

Compromiso sensitivo y polineuropatía periférica como manifestación inicial de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. A propósito de un caso.

Sensory compromise and peripheral polyneuropathy as intial manifestation of Creutzfeldt-Jakob disease. About a case.

Rodrigo Concha-Roco^{1,2}, Isidora Lorenzi S.^{1,2}, Karina Romero A.^{1,2}, Teresa Castillo C.¹

ABSTRACT

Creutzfeldt-Jakob disease is a rare neurodegenerative disease with a high incidence in Chile compared to the rest of the world. The condition is mainly characterized by the development of rapidly progressive dementia and various nonspecific neurological signs, the most common being myoclonus. The case that will be described below stands out for the atypical initial manifestations that the patient presented, such as sensory compromise in the cranio-cervico-dorsal region and peripheral polyneuropathy of the lower extremities, which meant a delay in the clinical diagnosis of the disease. It is important to know the different symptoms and signs that can be present in the clinical picture of CJD, both typical and those less frequent, in order to be able to diagnose the disease in earlier stages. Similarly, it is essential to have diagnostic tools such as the detection of 14-3-3 protein or Tau protein in health centers in our country. This would allow the health team to provide adequate and timely support management to these patients.

Key words: Creutzfeldt-Jakob Disease, prion, peripheral polyneuropathy, Chile.
Rev. Chil Neuro-Psiquiat 2023; 61 (1); 71-77

Recibido: 19-08-2022

Aceptado: 28-02-2022

Conflictos de interés: Los autores no declararon posibles conflictos de interés.

¹ Servicio de Medicina Interna, Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena, Temuco, Chile.

² Interno de Medicina de la Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una rara enfermedad neurodegenerativa fatal perteneciente al grupo de encefalopatías espongiiformes transmisibles, también conocidas como enfermedades priónicas. Estas corresponden a formas infecciosas de una proteína natural llamada PrPC que se encuentra principalmente en las balsas lipídicas de la membrana celular externa de las neuronas⁽¹⁾. La forma infecciosa de la proteína priónica, denominada PrPSc, tiene la capacidad de usar PrPC como sustrato y transformarla en una proteína priónica anómala PrPSc. Dado que las proteínas priónicas se encuentran principalmente en las neuronas, las enfermedades que producen son neurodegenerativas, causadas por la acumulación anómala de PrPSc, generando lesiones neuropatológicas características como vacuolización espongiiforme, astrogliosis y pérdida neuronal en el sistema nervioso central.

La ECJ se clasifica en esporádica, adquirida o familiar, siendo esta última causada por una mutación en el gen codificador de la proteína priónica denominado PRNP, localizado en el brazo corto del cromosoma 20.⁽²⁾

La ECJ afecta a una persona por millón de habitantes en el mundo y un 10% de éstos corresponden a la forma familiar. A pesar de su baja incidencia a nivel mundial, en Chile la incidencia es de 3,5 casos por millón de habitantes, razón por la cual es una enfermedad de notificación obligatoria en el país⁽³⁾. Independiente de la etiología, la enfermedad adquiere un curso clínico rápido y fatal. El cuadro se caracteriza principalmente por desarrollo de demencia rápidamente progresiva y diversos signos neurológicos inespecíficos, siendo el más frecuente la mioclonía. Otros signos comúnmente descritos son ceguera cortical, ataxia y mutismo akinético en las últimas etapas del cuadro. Hallazgos considerados como atípicos incluyen alteraciones del sueño,

corea, síntomas psiquiátricos y neuropatías periféricas⁽⁴⁾. Usualmente los pacientes fallecen dentro de un año tras el inicio de los síntomas.

