



SITUACIONES CLÍNICAS

Depresión y deterioro neurológico progresivo: a propósito de un caso de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar

A. Redondo-Sendino

Medicina de Familia, Centro de Salud Potosí, Área 2, Madrid, España

Recibido el 27 de abril de 2010; aceptado el 14 de julio de 2010

Disponible en Internet el 18 de febrero de 2011

PALABRAS CLAVE

Enfermedad de
Creutzfeldt-Jakob;
Depresión;
Demencia;
Atención primaria

KEYWORDS

Creutzfeldt-Jakob
disease;
Depression;
Dementia;
Primary health care

Resumen La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es la encefalopatía espongiforme transmisible más frecuente en humanos. Se caracteriza clínicamente por una demencia rápidamente progresiva, mioclonías y ataxia. Las formas familiares son poco frecuentes (5-15% de los casos) y se presentan en ocasiones con síntomas atípicos y con un curso clínico más prolongado que la forma esporádica. Las pruebas complementarias recomendadas ante la sospecha clínica de ECJ son la resonancia magnética craneal, el electroencefalograma, la determinación de la proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo (LCR) y el estudio del gen de la proteína priónica (PRNP).

Se expone el caso de una paciente de 54 años que presentó un trastorno depresivo prolongado asociado a un deterioro neurológico progresivo. Entre las pruebas complementarias, la elevación de la proteína 14-3-3 en LCR y el hallazgo de la mutación E200K en el estudio genético fueron esenciales para llegar al diagnóstico de una ECJ familiar.

© 2010 Elsevier España, S.L. y SEMERGEN. Todos los derechos reservados.

Depression and progressive neurological impairment: a clinical case of familial Creutzfeldt-Jakob disease

Abstract Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is the most frequent of the human transmissible spongiform encephalopathies. It is clinically characterized by rapidly progressive dementia, myoclonia and ataxia. Familial CJD is uncommon (5-15% of cases) and sometimes it has atypical symptoms and longer clinical course than sporadic CJD. Diagnostic tests recommended when patients present with a clinical picture of CJD are: brain magnetic resonance imaging, electroencephalogram, 14-3-3 protein determination in the cerebrospinal fluid and study of the prionic protein gene (PRNP).

The case of a 54-year-old female patient with prolonged depression added to a progressive neurological impairment is presented. Among the complementary tests, cerebrospinal fluid 14-3-3 protein high level and E200K mutation discovered in genetic study were essential to support the diagnosis of familial CJD.

© 2010 Elsevier España, S.L. and SEMERGEN. All rights reserved.

Correo electrónico: aurearedondo@hotmail.com

Introducción

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una encefalopatía espongiiforme producida por priones que presenta una incidencia de 0,5 a 2 casos por millón de habitantes y año¹. Se han descrito 4 grupos de encefalopatía espongiiforme transmisible en humanos: kuru, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker e insomnio familiar fatal. La ECJ es la más frecuente y presenta 4 tipos, según su modo de adquisición: esporádica, iatrógena o adquirida, familiar y la nueva variante, asociada al consumo de alimentos procedentes de animales infectados. La ECJ esporádica es la más prevalente (80-90% de los casos) y se manifiesta como una encefalopatía mioclónica subaguda (demencia rápidamente progresiva, mioclonías y ataxia) con una duración media de 5 a 12 meses²⁻⁵. La ECJ familiar supone sólo el 5-15% de los casos y, en general, sus síntomas son similares a los de la forma esporádica, aunque se han descrito manifestaciones clínicas poco habituales y su duración media es superior, de 1 a 5 años⁶. A continuación se expone el caso clínico de una paciente que presentó un trastorno depresivo resistente al tratamiento seguido de un deterioro neurológico progresivo que orientó el diagnóstico de ECJ familiar.

Exposición del caso

Mujer de 54 años sin alergias conocidas que presenta como antecedentes personales gastritis superficial asociada a infección por *Helicobacter pylori* erradicada, osteoporosis, hipoparatiroidismo y cefalea crónica diaria asociada a abuso de analgésicos. No es fumadora ni bebedora habitual. La paciente está en tratamiento con ácido alendrónico semanal, carbonato cálcico asociado a colecalciferol y omeprazol diarios y analgésicos (paracetamol, metamizol) y almotriptán, que toma a demanda.

