


 REPORTE DE CASO

Demencia rápidamente progresiva y mioclonias: enfermedad de Creutzfeldt - Jakob forma esporádica. Reporte de caso.

Rapidly progressive dementia and myoclonus: Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease

Título Corto: Demencia Rápidamente Progresiva. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

1-Dr. Luis Guillermo Rosales Bravo

Neurólogo. Servicio de Neurología Hospital México. Profesor de Neurología. Escuela de Medicina. Universidad de Costa Rica.
Teléfono: 242-68-89. Correo electrónico: rosalesneurologia@racsa.co.cr Apartado Postal: 388-5000

2-Dr. Fernando Alvarado Acosta.

Jefe Servicio de Anatomía Patológica. Hospital México. Profesor de Patología. Escuela de Medicina Universidad de Costa Rica
Teléfono: 257-62-82 extensión 2442. Correo Electrónico: falvaradohm@yahoo.com

3-Dr. Juan Antonio Valverde Espinoza

Residente de Neurología. Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia.
Sistema de Estudios de Postgrado (SEP). Escuela de Medicina. Universidad de Costa Rica.
Teléfono: 3952730 Correo electrónico: antvales@yahoo.com

4-Dra. Eva Moreno Medina.

Especialista en Anatomía Patológica. Servicio de Patología. Hospital México
Profesora de Patología. Escuela de Medicina. Universidad de Costa Rica.
Teléfono: 242-65-09 Correo electrónico: emorenohm@yahoo.com

Fecha Recibido: 26-02-07
Fecha Aprobado: 13-03-07

ABSTRACT:

Prion diseases belong to neurodegenerative disorders of the central nervous system. These subgroup of entities can affect both humans and animal species. In humans the most common form is the sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) but there are other forms as for example Familiar, Iatrogenic and the New Variant, the last one related to the bovine spongiform encephalopathy. sCJD has been linked with abnormal synthesis –secondary to genetic mutations in the short arm of chromosome 20-of a normal host glycoprotein on neuronal cytoplasmic membrana called cellular prion protein (PrPc).

The aberrant form of these protein is known as prion protein scrapie (PrPsc) which gradually alters the neuronal citoarchitecture until develop neurodegeneration and celular dead. Clinical findings are rapidly progressive dementia and myoclonus, but others findings can be seen. The annual global prevalence is about 1:1000000 independly of genders and topography localization. The electroencephalographic pattern of periodic sharp waves complexes of biphasic or triphasic waves is very characteristic of these disease, nevertheless several others severe encephalopathies can shown these features. Neuropathological features are severe spongiform changes and astrocytosis in the brain and spinal cord without acute or chronic inflammatory changes. Eventually all these lesions in the neuron will cause severe brain atrophy, which is evident in neuroimage technic as for example brain Magnetic Resonance Image. In this article is explained the first writting case in our medical literatur of a sCJD case. The evolution of medical background is detailed, besides the most important clinical findings, the neurodiagnostic studies done, some features of sCJD, the prion molecular biology and finally the confirmatory neuropathological findings.

KEY WORDS: Dementia. Myoclonus. Prions. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease

