

Experiencia con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob de un único centro de referencia en México. Análisis de una serie de casos

Omar Cárdenas-Sáenz,¹ Gerardo Quiñones-Pesqueira,¹ Mariana Marcín-Sierra,¹ Amin Cervantes-Arriaga,² Mayela Rodríguez-Violante,³ Nora E. Kerik,⁴ Iván E. Díaz-Meneses,⁴ Christian Pérez-Lohman³ y Lisette Bazán-Rodríguez^{1*}

¹Departamento de Neurología; ²Unidad de Investigación Clínica Neurodegenerativa; ³Clínica de Trastornos del Movimiento; ⁴Unidad de Imagen Molecular PET-CT. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una enfermedad del sistema nervioso central rápidamente progresiva y mortal causada por priones. **Objetivo:** Presentar las principales características clínicas y paraclínicas de pacientes con probable ECJ en un centro de referencia de América Latina. **Métodos:** Estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados con demencia rápidamente progresiva entre 2014 y 2019. Se incluyeron características clínicas, demográficas, del electroencefalograma, imágenes por resonancia magnética, proteína 14-3-3 y tomografía por emisión de positrones (PET), cuando estaba disponible. **Resultados:** Veinticuatro pacientes cumplieron con los criterios de ECJ esporádica (75 % mujeres), la edad media fue de 59.29 ± 11.67 años, la duración de la enfermedad desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario fue de 7.41 ± 6.54 meses y las primeras manifestaciones más comunes fueron las alteraciones del comportamiento (41.7 %). Los complejos de ondas delta prevalecieron en el electroencefalograma (54.2 %), la hiperintensidad cortical en la resonancia magnética (83.3 %) y el hipometabolismo frontal en la PET (37.5 %). En el análisis del líquido cefalorraquídeo, siete casos mostraron proteína tau total positiva; cinco, proteína 14-3-3 positiva; y tres, proteína tau hiperfosforilada positiva. **Conclusiones:** Existe importante heterogeneidad clínica en cuanto a los síntomas iniciales. Los hallazgos de las pruebas auxiliares coincidieron con los de otras series.

PALABRAS CLAVE: Creutzfeldt-Jakob. Enfermedad priónica. Demencia rápidamente progresiva. Líquido cefalorraquídeo. Imagen de resonancia magnética.

Experience with Creutzfeldt-Jakob disease in a single referral center in Mexico. Case series

Abstract

Introduction: Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a rapidly progressive and fatal central nervous system disease caused by prions. **Objective:** To present the main clinical and paraclinical characteristics of patients with probable CJD in a referral center of Latin America. **Methods:** Retrospective study of patients diagnosed with rapidly progressive dementia between 2014 and 2019. Clinical, demographic, electroencephalogram, magnetic resonance imaging, and 14-3-3 protein characteristics were included, as well as positron-emission tomography (PET) data when available. **Results:** Twenty-four patients met the criteria for sporadic CJD (75% were women). Mean age was 59.29 ± 11.67 years, while mean disease duration from symptom onset

*Correspondencia:

Lisette Bazán-Rodríguez
E-mail: abazan@innn.edu.mx

Fecha de recepción: 25-04-2022

Fecha de aceptación: 02-08-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000138

Gac Med Mex. 2022;158:410-418

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

to hospital admission was 7.41 ± 6.54 months. The most common first symptom was behavioral changes (41.7%). Delta wave complexes prevailed (54.2%) on electroencephalogram, cortical hyperintensity (83.3%) on magnetic resonance and frontal hypometabolism (37.5%) on PET. Seven cases showed positive total Tau; five, positive 14-3-3 protein; and three, positive phosphorylated tau on cerebrospinal fluid analysis. **Conclusions:** There is significant clinical heterogeneity regarding initial symptoms. Auxiliary test findings were consistent with those of other series.

KEYWORDS: Creutzfeldt-Jakob. Prion disease. Rapidly progressive dementia. Cerebrospinal fluid. Magnetic resonance imaging.

Introducción

El término prion fue utilizado por primera vez en 1982 por Stanley B. Prusiner para referirse a una partícula proteínica infecciosa con semejanza a un virión.¹ La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es causada por priones (proteínas mal plegadas), afecta el sistema nervioso central y es rápidamente progresiva y mortal. Entre las enfermedades priónicas que afectan a los humanos se encuentran las formas esporádicas (como la ECJ esporádica, ECJe), las genéticas y las adquiridas; la ECJe es la más frecuente y representa de 80 a 90 % de los casos. Generalmente ocurre entre los 65 y 70 años, con una supervivencia posterior al diagnóstico de tres a 12 meses.² Las formas genéticas de la ECJ están asociadas a una mutación PRNP del gen de la proteína priónica, ubicada en el brazo corto del cromosoma 20, en los codones 102 y 129.^{3,4}

Las principales manifestaciones clínicas son demencia rápidamente progresiva, cambios de comportamiento, crisis epilépticas, signos piramidales, trastornos visuales y del sueño, síndrome cerebeloso y diferentes trastornos del movimiento como temblor, mioclonías y parkinsonismo.

