

## Demencia de rápida progresión y mioclonías

*Fast progression demencia and myoclonus*

Iago Villamil-Cajoto (1), A. González-Quintela (1), María José Villacian-Vicedo (2)

(1) Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario de Santiago. Santiago de Compostela. A Coruña. España UE. (2) P. Atención Primaria. Palas del Rei. A Coruña. España UE.

### RESUMEN

Los procesos que cursan con deterioro cognitivo son muy habituales en ciertos Servicios. Las causas más frecuentes están relacionadas con demencias de tipo degenerativo. En los casos de evolución rápidamente progresiva, deben descartarse otros procesos. Presentamos el caso de una paciente que ingresa por deterioro de su estado general en la que se objetivan mioclonías y un electroencefalograma compatible entre otros con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Se realiza el estudio de la proteína 14-3-3 que resulta positivo. De acuerdo con los criterios de clasificación de la OMS y del Grupo de Vigilancia Europeo de encefalopatías espongiformes, este caso cumplía los criterios de "probable". La evolución clínica posterior de más de 2 años de supervivencia tras el diagnóstico de "probabilidad" no parece confirmar el diagnóstico. Revisamos los test diagnósticos y los falsos positivos, entre los que destacan: enfermedad vascular cerebral reciente, encefalitis vírica, glioblastoma, metástasis cerebrales y daño cerebral hipóxico.

**PALABRAS CLAVE:** Demencia, mioclonias, encefalopatía espongiforme.

### ABSTRACT

Cognositive deterioration processes are quite common in the usual pathology managed in certain Services. Main causes are related with degenerative dementia. In those cases of rapid progressive evolution, other processes, should be excluded. We present one patient admitted because of cognitive deficit. Myoclonus were observed during admission and electroencephalogram showed characteristic complexes compatible among others with Creutzfeldt-Jakob disease. Protein 14-3-3 study was developed and turned positive. According to World Health Organization and European Surveillance Group classification criteria for spongiform encephalopathies, this case fulfilled "probable" criteria. Clinical evolution with more than 2 years of survival after diagnosis did not confirm diagnosis. We made a review of diagnostic tests and false positive cases such as: vascular cerebral disease, viral encephalitis, glioblastoma, cerebral metastasis and hypoxic cerebral damage.

**KEY WORDS:** demencia, myoclonus, spongiform encephalopathy.

### LABURPENA

Zenbait Zerbitzutan oso ohikoak izaten dira narriadura kognitiboa dakarten prozesuak. Gehientsuenetan, endekapenezko demenziekin daude loturik. Gaitzak bizkor aurrera egiten badu, beraz, alde batera utzi behar dira beste prozesu guztiak. Emakume gaixo baten kasua dugu. Bere gorputzaren ohiko funtzionamendua narriatu delako dago ospitalean. Miokloniak eta elektroentzefalograma bat antzeman zaizkio; azken hori, gainera, Creutzfeldt-Jakob gaixotasunarekin bateragarria da, besteak beste. 14-3-3 proteinaren azterketa egin zaio, eta emaitza positiboak lortu dira. OMEren eta encefalopatía espongiformeen Zaintzarako Europako Taldearen sailkapen-irizpideen arabera, kasu honek "gertagarri" ezaugarriak betetzen ditu. "Gertagarri" diagnostikatu, eta 2 urte baino gehiago bizirik iraun duenez, badirudi diagnostikoa ez dela egokia. Diagnostikotestak eta positibo faltsuak gainbegiratu ditugu. Horien artean, honako hauek dira nabarmentzeko modukoak: berriki izandako garuneko baso-gaixotasuna, entzefalitis birikoa, glioblastoma, garun-metastasiak eta garuneko kalte hipoxikoa.

**GILTZA HITZAK:** Dementia, miokloniak eta entzefalopatía espongiformea.

Correspondencia:  
Iago Villamil-Cajoto  
Servicio de Medicina Interna  
Choupana s/n  
15706, Santiago de Compostela. A Coruña. España UE.  
Enviado: 01/08/04 Aceptado: 08/07/05