RESUMEN

Las enfermedades transmitidas por priones forman parte de las afecciones neurodegenerativas que lesionan al sistema nervioso central. Este subgrupo de entidades puede afectar tanto a seres humanos como a especies animales. En los humanos la forma más común es la variante Esporádica de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (sCJD, por sus siglas en inglés), aunque también existen las formas Familiar ó Hereditaria, Iatrogénica y la Nueva Variante, esta última relacionada con la Encefalopatía Espongiforme Bovina. La sCJD se ha relacionado con la síntesis defectuosa debida a mutaciones genéticas en el cromosoma 20, de una proteína constituyente normal de la membrana citoplasmática neuronal conocida como la Proteína Priónica Celular (PrPc). La forma anormal de esta proteína se conoce como Proteína Priónica Scrapie (PrPsc) la cual gradualmente va alterando la citoarquitectura neuronal llevando a la neurodegeneración y muerte neuronal. Desde el punto de vista clínico se caracteriza por la instauración de demencia rápidamente progresiva y mioclonías, entre otros hallazgos importantes. Su prevalencia anual global es de aproximadamente 1:1000000 independientemente del género y localización topográfica. El patrón electroencefalográfico con la presencia de complejos periódicos de ondas bifásicas ó trifásicas periódicas generalizadas es muy característico de esta enfermedad aunque otras afecciones del sistema nervioso central pueden dar un patrón similar. Desde el punto de vista neuropatológico se observa la presencia de vacuolización espongiforme y la proliferación de astrocitos (astrogliosis) en el encéfalo y la médula espinal sin que existan cambios inflamatorios agudos o crónicos. Eventualmente estas alteraciones a nivel celular producirá una marcada atrofia cerebral la cual se hace evidente en los estudios de neuroimágenes como en la Resonancia Magnética Cerebral. En esta publicación se expone el primer caso reportado en la literatura médica nacional de sCJD. Se explican los antecedentes médicos en una forma evolutiva, las manifestaciones clínicas más relevantes, los principales estudios neurodiagnósticos practicados, la biología molecular de los priones, algunas características principales del sCJD y los hallazgos neuropatológicos confirmatorios de esta entidad.

PALABRAS CLAVES: Demencia-Mioclonías- Priones-Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob Forma Esporádica.

ABREVIATURAS: sCDJ: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob Forma Esporádica

Material y método

Antecedentes

Reportamos el caso de una paciente femenina de 45 años, costarricense, Oficial de Tránsito, diestra, madre de 2 hijos y soltera. Tenía el hábito de fumar desde los 17 años, llegó a fumar hasta 2 paquetes diarios. Etilismo ocasional. Como antecedente epidemiológico importante se sabe que durante su infancia y adolescencia tenía el hábito de comer carne cruda (hígado de pollo, sesos de vaca). No hay información exacta si antes de su última hospitalización también lo hacía. No había historia de viajes fuera del territorio nacional en años recientes.

En nuestro hospital sólo tiene un control médico durante el año 2001 cuando fue valorada en la consulta externa de Reumatología por una Monoartritis de rodilla izquierda, en esa oportunidad se descartó enfermedad reumatológica. No tiene más antecedentes personales o familiares de importancia.

Evolución preingreso al hospital

Octubre 2005:

Estaba incapacitada para laborar por "estrés y depresión" (cambios conductuales) según refirieron familiares cercanos. Inició con sensación persistente de vértigo (afección vestibular) y al hablar lo hacía con un tono muy alto, daba la impresión como si no escuchara bien. Constantemente refería que las paredes de su casa cambiaban de color todos los días (alucinaciones visuales). Dejó de conducir su vehículo.

Diciembre 2005:

En la Noche de Navidad sus familiares notaron que la marcha era muy inestable (ataxia-afección cerebelosa), tenía que apoyarse en las paredes para caminar. Su mirada era saltona con apertura palpebral amplia. Al caminar extendía miembro superior derecho, cerraba el puño (postura distónica-afección extrapiramidal). Mucha incoordinación de los miembros superiores (todo se le caía de las manos). A finales de este mes tuvo la primera crisis convulsiva tónico-clónica generalizada, pero no consultó por tal motivo.

Enero 2006:

No podía caminar por sí sola, el habla era incomprensible. Sus familiares la llevan a un Centro Médico Privado donde se le recomienda hospitalizarla para completar estudios, pero no lo hacen. Al llegar a su casa esa tarde, presenta otra crisis convulsiva tónico-clónica generalizada (afección neocortical) por lo que esta vez es llevada al Hospital

San Vicente de Paúl en Heredia donde al parecer se le realizó una punción lumbar y una tomografía axial computarizada las cuales fueron normales. De este Centro Médico es trasladada al Hospital Nacional Psiquiátrico donde estuvo hospitalizada en la Unidad de Cuidados Intensivos por espacio de 2 semanas. Para ese entonces no hablaba, al parecer podía comprender lo que se le decía, hacía sonidos guturales.

