

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádico: síntomas neuropsiquiátricos seguidos de daño cognitivo progresivo: reporte de caso.

Sporadic creutzfeldt-jakob disease: neuropsychiatric symptoms followed by a progressive cognitive decline: a case report.

Olga Lucía Rincón ¹, Alejandro Vélez ², Luz Mey King Chio ³, Dora Lilia Hernández ³, Rodrigo Isaza ³, Basilio Vagner ³, Omar Buriticá ³, Andrés Reinaldo Castaño ³, Sergio Jaramillo ⁴, Beatriz Helena Aristizábal ¹

Resumen

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es la enfermedad por priones más común y es la única entre los desórdenes humanos que se puede presentar en forma familiar, esporádica y transmitida. La hipótesis prevalente, basada en numerosos estudios en ratones transgénicos, sugiere que la ECJ y otras enfermedades por priones se inician y propagan por conversión de una proteína priónica normal (PrP) en una isoforma conformacional anormal (PrPreS). Esta última se acumula en el cerebro y es una de las características bioquímicas importantes en ECJ. Se reporta el caso de una mujer de 37 años de edad, quien murió en un hospital de tercer nivel por ECJ esporádico comprobado por autopsia. Este caso muestra la importancia de un examen *post-mortem* para confirmar el diagnóstico. A la luz de la observación clínica, discutimos el caso, el cual debe ser considerado en pacientes que evolucionan a una demencia rápidamente progresiva.

Palabras clave: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, inmunoensayo, inmunohistoquímica, priones, Western blot, proteína14-3-3.

Abreviaturas: ECJ (Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob); PrP (proteína priónica); PrPreS (Isoforma patogénica resistente a la proteasa); líquido cefalorraquídeo (LCR), electroencefalograma (EEG).

Abstract

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is the most common human prion disease and is unique among all known human disorders in being comprised of familial, sporadic, and transmitted forms. The prevailing hypothesis, based largely on studies in transgenic animals, suggests that CJD and other prion diseases are initiated and propagated by conversion of normal host-encoded prion protein (PrP) into a conformationally abnormal isoform (PrPreS). The latter has been shown to accumulate in the brain and is the biochemical hallmark of CJD. We report the case of a 37-year-old woman who died in third level hospital of sporadic CJD proven by autopsy. This case illustrates the great importance of a post mortem exam in such context. In light of this clinical observation, we discuss this rare diagnosis which should be considered in patients when confronted with a rapidly progressive dementia

¹ Laboratorio de Biología Molecular. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

² Servicio de Patología. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

³ Servicio de Neurología. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

⁴ Laboratorio Clínico y de Patología. Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Beatriz Helena Aristizábal, baristizabal@hptu.org.co

Fecha de Recibido: febrero 20 de 2008

Fecha de Aprobado: marzo 20 de 2008

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, immunoassay, immunohistochemistry prion protein, Western blot, 14-3-3 protein.

Abbreviations: Creutzfeldt-Jakob disease (CJD); prion protein (PrP); pathogenic protease-resistant isoform of prion protein (PrPreS); cerebro spinal fluid (CSF), electroencephalogram (EEG).

HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 37 años, admitida en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia, Sur América, quien relata dolor neuropático en el brazo derecho de 20 días de evolución, con cambios simultáneos en su estado de ánimo (depresión y ansiedad), alucinaciones visuales y pocos días después posición distónica de dicha extremidad, que progresó a otros segmentos del cuerpo, además corea generalizada, compromiso progresivo del lenguaje hasta el mutismo y demencia rápidamente progresiva. Los episodios convulsivos comenzaron dos meses más tarde, las crisis fueron focales motoras en el brazo derecho y generalizadas tónico-clónicas que no respondieron a valproato o benzodiazepinas, por lo cual fue necesario comenzar lamotrigina. La paciente rápidamente (3 meses después del inicio de la enfermedad) requirió alimentación por gastrostomía, se tornó cuadrapléjica y comatosa. Sobrevivió seis meses con la enfermedad.

