

Hallazgos electroencefalográficos y polisomnográficos en un paciente con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar



Electroencephalographic and polysomnographic findings in a patient with familial Creutzfeldt-Jakob disease

Sr. Editor:

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es la forma más común de enfermedad priónica en humanos, resultado de un cambio conformacional en la proteína priónica (PrP) normal (PrP^C) en una forma patológica (PrP^{Sc}), con agregados en el sistema nervioso central¹. La ECJ puede clasificarse etiológicamente en infecciosa/transmitida, esporádica (ECJe) o familiar (ECJf)². Las formas familiares de la ECJ son causadas por mutaciones en la codificación de genes de la PrP; el grupo más grande de ECJf existe en judíos de ascendencia libia y tunecina portadores de la mutación E200K (sustitución de Glu por Lys) en el gen PRNP^{3,4}. Entre los años 1997 y 2008, un centro de referencia en ECJ estableció que de 517 pacientes analizados un 15,6% presentó la mutación E200K⁵. El diagnóstico definitivo de ECJ se basa en la identificación histológica de degeneración espongiiforme en tejidos del sistema nervioso central. El diagnóstico probable se basa en los hallazgos clínicos, los patrones típicos del electroencefalograma (EEG) y/o la aparición de la proteína 14.3.3 en el líquido cefalorraquídeo junto a menos de 2 años de duración de la enfermedad². En fases precoces de la enfermedad, el EEG puede ser normal, o mostrar cambios inespecíficos, como actividades delta o theta. Ocasionalmente, el primer hallazgo puede ser la aparición de actividades delta rítmicas intermitentes frontales (FIRDA) o descargas epileptiformes lateralizadas periódicas (PLED). Posteriormente, en el plazo de pocas semanas, pueden aparecer complejos periódicos de ondas agudas (PSWC) con una frecuencia de 1-2 Hz⁶. En pacientes con la mutación E200K las alteraciones del sueño constituyen una forma frecuente de presentación, mostrando en la videopolisomnografía (v-PSG) una arquitectura anormal del sueño, múltiples sacudidas y movimientos⁷, así como apneas centrales y obstructivas¹.

Presentamos el caso de un varón de 53 años, con antecedentes personales de síndrome de apnea hipopnea del sueño y antecedentes familiares de padre fallecido 11 años antes por ECJ. Ingresó por presentar un cuadro de unas 10 semanas de evolución caracterizado por progresiva dificultad para la emisión del lenguaje, así como inestabilidad de la marcha y movimientos anormales en el miembro superior izquierdo. En la exploración presentaba alteración del

lenguaje, espasticidad generalizada, movimientos distónicos en la mano izquierda, mioclonías generalizadas, ataxia de la marcha y signos de piramidalismo. En la resonancia magnética cerebral (RM) se evidenció una restricción a la difusión y un aumento de señal en cuerpo estriado bilateral, corteza insular, cíngulo y áreas frontales de ambos hemisferios, predominando en el hemisferio derecho. Se realizaron 2 EEG, el día 2 y 7 tras el ingreso, mostrando una actividad epileptiforme constituida por complejos punta-onda a 1 Hz sobre la región parietal derecha y línea media, que en ocasiones se acompañaba de mioclonías faciales y sacudidas clónicas de la mano izquierda, manteniendo un ritmo alfa posterior reactivo (fig. 1). El estudio v-PSG que se realizó a la semana del ingreso mostró por primera vez en vigilia y en los arousals una actividad periódica generalizada de ondas bi y trifásicas a 1-2 Hz, así como una ausencia de los grafoelementos de cada una de las fases del sueño NREM y REM, presentando un patrón alternante cíclico (PAC). Además, a pesar del uso adecuado de la presión positiva continua en la vía aérea durante el registro, se evidenció un índice de apnea hipopnea mayor de 50 eventos/h (fig. 2). El paciente permaneció ingresado en el Servicio de Neurología, progresando hasta el mutismo acinético, falleciendo tras 2 meses de ingreso hospitalario. El estudio genético evidenció la presencia de la mutación p.Glu200Lys (p.E200K), en la posición 598 del exón 2 del gen PRNP del paciente, confirmando el diagnóstico de ECJf.