En junio de 2008 acude a la consulta de atención primaria por presentar un cambio en el estado de ánimo con anhedonia, apatía, inestabilidad emocional e insomnio, que relaciona con problemas personales. Se inicia tratamiento con escitalopram 20 mg y lorazepam 1 mg sin observarse mejoría clínica, por lo que se asocia amitriptilina 25 mg. Tampoco se obtiene respuesta a este tratamiento, por lo que se realizan los siguientes exámenes complementarios, que resultaron negativos: hemograma, velocidad de sedimentación globular, bioquímica de sangre, sedimento de orina, serología de sífilis y virus de inmunodeficiencia humana, hormonas tiroideas, vitamina B₁₂, ácido fólico, electroencefalograma y tomografía axial computarizada (TAC) cerebral. En un periodo de 12 meses la paciente recibe asistencia del servicio de psiquiatría, que pauta diversos tratamientos antidepressivos y ansiolíticos, sin que se observe mejoría anímica. Al cuadro inicial se añaden otros síntomas como anorexia, pérdida de peso (9 kg en un año), dolores inespecíficos en miembros superiores e inferiores, hipoestésias en miembros inferiores, mioclonías sensibles a estímulos auditivos y táctiles y marcha inestable progresiva. Como consecuencia de la inestabilidad, la paciente presenta una caída accidental con traumatismo craneoencefálico asociado. En la TAC cerebral que se realiza durante el ingreso se observa una lesión de 6 mm isquémica antigua en ganglios

basales izquierdos. Al alta con el diagnóstico de traumatismo craneoencefálico y accidente cerebrovascular antiguo se pauta ácido acetilsalicílico 100 mg diario.

Otras pruebas complementarias que resultan normales son el eco-Doppler de miembros inferiores y el electrograma de miembros superiores e inferiores. El estudio de potenciales evocados somatosensoriales (PESS) muestra un trastorno bilateral de la conducción somatosensorial en miembros superiores e inferiores.

La resonancia magnética (RM) craneal detecta pequeñas alteraciones focales en sustancia blanca cortico-subcortical frontal y parietal izquierda y alguna alteración puntiforme frontal derecha de probable origen vascular.

La RM cervical muestra 2 hernias discales entre C4-C5 y C5-C6 con compresión medular y signos de mielopatía cervical por compresión a dicho nivel. A partir de este hallazgo, se decide abordaje quirúrgico con doble discectomía cervical y artrodesis intersomática. Tras la cirugía no se observa mejoría del trastorno sensitivo ni motor con la rehabilitación y la paciente presenta deterioro progresivo de sus funciones superiores, imposibilidad para la deambulación y bipedestación, demencia con afasia, apraxia y agnosia e incontinencia urinaria. Ante la sospecha de ECJ se realiza un electroencefalograma (EEG) y una punción lumbar. El EEG muestra un patrón de enlentecimiento difuso inespecífico. El análisis bioquímico, citológico y microbiológico del LCR es normal, pero se demuestra la presencia de la proteína 14-3-3. En el estudio genético de la proteína priónica se evidencia la mutación E200K y un polimorfismo heterocigoto metionina/valina en el codón 129 (129M/V). Estos resultados sugieren que se trata de una encefalopatía espongiiforme transmisible de origen genético, por lo que se recomienda estudio genético de familiares.

Discusión

La ECJ familiar es una enfermedad hereditaria con patrón de herencia autosómico dominante que representa un 5-15% del total de casos de ECJ. En estas familias se han descrito numerosas mutaciones en el gen de la proteína priónica, denominado PRNP y situado en el cromosoma 20. Respecto a la penetrancia de la mutación, existe discrepancia en los resultados de distintos estudios, de manera que algunos apoyan la penetrancia completa y otros defienden una penetrancia incompleta¹.

Desde el punto de vista clínico, la ECJ esporádica cursa como una encefalopatía mioclónica subaguda con una duración media de 5 a 12 meses, siendo excepcional la duración superior a los 2 años. En la mayoría de los casos se distinguen 3 etapas en el curso clínico¹:

- Un periodo inicial, caracterizado por síntomas psíquicos como apatía, tristeza y déficit de atención.
- Un periodo de estado, en el que se produce un rápido deterioro global con una progresiva pérdida de relación con el entorno y una dependencia absoluta.
- Un periodo final, en el que se desarrolla un mutismo acinético y desconexión del medio hasta el fallecimiento, generalmente como consecuencia de sepsis por infecciones recurrentes.

Tabla 1 Criterios diagnósticos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica

Confirmada	Probable	Posible
Confirmación neuropatológica o inmunohistoquímica	Demencia rápidamente progresiva y, al menos, 2 de las 4 características siguientes: Mioclonías Signos de afectación visual o cerebelosos Signos piramidales o extrapiramidales Mutismo acinético y EEG típico o Proteína 14-3-3 en LCR y duración < 2 años	Cuadro clínico como el mencionado previamente No aparecen complejos periódicos en el EEG (o no se ha realizado la prueba) No se ha detectado proteína 14-3-3 en LCR (o no se ha realizado la prueba) Duración de la enfermedad < 2 años

EEG: electroencefalograma; LCR: líquido cefalorraquídeo.