Se ha observado un incremento en el número de pacientes con ECJ, probablemente debido a una mayor vigilancia epidemiológica y al incremento en la esperanza de vida. Las herramientas de diagnóstico incluyen imágenes por resonancia magnética, tomografía por emisión de positrones (PET-CT), electroencefalograma, así como evaluación del líquido cefalorraquídeo (LCR) con pruebas específicas como RT-QuIC, proteína tau (total e hiperfosforilada) y proteína 14-3-3, todas con alta sensibilidad para el diagnóstico de enfermedades priónicas.⁵

Pocos centros disponen de informes extensos relacionados con la ECJ. En Europa solo existen estudios de vigilancia epidemiológica. En América Latina, un estudio realizado en Argentina reportó 517 pacientes; 40.8 % cumplió con el diagnóstico definitivo o

probable.³ En México, en 2007, un estudio identificó 15 casos con características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas.⁶

El objetivo de la presente investigación fue identificar las principales características clínicas y paraclínicas de pacientes que cumplieron con los criterios de probable ECJ, atendidos en un centro de referencia de tercer nivel en América Latina entre enero de 2014 y diciembre de 2019.

Métodos

Estudio retrospectivo, descriptivo, no analítico, de un centro de referencia en la Ciudad de México. Se seleccionaron expedientes clínicos de sujetos diagnosticados con demencia rápidamente progresiva conforme a la Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), referidos al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" entre enero de 2014 y diciembre de 2019. El protocolo de búsqueda incluyó el código CIE-10 A810 (enfermedad de Jakob-Creutzfeldt, sin especificar) y el código F02 (demencia en otras enfermedades clasificadas en otra parte), para evitar perder sujetos inicialmente mal clasificados o con diagnóstico no actualizado.

Para el análisis se incluyeron únicamente casos que cumplieron con los criterios probables o posibles para ECJe formulados por el Consorcio Europeo de la Organización Mundial de la Salud en 1998 y 2017.^{7,8}

Presentamos datos clínicos, demográficos, comorbilidades, tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, infección previa, síntomas tempranos. Las manifestaciones clínicas se estratificaron en siete categorías: conductuales, cerebelosas, constitucionales, cognitivas, motoras, sensoriales y visuales.

Además, todos los pacientes debían contar con al menos un electroencefalograma, efectuado según las recomendaciones internacionales del Sistema 10-20, y con al menos una resonancia magnética con secuencias ponderadas en T1 y T2, imágenes

ponderadas por difusión (DWI) y recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR).^{9,10} Los neurólogos evaluaron a los pacientes al ingreso y durante la hospitalización, y neurorradiólogos experimentados evaluaron todas las imágenes.

Mediante punción lumbar se obtuvieron muestras de LCR. Posteriormente, las muestras se analizaron con inmunoensayos para la detección de las proteínas. Se descartó la presencia de otra infección con un panel de reacción en cadena de la polimerasa (FilmArray® Panel Meningitis-Encefalitis).¹¹ La sensibilidad y especificidad notificadas de la prueba de Western blot para la proteína 14-3-3 en la ECJe son de 85-97 % y 84-97 %, respectivamente.¹² Debido al nivel socioeconómico de los pacientes, estas pruebas no fueron asequibles para la mayoría.

Adicionalmente, se utilizó una herramienta de apoyo en algunos pacientes para su correcta clasificación: PET-CT con 10-15 mCi de radiotrazador flúor-18 fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG), administrados en vena periférica, con adquisición de imagen 60 minutos después en un dispositivo híbrido Siemens™ Biograph 64 mCT.¹³ Las imágenes fueron reconstruidas mediante el método iterativo ultraHD PET (Siemens™), visualizadas en una estación de trabajo multimodal de grado médico equipada con el programa SYNGO (Siemens™) y analizadas cualitativamente por dos expertos en neurociencia nuclear.¹³

Desafortunadamente, no se dispuso de autopsia cerebral, biopsia ni estudios genéticos. El comité de ética local aprobó el protocolo del estudio. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los familiares o tutores legales según lo dictaminado por el comité de ética.

Resultados

Se revisaron 100 expedientes de pacientes con diagnóstico de demencia rápidamente progresiva; 24 pacientes cumplieron con los criterios de ECJe y 75 % fue del sexo femenino; la edad media fue de 59.29 ± 11.67 años (rango de 28 a 82) y la duración media de la enfermedad desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario, de 7.41 ± 6.54 meses. El nivel educativo se reportó como ninguno en 4.2 %, básico (leer y escribir) en 20.8 %, primaria en 16.7 %, secundaria en 29.2 %, con título profesional en 25 % y con posgrado en 4.2 %. En cuanto al estado civil, 29.2 % era soltero, 45.8 % casado, 12.5 % divorciado, 4.2 % se encontraba en unión libre y 8.3 % era viudo. En cuanto a las comorbilidades,

16.7 % presentó diabetes mellitus, 29.2 % hipertensión arterial y 20.8 % tabaquismo. Los datos clínicos y las pruebas diagnósticas se describen en la Tabla 1.