### INTRODUCCION:

Desde la aparición en 1996 de la Variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ) en el Reino Unido y su relación con la Encefalopatía Espongiforme Bovina, las encefalopatías espongiformes transmisibles humanas (EET) constituyen un importante problema de Salud Pública. España está integrada en la Red de Vigilancia Europea de la enfermedad (1) y el Centro Nacional de Epidemiología coordina un Registro Nacional, desde 1995. Se creía que las EET estaban causadas por virus lentos (por los largos tiempos de incubación) o por patógenos no convencionales (por su alta resistencia a las radiaciones ionizantes y ultravioletas que destruyen virus y ácidos nucleicos). En los últimos años, numerosas evidencias indican que el agente patógeno de las EET es una partícula transmisible, denominada "prion" (2), compuesta únicamente por la isoforma anormal (PrPa) de una proteína celular normal (PrP). Aún no se conoce la función exacta de la proteína normal, aunque se han postulado funciones sinápticas o en procesos de oxidoreducción (3). La implicación de los priones en su etiología parece ya clara pero no así su patogenia (**Tabla 1**). La forma patogénica, PrPa, tiene una secuencia de aminoácidos idéntica a PrP(4). Se acepta en general que para su propagación se formaría un núcleo de crecimiento estable entre la forma normal y la anómala, que continúa aumentando por adición (4). Así se podrían explicar las tres formas de las EET: casos hereditarios, adquiridos y esporádicos (4).

Para su confirmación, es imprescindible un estudio anatomopatológico, siendo necesarias medidas especiales de bioseguridad para éste. Respecto a las pruebas diagnósticas premortem, el estudio de la proteína 14-3-3 en LCR y el estudio genético no se realizan de forma rutinaria en la mayoría de los hospitales.

Es mucho lo que aún se desconoce sobre la enfermedad y sus agentes etiológicos. Los criterios diagnósticos de “probable”, “posible” y “confirmado” de la OMS (5) hacen que el diagnóstico definitivo dependa de factores como la supervivencia (**Tabla 2**). Existen casos poco conocidos de falsos positivos. Presentamos un caso de diagnóstico inicialmente probable y una revisión de los procedimientos diagnósticos y falsos positivos.

#### **Material y método: Observación clínica:**

Mujer de 77 años que ingresa por deterioro de su estado general. Seis meses antes consulta en otro servicio, por dolor facial atípico que se autolimita. Por entonces se describe el inicio de deterioro cognitivo no evaluado objetivamente (por las escalas al uso) y que en el momento del ingreso actual impide la realización ya de un Minimental-Test. El resto de la exploración neurológica es por lo demás normal. Las pruebas complementarias realizadas (analíticas de sangre y orina, estudios serológicos, etc, así como punción lumbar y técnicas de radiodiagnóstico) son normales. Durante el ingreso presenta varios procesos colaterales (neumonía, infección urinaria, entre otros) que prologan su estancia. Durante ésta se objetivan mioclonías y en el electroencefalograma (**Fig 1**) se registra un trazado bradiarrítmico con ondas théta y delta difusas. Por esta razón y ante la evolución clínica, se realiza el estudio de la proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo (LCR), que resulta positivo. Se establece, de acuerdo con la clasificación de la OMS el caso como “probable” aunque pendiente de la evolución

clínica. La paciente supera finalmente los 2 años de supervivencia por lo que se desestima finalmente este diagnóstico.

#### **Discusión:**

La incidencia de Enfermedad por Creutzfeld-Jakob, una forma excepcional de demencia, se mantiene constante aún a pesar del interés reciente a raíz de la aparición de casos de encefalopatía espongiforme transmisible (EET) relacionada con carne bovina contaminada (5). Las pruebas complementarias de rutina no suelen revelar anomalías destacables en pacientes con sospecha de padecer una EET. Sin embargo son exámenes que deberán practicarse a fin de descartar otras enfermedades con las que pudieran confundirse.

Los priones implicados en la etiología de las EET, son isoformas anómalas de proteínas neuronales fisiológicas cuya función concreta no está clara y que pueden transmitirse o presentarse de forma espontánea por muta-

ciones del gen humano que la codifica, localizado en el cromosoma 20, o por hipotéticos factores inductores de modificación (4). El diagnóstico clínico de las enfermedades por priones se ha basado generalmente en la sintomatología descrita (6). Pero salvo la sospecha por la rápida progresión de la clínica (y no es la única expresión clínica), éstas son poco específicas. Los criterios de clasificación de la OMS y del Grupo de Vigilancia Europeo establecen formas “probables”, “posibles” y “definidas”. (1,5). (**Tabla 2**).