Los hallazgos del EEG se relacionan con los publicados en la literatura, en los que en fases precoces de la ECJ aún puede mantenerse un ritmo posterior reactivo. Las actividades FIRDA o los PLED pueden ser los predecesores de la PSWC⁸. Appel et al.⁹ encontraron en pacientes con la mutación E200K correlación entre la actividad periódica y la afectación cortical en RM. De acuerdo con otros estudios¹⁰, la incidencia de crisis es menor en pacientes con la mutación E200K respecto a la ECJ esporádica, debido a la afectación de regiones menos epileptógenas de la sustancia gris profunda⁹. Al igual que en estudios previos, el estudio v-PSG muestra la existencia de un PAC¹¹. Cohen et al.¹ encontraron patología severa del sueño en pacientes con mutación E200K; estos hallazgos aparecieron precozmente en el curso de la enfermedad, mostrando en el estudio v-PSG desaparición de los husos del sueño, muy baja eficiencia del sueño y ausencia de sueño REM¹. En un reciente estudio sobre 28 pacientes consecutivos con autopsia de ECJ, un 90% de ellos presentaron anomalías del sueño en el momento de su evaluación inicial⁷. La rotura en la arquitectura del sueño y la desaparición de los husos de sueño se han relacionado con la participación de estructuras talámicas¹. De acuerdo con la literatura, consideramos que serán precisos más estudios para valorar el papel del sueño en el diagnóstico precoz de pacientes con sospecha de ECJ, especialmente en las formas familiares.



Figura 1 Electroencefalograma inicial. A) Se observan sobre la región parietal derecha y línea media (*C4-P4*, *P4-O2*, *Fz-Cz*, *Cz-Pz*) frecuentes descargas de actividad epileptiforme constituidas por complejos punta-onda a 1 Hz, que en ocasiones difunden a regiones vecinas. B) Sobre las regiones posteriores (*P3-O1*, *T5-O1*, *P4-O2*, *T6-O2*) se registra un ritmo alfa parieto-occipital, reactivo (que aparece al cerrar los ojos y se atenúa al abrirlos).