Evolución intrahospitalaria

Enero 2006

Es trasladada al Hospital México con una referencia de Medicina Interna del Hospital Nacional Psiquiátrico en la cual se anotaba: "...3 meses con vértigo, movimientos involuntarios en extremidades superiores exagerados y amplios, alucinaciones visuales...presentó infección del tracto urinario que se trató con ciprofloxacina vía oral y una bronconeumonía la cual se trató con cefotaxime y gentamicina, ambas resolvieron...valoración por Neurólogo el cual sugiere descartar una encefalitis versus un trastorno neurodegenerativo....." Los exploradores en Emergencias Médicas anotan que la paciente tenía apertura ocular espontánea, respondía al llamado, realizaba posturas anormales, respondía al estímulo doloroso presentado extensión anormal de extremidades inferiores. Para realizarle una punción lumbar le administraron midazolam intravenoso. El líquido obtenido fue claro con una presión de apertura de 10 cm H₂O y una presión de cierre de 8 cm de H₂O. La glicemia concomitante fue de 100 mg/dl. El análisis detallado del líquido cefalorraquídeo se muestra en la figura 1.

Durante su estancia hospitalaria presentó varias crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas las cuales cesaban con la administración de diazepam intravenoso en el momento en que ocurrían. Varios Neurólogos clínicos durante sus visitas diarias describen la presencia de mioclonías persistentes las cuales disminuyen o desaparecen durante el sueño, pero se reproducen o exacerban con estímulos auditivos intensos (palmadas fuertes) y el tacto. Fueron utilizados varios fármacos antiepilépticos para tratar de controlarlas, tales como el ácido valproico y el clonazepam pero no fue posible hacerlo por completo. Otros hallazgos importantes al examen neurológico fueron la presencia de posturas en hiperextensión de las cuatro extremidades con las manos empuñadas, posturas distónicas de ambos miembros superiores, afasia global, hiperreflexia difusa con signo de babinski bilateral. En conjunto se trataba de un cuadro clínico neurológico progresivo con compromiso del sistema motor piramidal, extrapiramidal, cerebeloso, afección cortical y

subcortical difusa con la presencia de demencia rápidamente progresiva y crisis convulsivas generalizadas donde predominaban las mioclonías sensibles a los estímulos externos.

Estudios Neurodiagnósticos

Dentro del abordaje diagnóstico se realizó un electroencefalograma en vigilia el cual llamativamente mostró un patrón de complejos periódicos de ondas bifásicas y trifásicas generalizadas las cuales ocurren aproximadamente cada segundo y sobre un ritmo de fondo de bajo voltaje (Figura 2). Este patrón electroencefalográfico aunque es frecuente observarlo en CJD, también se ha relacionado también con otras enfermedades neurológicas que afectan al encéfalo de forma difusa (encefalopatías) tales como la insuficiencia renal crónica, hepatopatías crónicas, estado postictal, sobredosificación con barbitúricos y en epilepsias mioclónicas como la Epilepsia de de Unterricht-Lundborg (1). Sin embargo cuando observamos este patrón y en el contexto clínico apropiado, lo más común es que se trate de una sCJD. Se sabe además que en otras variedades de CJD en particular la Nueva Variante y dependiendo del genotipo, es posible que estas alteraciones en el electroencefalograma no aparezcan.

