteína 14-3-3	Negativo. No concluyente debido a la existencia de sangre en la muestra	Negativo
Prueba confirmatoria RT-QulC*	Positivo	Negativo
Proteína TAU	> 4000 pg/mL	0-1150 pg/mL

*Se realizó prueba confirmatoria de RT-QulC debido a que había sangre en la muestra y el valor de proteína 14-3-3 no pudo valorarse; sin embargo, el resultado positivo de la confirmación de la proteína priónica indica probabilidad de padecer el padecimiento.

tados estos padecimientos, debe considerarse la enfermedad por priones o encefalopatía espongiforme entre las causas de demencia rápidamente progresiva.

La mayoría de los pacientes (60%) refieren los síntomas clásicos de demencia y mioclonías vinculados con un patrón electroencefalográfico específico; de acuerdo con los criterios propuestos,^{5,6} se considera el diagnóstico posible, probable o definitivo de la enfermedad según los siguientes criterios: 1) Definido: diagnosticado por técnicas neuropatológicas, inmunocitoquímicas; Western blot con PrP resistente a proteasas o los tres. 2) Probable: demencia rápidamente progresiva y al menos dos de las siguientes cuatro características clínicas: mioclonías, signos visuales o cerebelosos, signos piramidales-extrapiramidales, mutismo acinético, aunado a un resultado positivo en al menos una de las siguientes pruebas de laboratorio: electroencefalograma típico (complejos de ondas agudas periódicas) en cualquier momento de la enfermedad, análisis positivo del líquido cefalorraquídeo 14-3-3 en pacientes con duración de la enfermedad de menos de dos años (o ambos), hiperintensidades en la resonancia magnética en el núcleo caudado, putamen en las imágenes ponderadas por difusión (DWI) [o ambos] o recuperación de inversión atenuada de fluido (FLAIR). 3) Posible: Demencia rápidamente progresiva y al menos dos de las siguientes cuatro características clínicas: mioclonías, signos visuales o cerebelosos, signos piramidales-extrapiramidales, mutismo acinético y la ausencia de un resultado positivo en electroencefalograma, resonancia magnética o proteína 14-3-3 y la duración de la enfermedad menor de dos años.⁷

El paciente tuvo los criterios de probable enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica; esto por el hecho de que el paciente tenía antecedente de demencia rápidamente progresiva, los exámenes de neuroimagen mostraron encintamiento cor-

tical, hiperintensidad del putamen y el núcleo caudado, electroencefalografía con complejos de ondas periódicas trifásicos y prueba RT-QuIC positiva, la sensibilidad de estos criterios para el diagnóstico de enfermedad esporádica de Cruetzfeld-Jakob es de 83% y la especificidad de 71%.⁸ La sensibilidad es de 94% y la especificidad de 90% con concentración de 1300 pg/mL.⁵

El ensayo RT-QuIC (*real time quaking-induced conversion analysis*) detecta fentogramas de proteína priónica anómala específica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (PrPCJD por sus iniciales en inglés) de todas las formas esporádicas de la enfermedad,⁸ aumenta la especificidad entre 97 y 100% y la sensibilidad a 96%⁹ para el diagnóstico probable de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, por lo que es la prueba con que se estableció el diagnóstico en nuestro paciente, aunque el patrón de referencia para el diagnóstico definitivo es el estudio histopatológico *post mortem*. Sin embargo, debido a que en nuestro medio institucional se carece de las condiciones necesarias dictadas por la Organización Mundial de la Salud para la realización de la necropsia y comprobar el diagnóstico definitivo mediante biopsia del tejido cerebral, no se contó con el beneficio diagnóstico de este estudio.¹⁰ A este paciente se le dio monitoreo continuo a través de tomografía axial computada y resonancia magnética, por lo que destaca la importancia del diagnóstico imagenológico, como en otros estudios.¹¹

El promedio anual de mortalidad entre 1999 y 2002 fue de 1.67 por cada millón para todos los casos y de 1.39 por millón para la forma esporádica.¹² La media de supervivencia de los pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica es de cinco meses, 80% fallece durante el primer año.¹³