No había historia familiar de ninguna alteración neurológica. Se realizaron estudios para enfermedades metabólicas (incluyendo enfermedad de Wilson y Porfiria), que fueron negativos. Se hicieron, además, estudios en búsqueda de síndromes paraneoplásicos, toxicidad por metales pesados (arsénico, talio, mercurio y plomo) o condiciones infecciosas (meningoencefalitis aguda y crónica, incluyendo pruebas moleculares para herpes virus y tuberculosis en líquido cefalorraquídeo -LCR-); todos los cuales fueron negativos.

El hallazgo más relevante en la resonancia magnética fue hiperintensidad del putamen y del núcleo caudado izquierdo en la secuencia de FLAIR, sin realce con el medio de contraste.

Dos Electroencefalogramas (EEG) mostraron cambios inespecíficos con pérdida de los ritmos de fondo, lentificación difusa con actividad delta

generalizada y ocasionales descargas focales paroxísticas de punta bifásica de predominio frontal izquierdo.

Ante la sospecha clínica de enfermedad por priones se llevó a cabo el estudio de la proteína 14-3-3 en LCR mientras la paciente continuaba con vida.

RESULTADOS

Inmunoensayo

Las pruebas del LCR para enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) basados en inmunoensayos de la proteína 14-3-3, se hicieron por parte del National Prion Disease Pathology Surveillance Center, en Cleveland, Ohio. Esta prueba mostró niveles elevados de proteína 14-3-3 comparados con controles normales. Para confirmar el diagnóstico de ECJ fue necesario realizar análisis de inmunohistoquímica y estudios anatomopatológicos.

Descripción macroscópica

El cerebro pesó 820 gramos. Se observaron cambios atróficos. La atrofia fue difusa pero más pronunciada en el lóbulo frontal y cerebelo. Los ventrículos laterales estaban marcadamente dilatados.

Descripción microscópica

Severa atrofia cerebral y de la corteza cerebelosa caracterizada por una importante pérdida de la población neuronal y cambios degenerativos.

Cortes múltiples mostraron degeneración esponjiforme y astrocitosis involucrando muchas de las estructuras de sustancia gris, hallazgos típicos de ECJ. La patología fue particularmente

severa en la neocorteza, estriato y corteza cerebelosa. La reactividad mostró un patrón difuso, puntiforme sin formación de placas.

Estudio inmunohistoquímico: Realizado por el National Prion Disease Pathology Surveillance Center, en Cleveland, Ohio. Los análisis de la autopsia usando el anticuerpo monoclonal 3F4, anticuerpo para la proteína prionica, revelaron los depósitos granulares observados en la enfermedad por priones. Estos hallazgos establecen el diagnóstico de la enfermedad por priones compatible con ECJ.

El análisis de Western blot de homogenizado del tejido cerebral fresco congelado mostró la presencia de proteína prionica anormal resistente a la proteasa (PrPsc) comúnmente identificada como PrP 27-30 confirmando el diagnóstico de ECJ.

La secuencia de genes de la proteína prionica basado en el reporte del Center of Human Genetics of University Hospital of Cleveland, confirma el diagnóstico de enfermedad por priones con características de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (sECJ) MV1. La secuencia del gen de PrP excluyó la presencia de una mutación patogénica en el gen PrP. La enfermedad de nuestra paciente no corresponde a una forma familiar y no tiene características de la nueva variante ECJ.

DISCUSIÓN

Las enfermedades por priones son un grupo de condiciones fatales del sistema nervioso central definidas por la acumulación de isoformas anormales (PrPsc) de la proteína prionica codificada por el hospedero (PrPc); Los cinco fenotipos humanos basados en criterios clínicos, patológicos, bioquímicos y genéticos incluyen: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), Síndrome de Gerstmann Straussler Scheinker (GSS), Insomnio fatal, Kuru, y la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (v ECJ) ¹.