Veintidós pacientes presentaron uno o más de los considerados síntomas iniciales. Los cambios conductuales constituyeron la manifestación clínica más común (41.7 %), seguidos por las manifestaciones constitucionales (25 %) y cognitivas (12.5 %). Los síntomas que se presentaron con mayor frecuencia de forma simultánea fueron las alteraciones conductuales y las visuales.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes fueron heterogéneas. En cuanto a las cognitivas, la pérdida de memoria fue la más frecuente (60 %). Respecto al síndrome cerebeloso, la alteración de la marcha fue la más común (63.6 %), seguida de la ataxia de las extremidades (27 %). Los manifestaciones constitucionales más frecuentes fueron cefalea en tres pacientes y vértigo o mareo en dos. Los trastornos del sueño y los síntomas conductuales, que incluían agitación/irritabilidad, estuvieron presentes en 12 pacientes. Las manifestaciones sensoriales se presentaron como parestesias en 90 % de los pacientes y las alucinaciones constituyeron la principal manifestación visual (n = 4, 12.5 %). En la Tabla 2 se desglosa la prevalencia de todos los síntomas.

Se realizó electroencefalograma a la totalidad de los pacientes: los complejos de ondas delta representaron el hallazgo más prevalente (54.2 %). Otros hallazgos incluyeron ritmo de base theta y delta, disfunción general y ondas bifásicas-trifásicas; solo en un paciente se observó un patrón regular.

Se obtuvo resonancia magnética en 100 % de los pacientes. FLAIR, DWI y coeficiente de difusión aparente constituyeron las secuencias más utilizadas. El hallazgo más común fue hiperintensidad cortical en secuencias potenciadas en DWI y T2-FLAIR (83.3 %); el signo pulvinar fue evidente en 50 % de los pacientes (Figura 1). Se realizó PET en 70.8 % de los pacientes, con la cual se identificó hipometabolismo frontal en 37.5 % (Figura 2). La frecuencia y principales características de los estudios paraclínicos se detallan en la Tabla 3.

Se obtuvieron 10 muestras de LCR, de las cuales se observó positividad a la prueba de proteína tau total en siete, a la prueba de proteína 14-3-3 en cinco y a la prueba de proteína tau hiperfosforilada en tres. Además, un paciente notificó RT-QuIC positivo.

Posterior al egreso hospitalario, el seguimiento se llevó a cabo únicamente en cinco pacientes, en

Tabla 1. Características clínicas y estudios de gabinete de 24 pacientes con posible enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Caso	Sexo/ edad	Síntomas	Resonancia magnética	Electroencefalograma	¹⁸ F-FDG PET-CT	LCR
1	M/59	Demencia rápidamente progresiva, cambios de comportamiento, depresión, signos visuales, signos piramidales y extrapiramidales	Restricción cortical de predominio occipital y ganglios basales de predominio izquierdo en DWI	Disfunción generalizada y ondas bifásicas-trifásicas	Hipometabolismo generalizado	TauT 1423 pg/mL
2	F/52	Demencia rápidamente progresiva, cambios de comportamiento y psicosis	Hiperintensidad en núcleos de predominio izquierdo y restricción DWI en lóbulo frontal izquierdo	Disfunción generalizada y ondas bifásicas-trifásicas	Hipometabolismo generalizado	TauT y 14-3-3 positivas
3	F/64	Desorientación y cambios de comportamiento	Atrofia cortical y subcortical con hiperintensidades frontoparietales y restricción de la difusión en los núcleos izquierdos de la base	Ondas bifásicas-trifásicas	-	-
4	F/59	Cambios de comportamiento, depresión, alteraciones de la marcha, lenguaje y alucinaciones	Hiperintensidad cortical difusa en DWI en ambos hemisferios cerebrales, predominio insular y frontal, así como en núcleos de la base	Disfunción	Hipometabolismo grave frontotemporal bilateral y occipital derecho	-
5	F/63	Alteraciones de la marcha, lenguaje y alucinaciones	Atrofia general cortical	Disfunción generalizada y ondas bifásicas-trifásicas	-	-
6	F/64	Demencia rápidamente progresiva, cambios de comportamiento y alteraciones de la marcha	T2-FLAIR hiperintensidad en núcleos de la base	Normal	Hipometabolismo generalizado	-
7	F/49	Demencia rápidamente progresiva, cambios de comportamiento y alteraciones de la marcha	T2-FLAIR hiperintensidad cortical bilateral frontal y signo "del palo de hockey"	Disfunción generalizada y ondas bifásicas-trifásicas	Hipometabolismo generalizado, más evidente en hemisferio izquierdo	-
8	F/40	Cefalea, demencia rápidamente progresiva y alteraciones de la marcha	T2-FLAIR hiperintensidad cortical bilateral frontal y signo "del palo de hockey"	Disfunción generalizada	-	-
9	F/61	Cambios de comportamiento y crisis epilépticas	T2-FLAIR hiperintensidad cortical bilateral frontal y en núcleos de la base	Disfunción generalizada y ondas bifásicas-trifásicas	-	-
10	F/59	Demencia rápidamente progresiva y cambios de comportamiento	Atrofia cortical y subcortical simétrica de los lóbulos frontales	Disfunción generalizada	Hipometabolismo frontotemporal bilateral	TauT: 1749 pg/mL 14-3-3: 61905 pg/mL
11	F/54	Demencia rápidamente progresiva, cambios de comportamiento y mioclonías	Atrofia cortical y subcortical simétrica frontal y temporal bilateral, T2 hiperintensidad cortical bilateral frontal bilateral y signo "del palo de hockey"	Disfunción generalizada y ondas bifásicas-trifásicas	Hipometabolismo frontal bilateral	-
12	F/82	Alteración de la marcha, temblor y rigidez	Atrofia generalizada e hiperintensidad T2-FLAIR frontal bilateral cortical y signo "del palo de hockey"	Disfunción generalizada grave	Hipometabolismo frontal y cerebeloso bilateral	-