El siguiente caso corresponde a una presentación atípica de ECJ que tuvo como manifestación inicial un compromiso sensitivo cráneo-cervico-dorsal al cual se agregó compromiso polineuropático de extremidades inferiores, lo cual -sumado a otros síntomas inespecíficos como baja de peso, insomnio, trastornos del ánimo y de la personalidad-, hicieron que la ECJ no estuviera dentro de las primeras sospechas diagnósticas. El antecedente familiar y la evolución del cuadro hacia compromiso cerebelar con mioclonías y demencia rápidamente progresiva ayudaron a establecer la ECJ como el principal diagnóstico.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trata de un paciente masculino de 73 años, previamente autovalente con antecedentes de hipertensión arterial e hipotiroidismo en tratamiento, el cual presentó un cuadro de 1 mes de evolución manifestado inicialmente como prurito cráneo-cervicodorsal que evolucionó con compromiso sensitivo de extremidades, lo que lo motivó a consultar en centro de atención primaria en marzo de 2017, siendo derivado para estudio por dermatología y hematología, sospechándose una posible gamapatía monoclonal, para lo cual se realizó una electroforesis de proteínas e inmunofijación en suero, obteniendo un pico monoclonal de tipo gamma de 1,60 g/dL (valores de referencia: 0,60 – 2,10) e inmunofijación de componente monoclonal clase IgG tipo lambda. Un mes después, se realizó otra electroforesis de proteínas, obteniendo un pico monoclonal de tipo gamma de 1,30 g/dL. Además, se tomaron exámenes en orina de 24 horas, destacando proteínas totales de 256 mg/día (0 - 150) siendo negativo para prueba de proteínas Bence-Jones. Posteriormente se realiza una última electroforesis de proteínas en orina, siendo 100% compuesta por albúmina, sin componentes monoclonales.

Posteriormente, es derivado para evaluación neurológica 4 meses después de iniciado el cuadro. Se identificó cuadro compatible con compromiso polineuropático sensitivo. Al interrogatorio, los familiares refirieron que tras 2 meses de iniciado el cuadro, el paciente cursaba insomnio, irritabilidad, fallas atencionales, labilidad emocional, angustia y ánimo bajo, asociado a baja de peso de aproximadamente 14 kg. en 3 meses y calambres constantes.

Al examen físico destacaron como hallazgos, dedos en gatillo de novo, reflejos ósteo-tendíneos (ROT) abolidos en EEII, hipoestesia táctil algésica en “calcetín” desde tercio distal de ambas piernas, sin compromiso sensitivo en extremidades superiores, discreta disdiadococinesia a izquierda, con disinergia ipsilateral, sin alteración de metría. Tándem inestable, con lateropulsiones prominente a derecha, prueba de Romberg negativa con retropulsiones al sensibilizar. Se planteó como posible etiología cuadro paraneoplásico, ya en estudio desde las otras especialidades por sospecha de gamapatía monoclonal. Se realizó una resonancia magnética (RM) de encéfalo que solo arrojó signos de microangiopatía, electromiografía con velocidad de conducción nerviosa de 4 extensiones que concluyó la existencia de una polineuropatía (PNP) de tipo sensitivo-motora desmielinizante de fibras gruesas. En exámenes de laboratorio se halló hipovitaminosis B12, anticuerpos antinucleares, discretamente alterado 1/80 de patrón moteado con fluorescencia citoplasmática. Sin alteración en otros estudios inmunológicos, infectológicos, ni de laboratorio general.

En la segunda evaluación neurológica, 6 semanas después, destacó compromiso significativo del habla y de la marcha, hipersomnia, torpeza en 4 extremidades, pérdida mantenida de peso con buen apetito, nicturia y constipación. Al examen presentaba disartria hipotónica moderada, disquinesias bucolinguales discretas, ROT abolidos en EEII, mioclonías espontáneas no reflejas y movimientos coreicos. En extremidades superiores bradihipocinesia, sin rigidez

extrapiramidal, dismetría, disdiadococinesia y disinergia franca. Marcha con doble apoyo y temblor de extremidades al incorporarse. Postura en flexión, marcha a pasos cortos con ligero aumento del área de sustentación. Ataxia de tronco evidente. Durante todo este tiempo mantuvo hipoestesia distal en EEII, con compromiso propioceptivo significativo. Su familia refirió antecedentes de ECJ en padre, tío paterno y 3 primos, hijos de ese tío. En este contexto, se planteó la posibilidad diagnóstica de ECJ y como diagnóstico alternativo síndrome paraneoplásico, motivo por el cual se ingresa a servicio de medicina interna del Hospital doctor Hernán Henríquez Aravena para estudio de descarte. Al ingreso se realizaron exámenes de laboratorio sanguíneos generales, todos dentro de rango de normalidad. Una vez hospitalizado, se realizó una tomografía computarizada (TC) de cerebro, tórax, abdomen y pelvis sin obtener hallazgos patológicos. Luego de descartar un síndrome paraneoplásico, se continuó el estudio con RM protocolo abreviado de stroke, el cual mostró un patrón de restricción a la difusión compatible con ECJ, evidenciando hiperintensidades en ganglios basales bilateralmente, asociado a hiperintensidades corticales.