Varias tomografías axiales computarizadas sin y con medio de contraste yodado no mostraron alteraciones importantes, talvez el único dato llamativo fue la presencia de una leve atrofia cortical y subcortical. La Resonancia Magnética cerebral con angiorresonancia y gadolinium mostró una marcada atrofia cortical y subcortical en particular en los lóbulos frontales y parietales (Figura 3). No se observaron zonas de infartos isquémicos cerebrales ni lesiones ocupativas de espacio. En la Nueva variante de CDJ se ha descrito el "Signo del Pulvinar" (2,3) el cual consiste en la presencia de una señal hiperintensa en la secuencia TW2 a nivel de la parte posterior de ambos tálamos (núcleos pulvinares) lo cual al parecer es muy característico de esta entidad, pero que en la sCJD rara vez ocurre.

Su estancia hospitalaria fue prolongada (53 días) y días previos a su deceso la paciente inició con fiebre persistente, dificultad respiratoria y respiración estertorosa. La radiografía de tórax mostró un proceso bronconeumónico bilateral extenso (Figura 4) el cual la llevó a que desarrollara un shock séptico y eventualmente falleciera.

ECJ: FORMA ESPORÁDICA

Existen varias enfermedades neurodegenerativas las cuales se han relacionado con la formación anormal de priones. Estas pueden afectar a los seres humanos como a algunos mamíferos. Ejemplos en los animales son el scrapie (afecta a las ovejas), la encefalopatía espongiiforme felina y la encefalopatía espongiiforme

bovina entre otras. En los seres humanos se han descrito 4 tipos principales: el Kurú, el Insomnio Familiar Fatal, la Enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker y la Enfermedad de Kreutzfeldt-Jakob. De esta última existen a su vez 4 subtipos principales: la nueva variante de ECJ, hereditaria, iatrogénica y la forma esporádica, siendo esta última la más común. En Inglaterra hubo una epidemia de ECJ en pacientes jóvenes durante la década de los noventa, la cual coincidió con un brote de encefalopatía espongiiforme bovina. Mediante estudios epidemiológicos se determinó que durante el procesamiento, en las carnicerías y destazaderos, de algunos bovinos infectados con priones (por haber ingerido a su vez concentrados de alimentos de restos de ovejas infectadas con la enfermedad de scaprie) al hacer cortes de encéfalos para producir concentrados alimenticios para animales, se determinó que con los mismos cuchillos y cierras con los que cortaban estos, cortaban otras partes de los bovinos para la venta de carne (muslos, ancas otros) infectándolos con priones y luego la población general los ingería. Por lo anterior no era necesario comer los sesos de las vacas para infectarse de la ECJ nueva variante, también se podía contaminar ingiriendo carnes rojas usuales. En el caso particular de la paciente a pesar de tener el hábito de comer carnes crudas y sesos de vaca en alguna etapa de su vida no hay antecedente epidemiológico de haber viajado a Europa o de haber ingerido derivados concentrados de animales en años recientes por lo que es poco probable se halla contaminado de esta forma. Existe una forma familiar la cual es muy infrecuente y es poco probable en el caso de la paciente pues no hay antecedentes de que algún familiar cercano haya tenido sintomatología similar a la paciente. Así pues con lo mencionado anteriormente lo más probable es que la paciente tuviera la forma esporádica de ECJ la cual ocurre con una prevalencia de 1 caso por cada millón de habitantes. Esta se ha relacionado con mutaciones puntuales en el cromosoma 20 el cual es el responsable de la producción anormal de los priones como se detallará más adelante. Gradualmente estas proteínas anormalmente plegadas van destruyendo el citoplasma neuronal y van alterando el citoarquitectura del axón alterando la homeostasis normal de las neuronas. Estas lesiones tienden a ocurrir difusamente en el encéfalo por lo que las manifestaciones clínicas son muy variadas y dependerán de las áreas del encéfalo afectadas tales como demencia rápidamente progresiva, crisis convulsivas (mioclonías- las cuales tienen las características de ser muy sensibles a los estímulos externos- y convulsiones tónico-clónicas generalizadas) síntomas y signos piramidales, extrapiramidales, cerebelosos, alucinaciones visuales y mutismo aquinético entre otras(4). La progresión es inexorable

con una expectativa de vida de 6 meses a 1 año. El caso en mención inició con trastornos conductuales y del estado anímico como depresión y posteriormente deterioro progresivo de la memoria, alucinaciones, incoordinación y eventualmente desarrolló crisis convulsivas.