(Continúa)

Tabla 1. Características clínicas y estudios de gabinete de 24 pacientes con posible enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (continuación)

Caso	Sexo/ edad	Síntomas	Resonancia magnética	Electroencefalograma	¹⁸ F-FDG PET-CT	LCR
13	F/53	Alteraciones de la marcha, temblor y rigidez	Atrofia generalizada e hiperintensidad T2-FLAIR frontal bilateral cortical y signo "del palo de hockey"	Ondas bifásicas-trifásicas	-	TauT: 400 pg/ml RT-QuIC positiva
14	F/53	Demencia rápidamente progresiva, cambios de comportamiento y mioclonías	Atrofia generalizada con predominio frontal y temporal e hiperintensidad cortical T2-FLAIR generalizada	Disfunción generalizada y ondas bifásicas-trifásicas	Hipometabolismo generalizado	-
15	M/28	Cambios de comportamiento y mioclonías	Atrofia generalizada e hiperintensidad T2-FLAIR en núcleos de la base	Disfunción moderada generalizada	Hipometabolismo generalizado	-
16	F/60	Demencia rápidamente progresiva y alucinaciones	Atrofia generalizada	Disfunción generalizada y ondas bifásicas-trifásicas	Hipometabolismo generalizado	pTau: 1692 pg/mL
17	F/56	Dolor de cabeza, cambio de comportamiento y demencia rápidamente progresiva	Normal	Disfunción generalizada y ondas bifásicas-trifásicas	Hipometabolismo generalizado	pTau: 4008 pg/mL
18	M/68	Demencia rápidamente progresiva, cambios de comportamiento y crisis epilépticas	T2-FLAIR hiperintensidad en ganglios basales, lóbulos frontal, temporal y parietal	Disfunción generalizada y ondas bifásicas-trifásicas	Hipometabolismo parietal bilateral	-
19	M/53	Demencia rápidamente progresiva y síndrome constitucional	T2-FLAIR hiperintensidad en lóbulos temporal y parietal derecho	Disfunción generalizada y ondas bifásicas-trifásicas	Hipometabolismo generalizado	14-3-3: positiva
20	M/57	Demencia rápidamente progresiva y alucinaciones	T2-FLAIR hiperintensidad en lóbulos frontal, temporal, parietal, occipital y núcleos derechos de la base	Disfunción generalizada grave	Hipometabolismo generalizado con hipermetabolismo occipital	-
21	F/77	Demencia rápidamente progresiva y alteración de la marcha	T2-FLAIR hiperintensidad en corteza frontotemporal bilateral de predominio izquierdo y núcleos basales, signo "del palo de hockey"	Disfunción generalizada y ondas bifásicas-trifásicas	Hipometabolismo generalizado	-
22	M/66	Vértigo y demencia rápidamente progresiva	T2-FLAIR hiperintensidad en núcleos basales y ribete cortical frontal bilateral	Disfunción generalizada grave	-	TauT y 14-3-3 positivas
23	F/67	Dolor de cabeza y alucinaciones	Atrofia generalizada y del núcleo caudado, hiperintensidad T2-FLAIR en núcleos de la base, ribete cortical de predominio derecho y occipital bilateral	Ondas bifásicas-trifásicas	-	TauT 4052 pTau 53.35, 14.3.3: 2.9 pg/mL
24	F/79	Alteraciones de la marcha y demencia rápidamente progresiva	Ribete cortical con predominio occipital bilateral, frontales temporales y núcleos de la base derechos	Disfunción generalizada y ondas bifásicas-trifásicas	-	TauT positiva 14-3-3: 3.6 pg/mL

F: femenino; M: masculino; PET-CT: tomografía por emisión de positrones; ¹⁸F-FDG: F-18 fluorodesoxiglucosa; LCR: líquido cefalorraquídeo; TauT: proteína tau total; pTau: proteína tau hiperfosforilada; 14-3-3: proteína 14-3-3; RT-QuIC: *real-time quaking-induced conversion*.