Durante hospitalización, empeoraron sus funciones cognitivas, desarrollando una demencia rápidamente progresiva, con desorientación temporo-espacial y sopor intermedio, compromiso cerebelar con mayor alteración de marcha por ataxia, aumento en frecuencia de las mioclonías y agitación psicomotora nocturna. Se midieron anticuerpos antitiroideos para descartar encefalitis autoinmune, resultando ligeramente elevados para anticuerpos anti-tiroperoxidasa (Anti-TPO) 34,60 UI/mL (<5,61 UI/mL) y para anticuerpos anti-tiroglobulina 83,43 UI/mL (<4,11 UI/mL), por lo que se inició tratamiento empírico con corticoides endovenoso, sin respuesta clínica. Se realizó posteriormente una electroencefalografía (EEG), evidenciando lentitud theta difusa de 4-6 ciclos por segundo en promedio. Concluido el estudio, se da de alta a paciente y se inician cuidados paliativos en domicilio, donde

evolucionó con mayor compromiso neurológico, llegando finalmente al mutismo akinético, falleciendo tras casi 7 meses desde iniciados los síntomas. Poco después del fallecimiento, se concluyeron los resultados de las secuencias genéticas del codón 129 y 200 del gen PRNP, resultando homocigoto metionina/metionina y heterocigoto glutamato/lisina respectivamente. El estudio histopatológico post-mortem no fue realizado en este paciente debido a que no existen centros que realicen el procedimiento en nuestra región.

DISCUSIÓN

La presentación de este caso fue compleja debido a la inespecificidad de los síntomas iniciales, siendo necesario el abordaje por diferentes especialidades antes de llegar al estudio definitivo neurológico. El antecedente familiar de ECJ permitió plantear tal cuadro como uno de los posibles diagnósticos, pero al no coincidir con el patrón clásico de demencia rápidamente progresiva desde un comienzo, convirtió este caso en un desafío a la hora de establecer los diagnósticos diferenciales, como síndrome paraneoplásico o encefalitis autoinmune.

Considerando la acentuada baja de peso, fue necesario descartar un proceso sistémico asociado, lo cual fue descartado con los estudios de imagen y resultados de exámenes de laboratorio.

Respecto de la encefalitis autoinmune, la presencia de anticuerpos Anti-TPO positivos hizo necesario descartar una encefalitis de Hashimoto. Fue así como las características de la RM y el fracaso del tratamiento con corticoides ayudaron a establecer la ECJ como diagnóstico más probable.

En un reporte de caso de ECJ en el cual se planteó como diagnóstico diferencial encefalitis de Hashimoto, se utilizó la detección de proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo (LCR) para apoyar el diagnóstico de ECJ⁽⁵⁾. Esto no se pudo realizar por indisponibilidad en nuestro centro.

La detección de proteínas en LCR como proteína 14-3-3 y proteína Tau son pruebas que, al asociarse a un contexto clínico adecuado, resultan de gran utilidad para apoyar el diagnóstico de ECJ.⁽⁶⁾

El compromiso periférico tipo sensitivo fue el motivo de consulta y síntoma inicial en este paciente. A pesar de no estar descrito dentro del cuadro típico de ECJ, se han reportado casos asociados a neuropatía periférica, pudiendo ser parte del cuadro característico o antecedéndolo. La importancia de esta asociación aún sigue sin ser definida y se cree que la frecuencia de este síntoma está siendo subestimado en ECJ.⁽⁷⁾

Otros síntomas atípicos dentro de este cuadro son insomnio y síntomas psiquiátricos. Se han reportado casos en los cuales el insomnio con agitación psicomotora o trastornos del ánimo y la personalidad, fueron síntomas iniciales en ECJ, antecediendo características más típicas como deterioro cognitivo o síndrome cerebeloso^(8,9). En una revisión retrospectiva de 126 casos de ECJ, hallaron que un 80% tenía síntomas psiquiátricos (depresión, ansiedad, psicosis, cambios conductuales, alteraciones del sueño) dentro de los primeros 100 días de enfermedad y 26% al momento de consultar.⁽¹⁰⁾

Conforme progresó el cuadro, se acentuó el compromiso cerebelar y las mioclonías, desarrollando posteriormente demencia rápidamente progresiva. Con la clínica sugerente de ECJ, resulta casi imprescindible realizar estudio con RM y EEG, siendo herramientas necesarias para llegar al diagnóstico probable de ECJ, la cual solo puede confirmarse mediante estudio neuropatológico y/o inmunocitoquímico.