En el contexto clínico apropiado, la realización de un electroencefalograma que muestre complejos periódicos de ondas bifásicas o trifásicas y la determinación en el líquido cefalorraquídeo de una proteína derivada de los astrocitos conocida como proteína 14-3-3 la sensibilidad de diagnosticar una ECJ es cerca del 94%. (5) En nuestro medio esta prueba diagnóstica aún no está disponible.

Priones: partículas proteináceas infecciosas

Respecto a la biología molecular de los priones, fue Griffith en 1967 el primero en proponer que el agente causal de la encefalopatía espongiforme transmisible era una proteína auto replicable, en lugar de un virus o una bacteria (6). Este enunciado fue corroborado en 1982 por Stanley Prusiner, al describir partículas infecciosas proteináceas, a las cuales llamó priones, como isoformas aberrantes de una proteína normal de los mamíferos, que estaban relacionadas etiológicamente con este grupo de enfermedades (7) Por estos estudios fue galardonado con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1997. Los priones son proteínas. Son los únicos patógenos hasta el momento que no contienen ácidos nucleicos. Como en otras enfermedades neurodegenerativas, en las enfermedades por priones existen formas de presentación genéticas y esporádicas, pero un aspecto diferente es que los priones pueden comportarse como agentes infecciosos independientemente de la presentación de base (8). A la fecha, la única proteína identificada en mamíferos que puede actuar como agente infeccioso es la proteína priónica celular (PrPC) (9). En el ser humano, es codificada por el gen PRNP localizado en el brazo corto del cromosoma 20 (10). La pregunta que surge es ¿Cómo puede una proteína constituyente normal funcionar como agente infeccioso convencional? Los estudios de investigación han revelado que la molécula completa de PrPC existe en al menos dos conformaciones físicas, sin necesidad de modificaciones químicas adicionales (Figura 6). Una isoforma normal, no patogénica, cuya conformación es predominantemente en hélice alfa, que es la PrPC propiamente dicha y es parte constitucional de la célula normal. Otra isoforma es patógena, cuya configuración es principalmente en hoja beta, característicamente asociada a las patologías espongiformes, denominada PrPSc (9). ("Sc" por el scrapie, una encefalopatía espongiforme propia de ganado bovino, conocida hace más de 200 años) (7).

La PrPC es una glicoproteína pequeña (209 aminoácidos) que normalmente se encuentra unida a la membrana celular por un ancla de glicosil-fosfatidilinositol (11). Esta glicoproteína posee un extremo N-terminal muy flexible o desordenado, un centro hidrofóbico y un extremo C-terminal ordenado o estable, que funciona como el centro de la estructura. (12,13). Se le ha visto función de ligadora de metales y puede ser importante en la respuesta de defensa contra el estrés oxidativo (14). Cuando se une al cobre, tiene función similar a la superóxido dismutasa, lo contrario ocurre cuando se une al manganeso(16).

Normalmente, la PrPC es inestable y tiende a originar configuraciones intermedias, entonces puede aparecer la PrPSc. Si esto sucede, la isoforma patológica funciona como una "semilla" que cataliza la transformación de las demás PrPC a lo largo del tiempo, perpetuando el proceso anormal (15). Se cree que este cambio conformacional se inicia en la membrana celular y se completa en los endosomas (16). Es posible que requiera de un agente facilitador que aún no se ha identificado, teóricamente denominado Proteína X o chaperonas (17,18). El sitio donde la PrPSc interactúa con la PrPC para originar el cambio se encuentra entre los aminoácidos 90 y 140 del extremo flexible de la molécula (el N-terminal); este proceso es altamente eficiente (9). Una vez formada la PrPSc cambian sus propiedades bioquímicas, característicamente se vuelve resistente al formaldehído, al alcohol al 70% y a los detergentes, los cuales normalmente destruyen ácido nucleico (por ejemplo en esterilización de virus y bacterias) (7). Además es característico de la isoforma patológica que sea resistente a las proteasas lo que ha permitido desarrollar algunas pruebas identificadoras in vitro de esta proteína (19, 20).