Tabla 2. Frecuencia de las principales manifestaciones clínicas de 24 pacientes con posible enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Síntomas	n	%
Demencia progresiva	20	83.3
Psicosis	10	41.6
Síndrome cerebeloso	11	45.8
Manifestaciones motoras	3	12.5
Alteraciones visuales	6	25
Alteración del sueño, somnolencia y síntomas conductuales	12	50
Alteraciones del habla	10	41.6
Cefalea	3	12.5
Crisis epilépticas	15	62.5
Trastornos del movimiento	14	58.3
Temblor	14	58.3
Parkinsonismo	8	33.3
Corea	2	8.3
Mioclonías	11	45.8
Síndrome sensitivo	5	20.8

quienes la supervivencia media desde el inicio de los síntomas hasta el fallecimiento fue de 5.8 meses.

Discusión

La ECJ es una enfermedad neurodegenerativa progresiva y fatal causada por priones, que por su incidencia es considerada rara.^{2,14} Este estudio pretende describir las características clínicas y los resultados de las pruebas auxiliares de pacientes que cumplieron con criterios de probable ECJe en un periodo de seis años.

La edad media de los pacientes fue similar a la informada en el estudio de Mackenzie *et al.*,⁵ pero no coincidió con la indicada en el de Velásquez Pérez *et al.*,¹⁴ quienes registraron un rango de 23 a 75 años, con una media de 49 años. La incidencia global de la ECJe reporta un pico a los 65 años, consistente con nuestros hallazgos. En nuestra serie predominó el sexo femenino, en un estudio de vigilancia epidemiológica efectuado en Argentina se reportó una distribución equitativa, mientras que en Austria se no identificaron diferencias significativas entre los sexos.^{3,5}

Si bien los síntomas iniciales referidos en nuestro estudio y en el de Velásquez Pérez *et al.*¹⁴ fueron

Tabla 3. Principales hallazgos en resonancia magnética, electroencefalograma y tomografía por emisión de positrones en 24 pacientes con posible enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

	n	%
Imagen de resonancia magnética	24	100
Hiperintensidad cortical	20	83.3
Hiperintensidad frontal	16	66.7
Simétrica	9	37.5
Asimétrica	7	29.2
Hiperintensidad parietal	5	20.8
Simétrica	1	4.2
Asimétrica	4	16.7
Hiperintensidad temporal	5	20.8
Simétrica	1	4.2
Asimétrica	4	16.7
Hiperintensidad occipital	2	8.3
Simétrica	1	4.2
Asimétrica	1	4.2
Signo pulvinar	12	50
Signo "del palo de hockey"	5	20.8
Normal	1	4.2
Electroencefalograma	24	100
Ondas theta	9	37.5
Ondas delta	13	54.2
Ondas bifásicas-trifásicas	11	45.8
Anomalías generales de las ondas	5	20.8
Normal	1	4.2
Tomografía de emisión de positrones	17	70.8
Hipometabolismo frontal	9	37.5
Hipometabolismo parietal	6	25
Hipometabolismo temporal	6	25
Hipometabolismo occipital	1	4.2
Hipometabolismo núcleos de la base	6	25
Hipometabolismo generalizado	5	20.8

similares, difirieron en el tiempo transcurrido desde su inicio hasta la primera consulta: los pacientes reseñados por esos autores buscaron atención médica de uno a dos meses después del inicio de los síntomas; en cambio, el tiempo transcurrido en nuestros pacientes fue de 7.41 meses.

Las manifestaciones clínicas tempranas más frecuentes fueron conductuales, constitucionales, cerebelosas y cognitivas, las cuales coinciden con las descritas en la literatura y con los hallazgos de Gao Chen *et al.*¹⁵

La manifestaciones conductuales incluyen síntomas neuropsiquiátricos como apatía, depresión, irritabilidad, euforia, trastornos del sueño y psicosis; en nuestro estudio constituyeron 41.7 % de los síntomas iniciales. Los síntomas cognitivos son característicamente una de las manifestaciones iniciales más comunes de la enfermedad;^{15,16} no obstante, en esta serie solo representaron 12.5 %. Este hallazgo podría