Mientras que la gran mayoría de las enfermedades por priones son esporádicas o hereditarias, la transmisión de la enfermedad por exposición a material contaminado rara vez ocurre. La evidencia bioquímica e histopatológica

sugiere que la variante vECJ representa la transmisión de la encefalopatía espongiiforme bovina a los humanos ².

El fenotipo clínico de la ECJ esporádica es heterogéneo, en términos de signos y síntomas clínicos, así como el curso y la duración de la enfermedad ³. En esta paciente, la edad de presentación (37 años) concuerda con los reportes de la forma variante (vECJ), pero el rápido deterioro y la muerte en seis meses es más frecuente en la forma esporádica (sECJ). El promedio de la duración de la enfermedad en la forma variante vECJ es alrededor de 14 meses (rango 6 – 24 meses) comparado con cerca de 6 meses en la forma esporádica sECJ ⁴.

La forma variante ECJ tiene tendencia a presentarse, desde su inicio, con síntomas psiquiátricos y síntomas sensoriales como parestesias, mientras que alteraciones en la concentración y pérdida de memoria se observan en fases más avanzadas de la enfermedad. Los signos neurológicos tardíos incluyen hiperreflexia, mioclonus, corea, distonía e incontinencia ⁵; todos estos signos fueron encontrados en esta paciente.

Las neuroimágenes por resonancia han emergido como una herramienta diagnóstica de gran ayuda; en la forma vECJ, los pacientes tienen un incremento en la señal en T2 y en densidad de protones del Pulvinar (llamado el signo del Pulvinar), este hallazgo es típicamente bilateral. En contraste, el incremento en la señal del estriado en T2 y densidad de protones vista en la mayoría de sujetos con sECJ ^{1, 13} son similares a los encontrados en nuestro reporte. Los hallazgos de las neuroimágenes por resonancia tienen alta sensibilidad y especificidad y podrían representar un método no invasivo que corrobora el diagnóstico de la enfermedad por priones en humanos ^{13, 14}.

El EEG demuestra ondas periódicas en 70% de los pacientes con sECJ, mientras que en la forma variante los pacientes muestran EEG normal al principio y se tornan anormales, pero sin tener un patrón específico con el progreso de la enfermedad ¹. En esta paciente no se encontraron descargas periódicas.

En resumen, la evolución de 6 meses con demencia rápidamente progresiva y algunas

características clínicas y de neuroimágenes que sugieren sECJ y otras características clínicas y EEG que sugieren la forma variante vECJ, ameritan un análisis complementario tanto de patología como de biología molecular.

La proteína 14-3-3 identificada en LCR es un marcador diagnóstico *pre-mortem* de la ECJ. Múltiples estudios han confirmado la detección de la proteína 14-3-3 en LCR por Western blot como biomarcador para sECJ con una sensibilidad y especificidad promedio de 92% ⁶.

La presencia de PrPs en el cerebro humano es específico para enfermedad de priones, de las cuales, la forma esporádica es la más común. Los procedimientos de Western blot son útiles en la inmunodetección de PrP ⁷. La prueba confirmatoria es el Western blot en tejido cerebral, dado que la débil intensidad de la reacción por inmunohistoquímica puede ser difícil de interpretar como específico de ECJ en ausencia de la prueba confirmatoria del Western blot ^{8,9}.

Los estudios ultraestructurales de la enfermedad por priones son confusos por la dificultad de discriminar entre los cambios *pre-mortem*, *post-mortem* y las vacuolas específicas de ECJ. Más aún, la patogénesis de los cambios vacuolares en ECJ son desconocidos. En el presente caso, las vacuolas estaban unidas a la membrana, frecuentemente con numerosas estructuras similares a vacuolas, con gran semejanza a la enfermedad por priones descrita en animales ¹⁰.