Las mioclonías son un signo característico en estos pacientes. Suelen ser multifocales, asincrónicas y arrítmicas, y aparecen de forma espontánea o tras estímulos táctiles o auditivos.

La ECJ familiar suele manifestarse con unos síntomas y signos similares, aunque tiene mayor diversidad clínica, suele iniciarse a edades inferiores y presenta una duración media mayor, de 1 a 5 años¹⁻⁵. En nuestro caso, la paciente presentó inicialmente un trastorno del estado de ánimo que fue seguido por un deterioro neurológico progresivo con mioclonías, alteraciones sensitivas e inestabilidad de la marcha, con una duración aproximada de 15 meses hasta alcanzar el periodo final de mutismo acinético y desconexión del medio.

El diagnóstico de la ECJ se basa en la presentación clínica, su curso progresivo y la ausencia de un diagnóstico alternativo. Aunque la OMS ha establecido unos criterios diagnósticos de ECJ esporádica posible, probable o confirmada (tabla 1), no existen pruebas diagnósticas definitivas en vivo¹. Sin embargo, la RM craneal, el EEG y el estudio del LCR puede hacer más seguro su diagnóstico¹. Estas pruebas no son accesibles para el médico de familia, por lo que la sospecha diagnóstica debe plantearse en la consulta de atención primaria a partir de los datos recogidos en una anamnesis minuciosa y una exploración física general y neurológica.

En relación con la ECJ familiar, la OMS también ha definido unos criterios diagnósticos de enfermedad probable o confirmada (tabla 2). Se establece el diagnóstico de ECJ familiar probable cuando aparece un trastorno neuropsiquiátrico progresivo y una mutación patogénica en el gen PRNP o un caso de ECJ confirmada o probable en un familiar de primer grado. Cuando se presenta una ECJ confirmada por biopsia cerebral o autopsia junto a una mutación patogénica en el gen PRNP o un caso de ECJ confirmada o probable en un familiar de primer grado se concluye el diagnóstico de ECJ familiar confirmada¹.

La RM craneal ha demostrado su utilidad para el diagnóstico de ECJ esporádica, donde se encuentran alteraciones en aproximadamente el 80% de los pacientes. Los hallazgos más frecuentes son la hiperseñal de los ganglios basales (cabeza del caudado y del putamen) en secuencias potenciadas en T2 o en fases de densidad protónica o fases FLAIR (*fast fluid-attenuated inversion recovery*). Según diversos estudios, la sensibilidad de la RM en la ECJ esporádica oscila entre el 58,3

y el 92,3%, y la especificidad entre el 81,6 y el 95%^{7,8}. Por otro lado, en el 80% de los casos de la variante de ECJ se ha descrito una hiperintensidad bilateral en el tálamo posterior correspondiente a la región pulvinar⁹. Este signo del pulvinar presenta una sensibilidad del 78% y una especificidad del 100% para la variante de ECJ y ha sido incluido en la definición de caso de la OMS. En relación con la ECJ familiar, se ha estudiado menos la utilidad diagnóstica de la RM craneal, pero también se han descrito alteraciones similares a la ECJ esporádica⁷. En nuestra paciente se observaron pequeñas alteraciones focales de la sustancia blanca subcortical frontal y parietal izquierda y alguna puntiforme frontal derecha, que fueron inicialmente relacionadas con un posible origen vascular.

El EEG muestra típicamente complejos de ondas trifásicas que se repiten de forma periódica en dos tercios de los pacientes con ECJ esporádica¹. En la forma familiar se observa este patrón en menos del 10% de los casos y está ausente en los pacientes con la variante de ECJ³. En nuestra paciente el EEG mostró un patrón de enlentecimiento difuso inespecífico que no contribuyó a concretar el diagnóstico.

El estudio del LCR es especialmente útil en el diagnóstico de la ECJ. La proteína 14-3-3 de origen neuronal está presente en muy pequeña cantidad en condiciones normales en el LCR, pero aumenta mucho su concentración en las enfermedades por priones y en otras enfermedades con destrucción neuronal muy rápida. La determinación de proteína 14-3-3 en LCR es una prueba muy sensible (94%) y específica (93%) para el diagnóstico de ECJ esporádica, aunque la sensibilidad disminuye en los casos de ECJ familiar, iatrogénica y la nueva variante. Otras enfermedades en las que puede detectarse la proteína 14-3-3 en LCR son encefalitis de Hashimoto, encefalitis por virus herpes simple y otros virus, hemorragia subaracnoidea, hipoxia cerebral, encefalopatía metabólica tras intoxicación por barbitúricos, glioblastoma, encefalopatía paraneoplásica o accidente cerebrovascular agudo. Sin embargo, teniendo en cuenta el contexto clínico de sospecha diagnóstica de ECJ, el diagnóstico diferencial con estas entidades resulta más fácil^{1,10}.