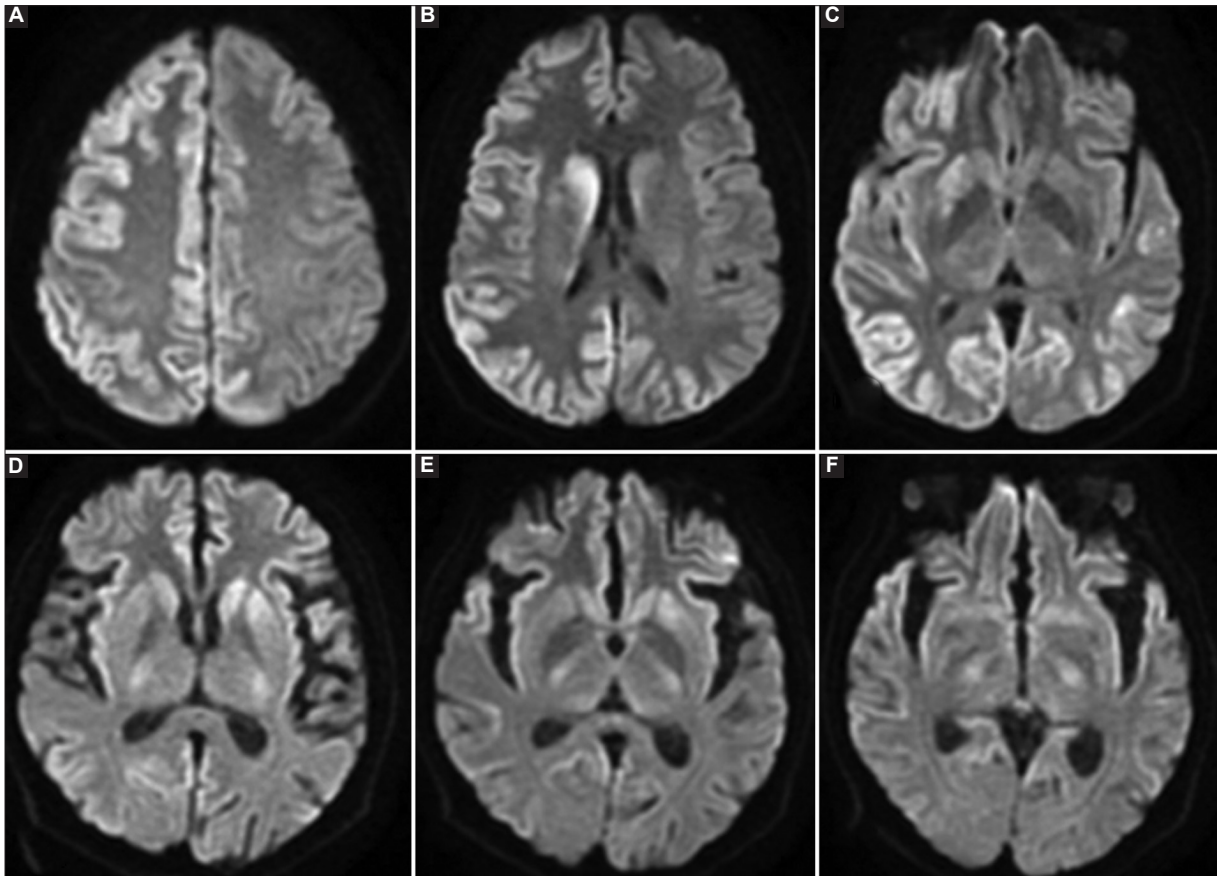


Figura 1. A-C: caso 7. Imágenes axiales ponderadas en difusión en las que se observa hiperintensidad de señal difusa en la corteza cerebral, predominantemente en el hemisferio derecho, así como en el cuerpo estriado derecho. D-F: caso 11. Imágenes axiales ponderadas en difusión en las cuales puede apreciarse hiperintensidad de señal difusa en la corteza cerebral bilateral, cuerpos estriados y, en menor grado, en tálamo.

estar relacionado con la menor preparación escolar de nuestra población. Estos síntomas cognitivos incluyeron disfunción de la función cortical superior, alteraciones de la memoria y del habla, deterioro del juicio, apraxia y afasia.^{1,9,17}

En cuanto a los síntomas motores, más de 74 % de los pacientes suele presentar mioclonías en algún momento de la enfermedad, pero no necesariamente como síntoma inicial.¹⁸ Ningún paciente manifestó síntomas motores al momento del diagnóstico, pero algunos los desarrollaron posteriormente. En cuanto a las alteraciones cerebelosas, en la literatura se describe que pueden presentarse como síntomas iniciales hasta en 40 % de los pacientes;¹² en nuestro estudio, cuatro pacientes (16.7 %) presentaron síntomas cerebelosos tempranos.

Los complejos de ondas en rango delta fue el hallazgo más común en el electroencefalograma; en la literatura especializada se informa que los complejos de ondas agudas periódicas consisten en ondas agudas simples (incluidas ondas bifásicas y trifásicas)

o complejos de picos mixtos. Las polipuntas y las ondas más lentas con una duración típica constituyen las alteraciones características en el electroencefalograma de pacientes con ECJ.¹⁹

Los hallazgos de la resonancia magnética se asemejan a los universalmente descritos, destacando las hiperintensidades corticales, más evidentes en las secuencias potenciadas por DWI en las regiones frontal y occipital; así como los signos de afectación de estructuras profundas como el tálamo, núcleo caudado y giro cingulado. Si bien en la PET-CT es frecuente el hipometabolismo frontal, nuestros resultados fueron notablemente heterogéneos: en todos los pacientes se observó afectación en el cerebelo y en los lóbulos cerebrales, en algunos casos de forma bilateral y en otros con inicio marcadamente unilateral, como se describe en la Figura 2, lo cual no es infrecuente.²⁰⁻²² Los pacientes de nuestra serie también presentaron afectación del cuerpo estriado.