El diagnóstico diferencial en el contexto de demencia rápidamente progresiva es amplio,

incluye infecciones, intoxicaciones, trastornos metabólicos, autoinmunidad, vasculopatías y neoplasias. Sin embargo, el neurólogo tratante sospechó el diagnóstico ante el deterioro progresivo de meses sin explicación clínica de otro diagnóstico alternativo, de ahí su consecuente notificación al sistema de vigilancia epidemiológica. Hasta la fecha no hay un tratamiento que altere el cuadro clínico de las enfermedades por priones y lo único que puede ofrecerse son métodos paliativos.

El último caso comunicado en el Instituto (previo a este caso) fue en una paciente de 61 años de edad, residente de San Mateo Atenco en el Estado de México, registrado en julio de 2015, con detección de la proteína TAU, que no fue publicado en la bibliografía científica. En un reporte de India en casi tres años documentaron diez casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.¹⁴

Las limitaciones del estudio fueron no poder determinar la proteína 14-3-3, así como no contar con el diagnóstico histopatológico del encéfalo por necropsia.

REFERENCIAS

1. Reyes MT, Aguilar S, Corona R, Vega I, Montalvo Colón C. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Médica Sur* 9(2);2002:79-87.
2. Calderón-Garcidueñas AL, Sagastegui-Rodríguez JA, Canales-Ibarra C, Fariás-García R. Un caso de Creutzfeldt-Jakob en el noreste de México y revisión de conceptos actuales sobre enfermedad por priones. *Gac Méd Méx* 2001;137(6):589-594.
3. Brandel JP, Delasnerie-Lauprêtre N, Laplanche JL, Hauw JJ, Alperovitch A. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Effect of clinical criteria on incidence estimates. *Neurology* 2000;54(5). DOI: 10.1212/wnl.54.5.1095.
4. Blumenkron D, Guerrero P, Ramiro M. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Med Int Mex* 2007;23:34-46.
5. Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ, Bernoulli C, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol* 1979;5:177-188. DOI: 10.1002/ana.410050212.
6. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009;132(10):2659-68. doi: 10.1093/brain/awp191.
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. DOI: 10.1212/wnl.58.2.192.
8. McGuire LI, Peden AH, Orrú CD, Wilham JM, et al. Real time quaking-induced conversion analysis of cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2012;72:278. doi: 10.1002/ana.23589.
9. Bongianni M, Orrú C, Groveman BR, et al. Diagnosis of human prion disease using real-time quaking-induced conversion testing of olfactory mucosa and cerebrospinal fluid samples. *JAMA Neurology* 2017;74(2):155-62. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.4614.
10. Manix M, Kalakoti P, Thakur J, Menger R, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: Updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy. *Neurosurg Focus*. 2015 Nov;39(5):E2. doi: 10.3171/2015.8.FOCUS15328.
11. Madhusudhan K S, Das CJ. Creutzfeldt-Jakob disease: Importance of early magnetic resonance imaging. *Ann Indian Acad Neurol* 2009;12:52-3. doi: 10.4103/0972-2327.48859.
12. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P. Creutzfeldt-Jakob disease in United Kingdom patients treated with human pituitary growth hormone. *Neurology* 2003;61(6):783-91. DOI: 10.1212/01.wnl.0000084000.27403.15.
13. Nuñez Cuerda L, Matías Salce ML, Colas Rubio J, Martín Barranco MJ, Marcos Sánchez F. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: dos nuevos casos en Talavera de la Reina. *Rev Clin Esp* 2008;208:193-6. <https://doi.org/10.1157/13117041>.
14. Biswas A, Khandelwal N, Pandit A, Roy A, Guin DS, Gangopadhyay G, Senapati A. Case series of probable sporadic Creutzfeldt-Jakob disease from Eastern India. *Ann Indian Acad Neurol* 2013;16:659-63. doi: 10.4103/0972-2327.120486.