Se cree que la neurodegeneración es secundaria a la acumulación de niveles excesivos de PrPSc en el sistema nervioso, y debido a la estabilidad de esta molécula, se resiste a la degradación por mecanismos celulares. Además se sabe que la PrPSc puede adoptar varias conformaciones las cuales se expresan clínicamente con fenotipos diferentes de la enfermedad (21). En las formas hereditarias de la enfermedad, el cambio de conformación se produce por una mutación puntual o una inserción en el gen PRNP del cromosoma 20. Cambios en un aminoácido de esta proteína pueden variar drásticamente el fenotipo de presentación (expresarse como enfermedad de Creutzfeldt Jakob o como Insomnio Familiar Fatal, por ejemplo) (7). Sin embargo, no se comprende bien el mecanismo por el cual la PrPC se transforma espontáneamente en PrPSc en las formas esporádicas de la enfermedad, lo cual aún es desalentador tomando en cuenta que alrededor del 85% de las enfermedades por priones en humanos corresponde a la variante esporádica de la Enfermedad

de Creutzfeldt Jakob (9). En todo caso, se han propuesto dos posibilidades. La primera, es que exista una probabilidad cercana a 1 : 1 000 000 de que espontáneamente la PrPc se transforme en PrPSc por sus propiedades de coexistir en al menos dos isoformas y ser inestable (y esto explicaría la incidencia global anual, que se ha descrito igual a la probabilidad anterior). La otra es que la transformación se deba a una mutación adquirida del gen PRNP (9). Ante estas propuestas, surge la duda de si la sola presencia y acumulación de la isoforma patológica en el sistema nervioso sea suficiente para expresar la enfermedad, o si existen otros factores aún no conocidos (10).

Una vez que se ha formado la PrPSc, existen dos teorías acerca de cómo se perpetua el cambio nocivo. La primera establece que la isoforma patológica actúa como plantilla posttranscripcional para que la PrPc se transforme en PrPSc. La segunda y más aceptada, es que los agregados de PrPSc actúan como núcleos autocatalíticos de polimerización errónea, hasta que la acumulación de la proteína nociva a lo largo del tiempo lleva a las manifestaciones clínicas de la enfermedad (18).

Neuropatología

Utilizando el microscopio de luz lo usual es observar la degeneración espongiiforme (cambios espongiiformes y el status esponjoso), pérdida neuronal y gliosis astrocítica (Figura 5). Los cambios espongiiformes consisten en una tenue vacuolización de la neuropila. Estas vacuolas tienen un aspecto opaco y miden entre 2 y 20 μ m de diámetro. Estos cambios espongiiformes pueden ser focales y a menudo se observan en la neocorteza cortical, tálamo, núcleos basales y en la capa molecular del cerebelo (22). El hipocampo usualmente no se afecta por estos cambios. El status spongioso es la condición en la cual pequeñas vacuolas espongiiformes se agrupan formando grandes vacuolas acompañadas de una gran reacción astrocítica y una pronunciada pérdida neuronal. Además estos cambios espongiiformes pueden afectar también la sustancia blanca. No se observan células inflamatorias en estas lesiones. También se pueden observar las placas de Kurú las cuales consisten en depósitos extracelulares compactos de la Proteína Priónica, redondeados, eosinofílicos que se pueden teñir con hematoxilina-eosina y rojo Congo. Aunque muy características de la CJD las placas de Kurú están presentes solo en pocos casos de sCJD y pueden ser vistas con más facilidad utilizando técnicas de inmunohistoquímica mediante la utilización de anticuerpos específicos contra la Proteína Priónica (23).