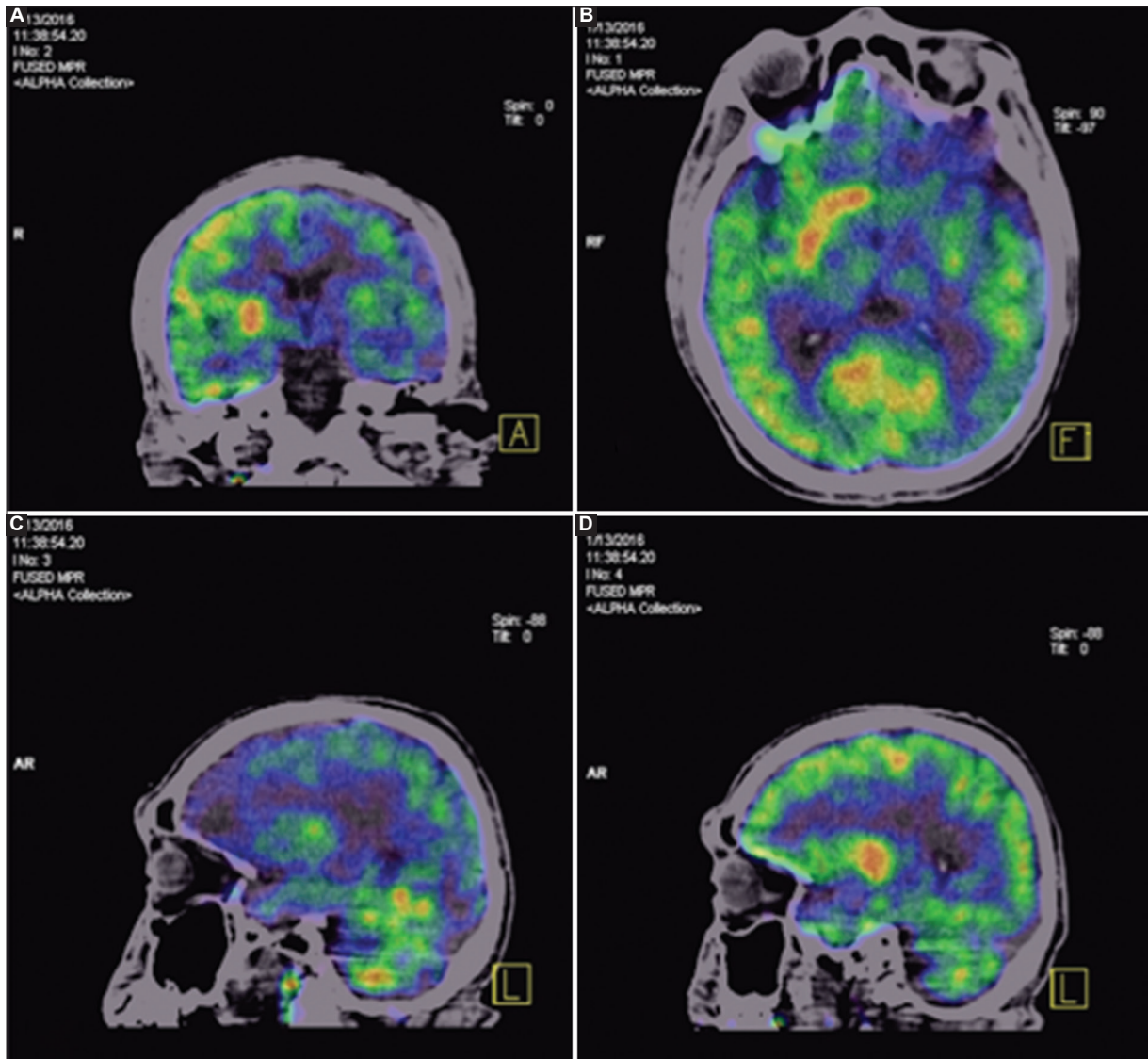


Figura 2. A-D: se obtuvo PET-CT con ^{18}F -FDG en un paciente con hipometabolismo generalizado de patrón asimétrico en la corteza cerebral: en el hemisferio izquierdo se aprecia disminución en la captación del radiotrazador en el cuerpo estriado, con amputación del putamen y núcleo caudado ipsilateral. La captación del radiotrazador en el lado derecho es normal.

Dado que para la ECJ no existe tratamiento curativo ni medidas preventivas, se debe considerar el manejo sintomático de las posibles manifestaciones clínicas;¹⁸ además, en la actualidad solo se dispone de pruebas invasivas para confirmar la ECJ.