En conclusión, este reporte de caso ilustra la sensibilidad, especificidad, aplicabilidad e interpretación de los análisis de Western blot en el diagnóstico de ECJ. Esto señala la importancia de considerar la enfermedad de ECJ como parte del diagnóstico diferencial en cualquier paciente que tenga un deterioro neurológico, de ahí que se deberían conservar muestras de tejido fresco para futuros estudios confirmatorios. Si el tejido fresco o congelado no está disponible, la inmunohistoquímica o microscopía electrónica podrían ser adiciones al estudio histológico. Dada la posible emergencia de nuevas transmisiones de ECJ, la caracterización completa de los pacientes debería tener mayor importancia ^{3, 5,11, 12}.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la División Financiera y Médica del Hospital Pablo Tobón Uribe por su soporte en el caso.

A los Doctores Edgar A. Parra Saad, Médico Patólogo y Gabriel Toro, Médico Patólogo del Instituto Nacional de Salud (INS) en Colombia y al Doctor Pierluigi G. del National Institute of Prion Disease, Cleveland por el apoyo científico del caso.

Conflicto de intereses

Los autores manifestamos expresamente que durante la realización del presente trabajo no existió conflicto de interés alguno que pudiera haber afectado los resultados obtenidos.

Financiación

Este estudio fue cofinanciado con recursos del Hospital Pablo Tobón Uribe.

REFERENCIAS

1. Castellani RJ. Variant Creutzfeldt-Jakob Disease an overview. *Pathology Case Reviews* 2004; 9:16-19.
2. Colchester ACF, Colchester NTH. The origin of bovine spongiform encephalopathy: the human prion disease hypothesis. *Lancet* 2005; 366: 856-861.
3. Goldman JS, Miller BL, Safar JG, Tourreil S, Martindale JL, Prusiner SB, Geschwind MD. When sporadic disease is not sporadic. The potential for Genetic Etiology. *Arch Neurol* 2004; 61: 213 -216.
4. Glatzel M, Stoeck K, Seeger H, Luhrs T, Aguzzi A. Human prion diseases: molecular and Clinical aspects. *Arch Neurol* 2005;62:545 -552
5. Collinge J. Molecular neurology of prion disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:906 -919.
6. Satoh J, Onoue H, Arima K, Yamamura T. The 14-3-3 protein forms a molecular complex with heat shock protein Hsp60 and cellular prion protein. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005; 64(10):858-68.
7. Kovacs GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, van Duijn C, et al. Genetic prion disease: the EUROECJ experience. *Hum Genet* 2005;118(2):166-74.

8. Brown P. Blood infectivity, processing and screening tests in transmissible spongiform encephalopathy. *Vox Sang* 2005;89(2):63-70.
9. Bastian FO, McDermott ME, Perry AS, Carver LA, Dash S, Garry RF. Safe method for isolation of prion protein and diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Virol Methods* 2005;130(1-2):133-9.
10. Zanusso G, Ferrari S, Conte S, Mellina V, Sacchi V, Rizzuto N, Monaco S. A 49- year-old man with neuropsychiatric symptoms followed by progressive cognitive decline. *Brain Pathology* 2006 ; 237-238.
11. Kawauchi Y, Kamitani T, Saburo Kitamoto YT and Kishida H. Autopsy case of Creutzfeldt–Jakob disease with Met/Val heterozygosity at codon 129 and type protease-resistant prion protein presenting some florid-type plaques and many Kuru plaques in the cerebellum. *Neuropathology* 2006; 26, 313–317.
12. Morgado-Linares RY, Ruiz-Pena JL, Paramo MD, Diaz-Delgado M, Izquierdo G. Clinical features of familial Creutzfeldt-Jakob disease and the E200K mutation in Spain. *Rev Neurol* 2007 Feb 1-15;44(3):150-3
13. Rodriguez-Uranga JJ, Gil-Neciga E, Pinero P, Serrano-Pozo A. Diffusion-weighted magnetic resonance sequences in the early diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Rev Neurol* 2005 Sep 16-30;41(6):378.
14. Moreno-Izco F, Martinez-Gil A. Creutzfeldt-Jakob disease: alterations in an isolated cortical signal in diffusion magnetic resonance imaging *Rev Neurol* 2005 Jan 1-15;40(1):38-42