La tomografía axial computarizada cerebral (TC) carece de un patrón característico en la ECJ. En la mayoría de los pacientes es normal o pone de manifiesto únicamente una atrofia encefálica, más o menos intensa pero inespecífica. En nuestra paciente los resultados eran igualmente inespecíficos. La realización de exámenes seriadados mediante TC ha permitido observar en algunos pacientes una progresiva atrofia, que puede tener un carácter localizado, por ejemplo en las estructuras de la fosa posterior (6). Así entre las pruebas complementarias de mas rentabilidad diagnostica

**Fig. 1.** Electroencefalograma: Trazado bradiarrítmico con ondas théta y delta difusas con tendencia a organizarse en forma de paroxismos más o menos generalizados indicando intenso sufrimiento neuronal

**TABLA 1.** PRINCIPALES ENFERMEDADES POR PRIONES (Ref 7)

Enfermedades por priones en humanos	Enfermedades por priones en animales
Kuru	Prurito lumbar o rascadera (Scrapie): ganado ovino y caprino
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (esporádica, familiar, iatrogénica, variante)	Encefalopatía espongiforme bovina: vacas y toros
Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinke.	Encefalopatía espongiforme felina: gatos domésticos y salvajes,
Insomnio familiar letal.	Caquexia crónica del ciervo y el alce.

destacan para cumplir los criterios diagnósticos, el Electroencefalograma (EEG), estudio del LCR y estudio anatómopatológico.

Durante la enfermedad, el EEG muestra con frecuencia una actividad muy característica en forma de complejos de ondas trifásicas que se repiten de forma periódica o pseudoperiódica, con una frecuencia de 0,5-2 Hz. (5). El trazado en el caso clínico expuesto es muy compatible (**Fig 1**). Esta actividad paroxística no guarda relación con las mioclonías, así puede faltar o estar ausente en las primeras fases de la enfermedad. De hecho, en algunos pacientes con una ECJ esporádica, falta el patrón electroencefalográfico característico; sin embargo, un EEG persistentemente normal debe hacer dudar del diagnóstico. El patrón periódico puede aparecer en cualquier momento de la evolución (5-7). Con la progresión de la enfermedad la actividad bioeléctrica cerebral de fondo tiende a enlentecerse y el intervalo entre los complejos se alarga llegando a desaparecer en algunos pacientes, al menos en los últimos estadios. Este patrón electroencefalográfico no es exclusivo de la ECJ y puede aparecer en otras circunstancias (8) (**Tabla 3**).

El estudio del LCR tiene un papel importante en el diagnóstico y manejo de las EET. Algunas proteínas del LCR procedentes del cerebro actúan como marcadores de patologías, así las enolasas específicas de las neuronas son marcadores de muerte neuronal (9). Se cree que la presencia de proteína 14-3-3 en LCR es también un marca-

dor de muerte neuronal (10). La determinación de la proteína 14-3-3 en el LCR es una prueba diagnóstica muy sensible (94%), altamente específica (93%) y con valores predictivos positivo y negativo elevados (95% y 92%) para el diagnóstico de la ECJ esporádica (10). La sensibilidad de esta prueba decrece en los casos de ECJ iatrogénicos, de origen familiar y en los casos de vECJ (10-12). Presenta también falsos positivos (**Tabla 3**) que se reducen considerablemente cuando se realiza la determinación de esta proteína en un contexto clínico de sos-

pecha diagnóstica de ECJ aunque, como en nuestro caso no siempre es así. Los estudios sobre los índices predictivos de la proteína 14-3-3 en el diagnóstico de la ECJ esporádica llevaron a la OMS en 1998 a recomendar su inclusión como criterio diagnóstico de probable ECJ (5).

En el caso que presentamos concordaban la evolución clínica subaguda-rapidamente progresiva, las alteraciones electroencefalográficas y la positividad de la proteína 14.3.3 con lo que cumplía los criterios de “probable”. La evolución clínica actual, más de 2 años tras el diagnóstico de “probabilidad” desde el comienzo de los síntomas, no confirma el diagnóstico. Entre los raros falsos positivos a la proteína 14.3.3 destacan: ECVA reciente, encefalitis vírica, glioblastoma, metástasis cerebrales y daño cerebral hipóxico (**Tabla 3**), considerando en el caso de esta paciente la enfermedad vascular cerebral como causa mas probable de toda la clínica y de los falsos positivos de las pruebas diagnósticas descritas.