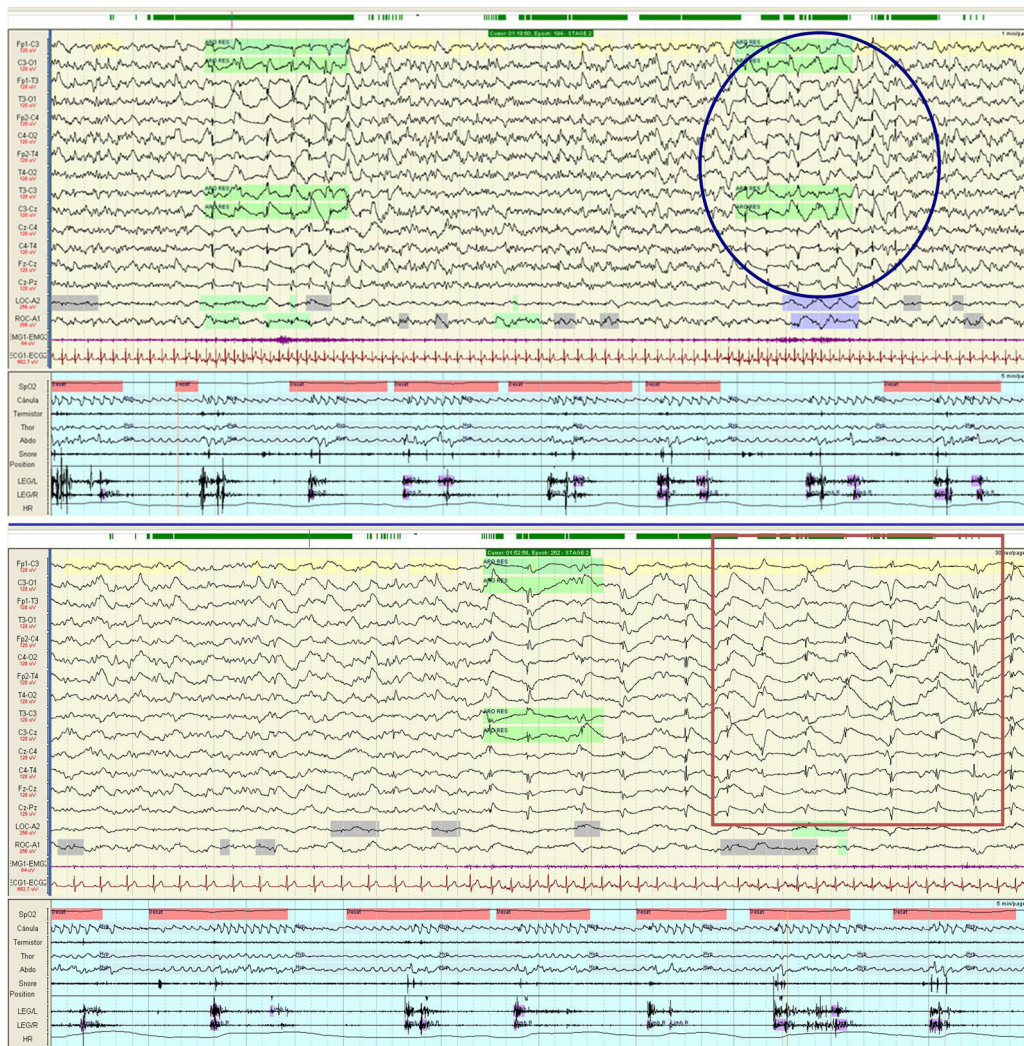


Figura 2 Videopolisomnografía nocturna. Se observa dentro del círculo la fase 1 del patrón alternante cíclico (PAC) correspondiente a un arousal postevento respiratorio, donde se observa una actividad generalizada de ondas bi o trifásicas a 1 Hz asociada a un aumento de la frecuencia cardiaca. El cuadrado señala la fase 2 del PAC, caracterizada por ondas lentas difusas, destacando la ausencia de grafoelementos típicos de las distintas fases del sueño.

Bibliografía

1. Cohen OS, Chapman J, Korczy AD, Warman-Alaluf N, Orlev Y, Givaty G, et al. Characterization of sleep disorders in patients with E200K familial Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol.* 2015;262:443–50.
2. Knight RS, Will RG. Prion diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004;75(Suppl 1):36–42.
3. Goldfarb LG, Korczy AD, Brown P, Chapman J, Gajdusek DC. Mutation in codon 200 of scrapie amyloid precursor gene linked to Creutzfeldt-Jakob disease in Sephardic Jews of Libyan and non-Libyan origin. *Lancet.* 1990;336:637–8.
4. Hsiao K, Meiner Z, Kahana E, Cass C, Kahana I, Avrahami D, et al. Mutation of the prion protein in Libyan Jews with Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med.* 1991;324:1091–7.
5. Begué C, Martinetto H, Schultz M, Rojas E, Romero C, d’Giano C, et al. Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Argentina, 1997-2008. *Neuroepidemiology.* 2011;37:193–202.
6. Wieser HG, Schwarz U, Blättler T, Bernoulli C, Sitzler M, Stoek K, et al. Serial EEG findings in sporadic and iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol.* 2004;115:2467–78.
7. Kang P, de Bruin GS, Wang LH, Ward BA, Ances BM, Lim MM, et al. Sleep pathology in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Clin Sleep Med.* 2016;12:1033–9.
8. Wang PS, Wu YT, Hung CI, Kwan SY, Teng S, Soong BW. Early detection of periodic sharp wave complexes on EEG by independent component analysis in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Clin Neurophysiol.* 2008;25:25–31.
9. Appel S, Chapman J, Prohovnik I, Hoffman C, Cohen OS, Blatt I. The EEG in E200K familial CJD: Relation to MRI patterns. *J Neurol.* 2012;259:491–6.
10. Appel S, Chapman J, Cohen OS, Rosenmann H, Nitsan Z, Blatt I. Seizures in E200K familial and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neurol Scand.* 2015;131:152–7.
11. Ortega-Albás JJ, Serrano-García AL, López-Bernabé R. Consideration on cyclic alternating pattern. *Neurología.* 2007;22:490–1.

C.M. Garnés Sánchez^{a,*}, R. López Bernabé^b,
A. Miró-Andreu^b, M.C. Maeztu Sardiña^b y P. Salmerón-Ato^c

^a *Servicio de Neurofisiología Clínica, Hospital Clínico
Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, Murcia,
España*

^b *Servicio de Neurofisiología Clínica, Hospital Universitario
Reina Sofía, Murcia, España*

^c *Servicio de Neurología, Hospital Universitario Reina
Sofía, Murcia, España*

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: cmgarnes@hotmail.com,
cmaria.garnes@gmail.com (C.M. Garnés Sánchez).

<https://doi.org/10.1016/j.j.nrl.2017.03.003>
0213-4853/

© 2017 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier
España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC
BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).