Conclusión

Dentro de las causas de demencia se encuentra la variante esporádica de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, una entidad poco frecuente de demencia rápidamente progresiva, mioclonías, cambios conductuales, signos piramidales y extrapiramidales entre otras manifestaciones clínicas. Su curso es inexorable y fatal a corto plazo. Esta entidad es causada por la producción anormal en las neuronas de una partícula proteínica infecciosa conocida como prión, la cual gradualmente se acumula en diferentes partes del encéfalo alterando la citoarquitectura normal. Los hallazgos histopatológicos más llamativos son la degeneración espongiiforme y la astrogliosis. Lo anterior provoca que la actividad eléctrica cerebral se altere causando modificaciones en las ondas de registro del electroencefalograma, cuando estas están presentes son muy características de esta enfermedad (complejos periódicos de ondas trifásicas). Los estudios de neuroimágenes como la Resonancia Magnética Cerebral muestran atrofia cerebral marcada la cual no se correlaciona con la edad del paciente. El análisis del líquido cefalorraquídeo hasta donde nuestras técnicas nos lo permiten es normal. Se presenta el primer caso en la literatura médica nacional de esta clínica poco usual.

Figuras y Tablas

FIGURA 1. ANALISIS DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL HOSPITAL MEXICO LABORATORIO DE URGENCIAS			
NOMBRE : CASTILLO CHAVERRI, HERMELINDA EXPEDIENTE : 0105820118 MUESTRA No. : 1801785		EDAD : SEXO : M CAMA No. : DG : FECHA : 18/01/06 PAGINA : 1 DE 1	
ORIGEN : EMERGENCIAS SERVICIO : OBSERVACION TIPO MUESTRA : COMENTARIO : WES		* = FUERA DEL INTERVALO DE REFERENCIA FECHA Y HORA DE IMPRESIÓN : 18/01/06 06:46:04p.m.	
MOC: CODIGO: 433			
LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO			
ANALISIS	RESULTADO	UNIDADES	INTERVALO
ASPECTO (LCR)	TRANSPARENTE		
COLOR (LCR)	INCOLORO		
LEUCOCITOS (LCR)	0	mm ³	
SEGMENTADOS (LCR)	--	%	
LINFOCITOS (LCR)	--	%	
ERITROCITOS (LCR)	13	mm ³	
MICROORGANISMOS (LCR)	NO HAY		
TINTA CHINA (LCR)	NEGATIVO		
ANALISIS QUIMICOS			
ANALISIS	RESULTADO	UNIDADES	INTERVALO
GLUCOSA EN LCR	67.0	mg / dL	
MICROPROTEINAS EN LCR	34.0	mg / dL	

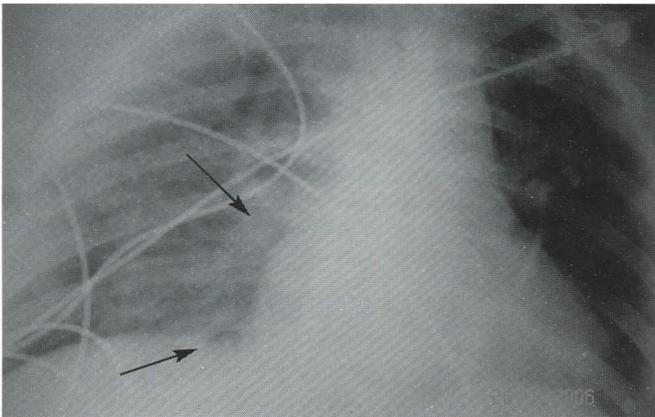
Análisis completo del Líquido Cefalorraquídeo (LCR) el cual es normal: aspecto transparente, sin leucocitos, con glucorraquia normal, concentración de microproteínas normales. (Tomado de: Expediente clínico)