**TABLA 2.** CRITERIOS DE CLASIFICACIÓN DE LAS ENCEFALOPATÍAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES HUMANAS (Ref.5)

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB ESPORÁDICA
<p><b>Posible</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Demencia rápidamente progresiva Y, al menos, dos de las cuatro características siguientes:                             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mioclonías</li> <li>2. Signos de afectación visual o cerebelosos.</li> <li>3. Signos piramidales o extrapiramidales</li> <li>4. Mutismo acinético</li> </ol> </li> <li>. No aparecen complejos periódicos en EEG (o no se ha realizado la prueba)</li> <li>. No se ha detectado proteína 14-3-3 en LCR (o no se ha realizado la prueba)</li> <li>. Duración de la enfermedad &lt; de 2 años.</li> </ul>
<p><b>Probable</b></p> <p>Demencia rápidamente progresiva Y, al menos, dos de las cuatro características siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mioclonías</li> <li>2. Signos de afectación visual o cerebelosos.</li> <li>3. Signos piramidales o extrapiramidales</li> <li>4. Mutismo acinético</li> </ol>
<p><b>Y</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. EEG Típico</li> </ul>
<p><b>Ó</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>. Proteína 14-3-3 en LCR y duración &lt; 2 años.</li> </ul>
<p><b>Confirmada</b></p> <p>Confirmación neuropatológica / inmunohistoquímica (detección de isoformas anómalas de la proteína priónica).</p>

**TABLA 3.** PRUEBAS COMPLEMENTARIAS. Causas de falsos positivos.

EEG	LCR
Complejos de ondas trifásicas que se repiten de forma periódica o pseudoperiódica, con una frecuencia de 0,5-2 Hz. -Enfermedad de Alzheimer -Demencia con cuerpos de Lewy -Demencia vascular o enfermedad de Binswanger -Síndrome MELAS -encefalopatía postanóxica o metabólica (hiperamoniemia, hiperparatiroidismo, hiper o hiponatremia, hipoglucemia, encefalitis de Hashimoto y encefalopatía hepática). -Intoxicación por fármacos: baclofen, litio, mianserina o metrizamida, y en estados de privación barbitúrica. -Complejo Demencia-SIDA -Abscesos cerebrales múltiples -Panencefalitis esclerosante subaguda	Presencia de proteína 14.3.3 -Encefalitis de Hashimoto. -Herpes simples y otros virus. -Hemorragia subaracnoidea. -Hipoxia cerebral. -Encefalopatía metabólica después de intoxicación con barbitúricos. -Glioblastoma. -Encefalopatía paraneoplásica. -Accidente cerebrovascular agudo.

**BIBLIOGRAFIA**

1.The European and allied countries collaborative study group of CJD. Consultado por última vez el 20 de junio de 2004. URL disponible en <http://www.eurocjd.ed.ac.uk/def.htm>.  
 2.Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science 1982;216:136-44.  
 3.Brown DR. Copper and prion disease. Brain Res Bull 2001 55: 165-73.  
 4.Jackson GS, Clarke AR. Mammalian prion proteins. Curr. Opin. Struct. Biol 2000; 10: 69-74  
 5.WHO global surveillance, diagnosis and therapy of Human transmissible spongiform encephalopathies: report of a WHO Consultation. Geneva, Switzerland, 9-11 february 1998. Consultado por última vez el 20 junio 2004. URL disponible en <http://www.who.int/csr/resources/publications/bse/en/whoemczi989.pdf>.  
 6.Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ,Jr, Bernoulli C, Asher DM. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and spordic clustering. Ann Neurol 1979; 5:177-188.  
 7.Johnson RT, Gibbs J Jr. Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. New Engl J Med 1998; 339: 1994-2004.  
 8.Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol 1996;53:162-6.  
 9.Mokuno K, Kato K, Kawai K. Neuron specific enolase and S-100 protein levels in CSF of patients with various neurological diseases. J Neurol Sci 1983;60:443-451.  
 10.Zerr I ,Bodemer M, Gefeller O, Otto M, Poser S. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 1998; 43:32-40.  
 11.Brown P, Preece M, Brandel JP, Sato P, McShane L, Zerr let al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium.Neurology 2000; 55: 1075-1081.  
 12.Green AJE, Thompson EJ, Stewart GE, Zeidler M, McKenzie JM, MacLeod MA, et al. Use of 14-3-3 and other brain-specific proteins in CSF in the diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70:744-748.