El estudio de difusión por RM mostró compromiso de ganglios basales, núcleo pulvinar y dorsomedial del tálamo, siendo éste un patrón infrecuente que puede presentarse en ECJ esporádica⁽¹¹⁾

(Figura 1). Cabe destacar que las características imagenológicas de ECJ esporádica coinciden con las de ECJ familiar.⁽¹²⁾

Descartadas otras etiologías y considerando el cuadro clínico asociado a los hallazgos imagenológicos, es posible establecer ECJ como diagnóstico más probable, lo que concuerda con el desenlace de este cuadro en mutismo aquinético.

Considerando el fuerte antecedente familiar, es razonable plantear ECJ familiar con un tipo de mutación puntual como el E200K, pues estudios clínico-epidemiológicos y genéticos chilenos han demostrado una importante prevalencia de formas familiares de ECJ sobrepasando el 30% y de los cuales todos han sido vinculados a la heterogeneidad del codón 200.⁽¹³⁾

La mutación E200K puede estar asociada tanto con el genotipo metionina/valina como metionina/metionina. Éstos se asocian frecuentemente con síndrome atáxico y pueden incluir en ocasiones neuropatías periféricas, lo que coincide con nuestro caso.⁽³⁾

Es importante mantener una línea de investigación sobre ECJ, debido a la variedad de presentaciones que puede adoptar y la letalidad que conlleva. Es de suma importancia tener la sospecha clínica cuando enfrentamos un caso de ECJ, para lo cual es necesario considerar las formas de presentación típicas como aquellas menos frecuentes.

A pesar de la alta incidencia en Chile, existen muchos centros en los cuales no es posible realizar pruebas diagnósticas, tales como detección de proteínas 14-3-3 y Tau en LCR. En nuestra región tampoco se cuenta con centros para realizar estudios post-mortem en sospechas de ECJ, dificultando aún más la confirmación de estos casos, por lo que es necesario implementar estas herramientas y habilitar centros para contribuir sólidamente al acercamiento y confirmación diagnóstica de ECJ a lo largo del país.

Dentro de los exámenes más prometedores está el

empleo de ensayos de conversión en tiempo real inducidos por temblor (RT QuIC) para la detección de agregados de PrPSc. Aunque aún se requiere más investigación para determinar su potencial, en estudios permitió el diagnóstico de ECJ esporádica con casi 100% de sensibilidad y especificidad en menos de 24 horas.⁽¹⁴⁾

El diagnóstico en etapas tempranas de ECJ no permite cambiar su curso natural, pero nos permite abordarla de mejor forma y plantear, en conjunto con los familiares del paciente, medidas para poder aliviar la carga psicológica y mejorar la calidad de vida en el transcurso del cuadro, de esta forma se podrá brindar una atención adecuada a las necesidades particulares de cada paciente, optimizar recursos y seguir en el camino hacia la comprensión de esta enfermedad.

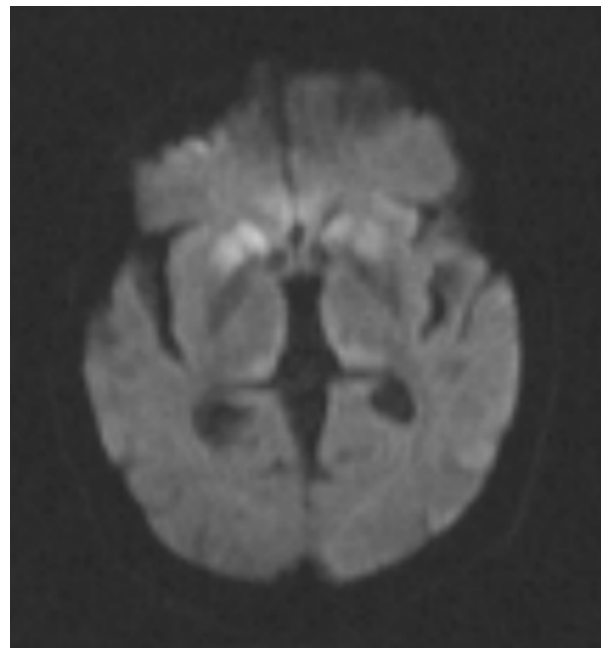


Figura 1. Se pueden apreciar los núcleos caudado y putamen afectados bilateralmente en la RM de cerebro, asociado a hiperintensidad en la corteza del cíngulo anterior y en el núcleo pulvinar y dorsomedial del tálamo bilateralmente. Este corresponde a un patrón infrecuente en ECJ y se diferencia del clásico signo de “doble palo de hockey” presente en la nueva variante de ECJ por su hiperintensidad menor comparada al núcleo caudado y putamen.⁽¹⁵⁾