Otra prueba de especial relevancia para el diagnóstico de la ECJ familiar es el estudio genético. Se han descrito más de 20 mutaciones que se corresponden con diversos cuadros clínicos, siendo la más frecuente en el codón 178, seguida del codón 200. La expresión de una mutación pato-

Tabla 2 Criterios diagnósticos de encefalopatía espongiiforme transmisible genéticamente determinada

Confirmada	Probable
EET neuropatológicamente confirmada con una mutación patogénica en el gen PRNP ^a	Trastorno neuropsiquiátrico progresivo y mutación patogénica en el gen PRNP ^a
y	o
EET confirmada + EET confirmada o probable en un familiar de primer grado	Trastorno neuropsiquiátrico progresivo y EET confirmada o probable en un familiar de primer grado

EET: encefalopatía espongiiforme transmisible; PRNP: proteína priónica.

^a Mutaciones PRNP asociadas con fenotipo neuropatológico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: D178N-129V, V180I, V180I + M232R, T183A, T188A, E196K, E200K, V203I, R208H, V210I, E211Q, M232R, 96 bpi, 120 bpi, 144 bpi, 168 bpi, 48 bp delección.

génica en el gen PRNP en un paciente con una enfermedad neurodegenerativa permite confirmar el diagnóstico de la enfermedad⁶. Además, este hallazgo está incluido entre los criterios diagnósticos propuestos por la OMS para la ECJ familiar. El polimorfismo en el codón 129 (Metionina/Valina) es el más relevante de los distintos polimorfismos del PRNP y se relaciona con distinto grado de susceptibilidad de presentar una enfermedad por priones. Mientras que en los casos de ECJ esporádica predomina el genotipo homocigoto (129M/M y 129V/V), en los otros tipos de ECJ es más habitual el genotipo heterocigoto (129M/V)¹. Esto se corresponde con lo observado en el estudio genético realizado a nuestra paciente, donde se encontró la mutación E200K del gen PRNP, con un polimorfismo heterocigoto Metionina/Valina en el codón 129.

Actualmente no se conocen tratamientos eficaces para la ECJ, sin embargo, se encuentran en marcha algunos ensayos clínicos con fármacos como la quinacrina y clorpromacina, que han sido empleados en algunos pacientes como uso compasivo¹.

Aunque la ECJ es una enfermedad muy infrecuente en la consulta de atención primaria, debemos sospecharla ante pacientes con cuadros psiquiátricos asociados a deterioro neurológico progresivo inesperado, con el objetivo de proporcionar una atención médica precoz y adecuada, especialmente en los cuidados en el domicilio en la fase de máxima dependencia, así como una asistencia familiar completa, incluido el consejo genético a los descendientes sanos.

Bibliografía

1. Sistema Nacional de Salud. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y otras encefalopatías espongiiformes transmisibles. Guía de información y recomendaciones para personal sanitario. Madrid: Consejo Interterritorial; 2003.
2. Hernández Ramos FJ, Martínez Martín M, Esteban Robayna M, Jensen Toll F, Palacios Llopis S. A propósito de la incidencia de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en el área de salud de Lanzarote. Descripción de 2 casos definitivos. *Neurología*. 2005;20:41–4.
3. Núñez Cuerda E, De Matías Salce L, Colás 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.
4. Morcillo-Serra C, Arboix A, Rey-Recio MJ. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob de presentación rápidamente progresiva. *Rev Neurol*. 2004;39:995–6.
5. Bosch J, Sumalla J, Molins-Girbau M, Costa-Jussa Relat F, Nos-Llopis C, Badosa-Antón JM. Afasia de instauración aguda como forma de presentación inicial de una enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Rev Neurol*. 2008;46:61.
6. Morgado-Linares RY, Ruiz-Peña JL, Páramo MD, Díaz-Delgado M, Izquierdo G. Características clínicas de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar y mutación E200K en España. *Rev Neurol*. 2007;44:150–3.
7. Moreno F, Arriola Larrarte L. Neuroimagen en el diagnóstico de las encefalopatías espongiiformes transmisibles humanas. *Neurología*. 2006;21:428–36.
8. Morgan C, Gupta M, El-Feky W, Shamim S, Opatowsky M. Creutzfeldt-Jakob disease: case discussion and imaging review. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2009;22:69–71.
9. de la Torre Laviana FJ. Hiperintensidad bilateral del pulvinar en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica. *Neurología*. 2009;24:202–8.
10. Cuadrado-Corrales N, Jiménez-Huete A, Albo C, Vega L, Horigüela R, Cerrato L, et al. Utilidad del inmunoensayo de la proteína 14-3-3 en el diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob examinada desde un centro de referencia nacional. *Neurología*. 2008;23:91–7.