La primera limitación de este estudio estribó en que ninguno de los pacientes tenía confirmación patológica con biopsia cerebral, el estándar de oro para el diagnóstico. En segundo lugar, no todos los pacientes contaban con identificación de proteínas, si bien la positividad a la prueba de la proteína 14-3-3 en el LCR y el electroencefalograma estándar fueron marcadores esenciales de probable ECJ. Otra limitación

en nuestro país es el acceso médico restringido a las pruebas para confirmar la enfermedad y los costos de estas. Por lo tanto, debería promoverse la realización de autopsias a las personas que fallecen con criterios clínicos de ECJ.

ECJe es una enfermedad priónica que causa demencia rápidamente progresiva. En consonancia con los estudios de cohortes de ECJe ya publicados, concluimos que existe heterogeneidad clínica significativa respecto a los síntomas iniciales. Los hallazgos en los exámenes de laboratorio, el electroencefalograma, la resonancia magnética y la PET-CT fueron

consistentes con los informados en la literatura mundial.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiación para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que siguieron los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores obtuvieron la aprobación del comité de ética para el análisis y publicación de los datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Bibliografía

1. Iwasaki, Y. The Braak hypothesis in prion disease with a focus on Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology*. 2020;40:436-449.
2. Uttley, L, Carroll C, Wong R, Hilton D, Stevenson M. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:e2-e10.
3. 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.
4. Mackenzie G, Will R. Creutzfeldt-Jakob disease: recent developments. *F1000Res*. 2017;6:2053.
5. Stehmann C, Sarros S, Senesi M, Lewis V, Simpson M, McLean C, et al. Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Australia: update to December 2017. *Commun Dis Intell* (2018). 2019;43.
6. Velásquez-Pérez L, Rembao-Bojórquez D, Guevara J, Guadarrama-Torres R, Trejo-Contreras A. Creutzfeldt-Jakob disease in Mexico. *Neuropathology*. 2007;27:419-428.
7. Cardoso-Fragoso D, da Mota-Gonçalves-Filho A, Tores-Pacheco F, Roldi-Barros B, Aguiar-Littig I, Nunes R, et al. Imaging of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging patterns and their differential diagnosis. *Radiographics*. 2017;37:234-257.
8. Vitali P, Maccagnano E, Caverzasi E, Henry R, Haman A, Torres-Chae C, et al. Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. *Neurology*. 2011;76:1711-1719.
9. Gaudino S, Gangemi E, Colantonio R, Botto A, Ruberto E, Calandrelli R, et al. Neuroradiology of human prion diseases, diagnosis and differential diagnosis. *Radiol Med*. 2017;122:369-385.
10. Knight R. Brain MRI studies in prion disease. *Nat Rev Neurol*. 2010;6:10-11.
11. Briones-Torres CA, Echeverría-Vargas JA, García-Ramos GS, Noffal-Nuño V, Pérez- Jáuregi J. Estudio de las proteínas 14-3-3 y Tau como biomarcadores en pacientes con enfermedades neurodegenerativas de origen no determinado. Experiencia en el laboratorio de Patología Clínica de Médica Sur. *Med Sur*. 2014;21:116-119.
12. Van Everbroeck B, Boons J, Cras P. Cerebrospinal fluid biomarkers in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 2006;107:355-360.
13. Renard D, Castelnovo G, Collombier L, Thouvenot E, Boudousq V. FDG-PET in Creutzfeldt-Jakob disease: analysis of clinical-PET correlation. *Prion*. 2017;11:440-453.
14. Puoti G, Bizzi A, Forloni G, Safar J, Tagliavini F, Gambetti P. Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis. *Lancet Neurol*. 2012;11:618-628.
15. Geo C, Shi Q, Tian C, Chen C, Han J, Zhou W, et al. The epidemiological, clinical, and laboratory features of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients in China: surveillance data from 2006 to 2010. *PLoS One*. 2011;6:e24231.
16. Krasnianski A, Kaune J, Jung K, Kretzschmar H, Zerr I. First symptom and initial diagnosis in sporadic CJD patients in Germany. *J Neurol*. 2014;261:1811-1817.
17. Knight R. Creutzfeldt-Jakob disease: a rare cause of dementia in elderly persons. *Clin Infect Dis*. 2006;1;43:340-346.
18. Villemeur T. Creutzfeldt-Jakob disease. En: *Handbook of clinical neurology*. 2013.
19. Wieser H, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol*. 2006;117:935-951.
20. Xing X, Zhang J, Zhu F, Ma L, Yin D, Jia W, et al. Comparison of diffusion-weighted MRI with 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/CT and electroencephalography in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Clin Neurosci*. 2012;19:1354-1357.
21. Urwin P, Mackenzie J, Llewelyn C, Will R, Hewitt P. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: updated results of the UK Transfusion Medicine Epidemiology Review Study. *Vox Sang*. 2016;110:310-316.
22. Renard D, Castelnovo G, Collombier L, Thouvenot E, Boudousq V. FDG-PET in Creutzfeldt-Jakob disease: analysis of clinical-PET correlation. *Prion*. 2017;11:440-453.