RESUMEN

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una rara enfermedad neurodegenerativa con una alta incidencia en Chile respecto del resto del mundo. El cuadro se caracteriza principalmente por desarrollo de demencia rápidamente progresiva y diversos signos neurológicos inespecíficos, siendo el más frecuente la mioclonía. El caso que se describirá a continuación destaca por las manifestaciones iniciales atípicas que presentó el paciente, tales como compromiso sensitivo en región cráneo-cérvico-dorsal y polineuropatía periférica de extremidades inferiores (EEII), lo que significó un retraso en el diagnóstico clínico de la ECJ. Es importante conocer los diferentes síntomas y signos que pueden presentarse en el cuadro clínico de ECJ, tanto típicos como aquellos menos frecuentes, para así poder dar con el diagnóstico de la enfermedad en etapas más tempranas. De igual manera, es fundamental contar con herramientas diagnósticas como la detección de proteína 14-3-3 o proteína Tau en los centros de salud de nuestro país. Esto permitiría al equipo de salud, brindar un manejo de soporte adecuado y oportuno a estos pacientes.

Palabras clave: *Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, priones, polineuropatía periférica, Chile.*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heikenwalder M, Julius C, Aguzzi A. Prions and peripheral nerves: a deadly rendezvous. *J Neurosci Res.* 2007; 85: 2714–2725.
2. Aguzzi, A., & Calella, A. M. Prions: Protein Aggregation and Infectious Diseases. *Physiological Reviews.* 2009; 89(4), 1105–1152.
3. Brown P, Gálvez S, Goldfarb LG, Nieto A, Cartier L, Gibbs CJ jr, et al. Familial Creutzfeldt-Jakob disease in Chile is associated with the codon 200 mutation of the PRNP amyloid precursor gene on chromosome 20. *J Neurol Sci.* 1992; 112 (1-2): 65-7.
4. Manix, M., Kalakoti, P., Henry, M., Thakur, J., Menger, R., Guthikonda, B., & Nanda, A. Creutzfeldt–Jakob disease: Updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy. *Neurosurgical Focus.* 2015; 39, e2.
5. Ramírez M, Gallardo A, Vidal A, Cornejo S, Ramírez D, Medinas D, et al. Desafíos en el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: Caso clínico. *Revista Médica de Chile.* 2016; 144(6), 796–806.
6. Hamlin C, Puoti G, Berry S, et al. A comparison of tau and 14-3-3 protein in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology.* 2012; 79:547–552
7. Casmiro M. Creutzfeldt-Jakob disease associated with peripheral neuropathy *Case Rep Int Med.* 2016; 3 (1): 12-15.
8. Díaz M, Zúñiga C, Salinas P, et al. Insomnio como síntoma precoz en enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica: presentación de 3 casos *Rev Hosp Clín Univ Chile.* 2014; 25: 119-26.
9. Ortega-Cubero S, Pagola I, Luquin MR, et al. Descripción de una serie de pacientes con diagnóstico de enfermedad priónica, *Neurología.* 2015; 30 (3): 144-152
10. Wall CA, et al. Psychiatric manifestations of Creutzfeldt-Jakob disease: a 25-year analysis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005; 17(4):489–95
11. Frago DC, Gonçalves Filho ALDM, Pacheco FT, et al. Imaging of Creutzfeldt-Jakob Disease: Imaging Patterns and Their Differential Diagnosis. *RadioGraphics.* 2017; 37: 234-57.
12. Vitali P, MacCagnano E, Caverzasi E, et al. Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. *Neurology.* 2011; 76: 1711–1719.

13. Cartier L, Quiroz G, Leiva M, Vergara C. Identificación clínica y patológica de las diversas formas de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob en Chile. *Rev Med Chile.* 2012; 140: 161-8.
14. Zanusso, G., Monaco, S., Pocchiari, M., & Caughey, B. Advanced tests for early and accurate diagnosis of Creutzfeldt–Jakob disease. *Nature Reviews Neurology.* 2016; 12(6), 325–333.
15. Casimiro C, Martins J, Parreira T, Baldeiras I, Ribeiro H, Batista S, et al. Hiperintensidade bilateral do pulvinar e núcleo dorso-medial do tálamo, *Acta Med Port.* 2012; 25 (S1): 41-44.

Correspondencia a:

Rodrigo Concha Roco.

Dirección: Los Digüehes 01362, Temuco, Chile.

Código postal: 4780000

rodrigoconchar17@gmail.com

Teléfono: (56) 9 75751857