FIGURA 2. ELECTROENCEFALOGRAMA



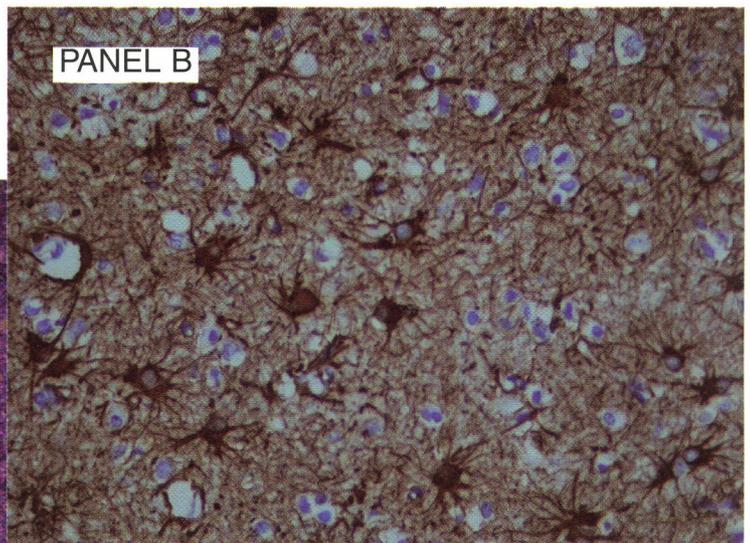
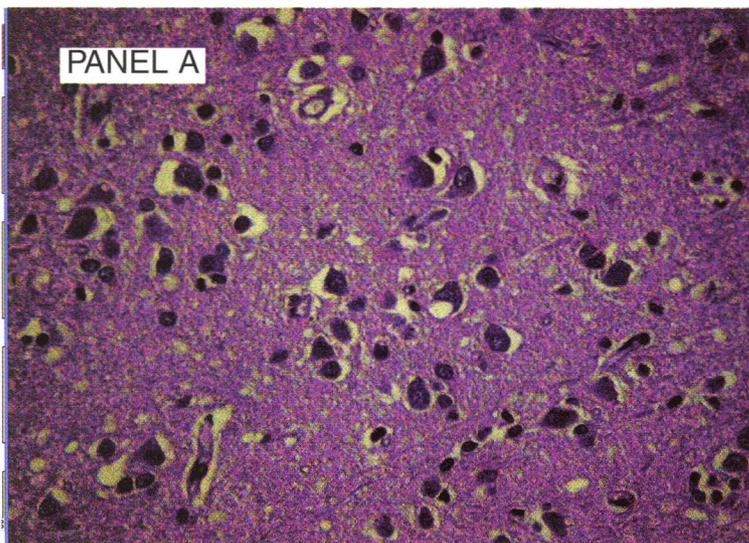
Figura 2. Electroencefalograma en vigilia realizado con un Equipo Digital Phoenix-Pegasus de 64 canales en el cual podemos observar la presencia de ondas bifásicas y trifásicas las cuales ocurren aproximadamente cada segundo en un patrón periódico (flechas), con una duración promedio entre 200-400 milisegundos. Estas ondas son generalizadas y están entremezcladas con un ritmo de fondo de bajo voltaje. (Laboratorio de Electroencefalografía. Servicio de Neurología. Hospital México.)

FIGURA 3. RADIOGRAFÍA DE TÓRAX



Radiografía de tórax en proyección antero-posterior en la cual se observa un infiltrado bronconeumónico paracardíaco sobre todo el campo pulmonar derecho (flechas). (Archivo personal Dr. L. Rosales. Servicio de Neurología. Hospital México.)

FIGURA 5. NEUROPATOLOGÍA



Panel A: Muestra la disminución en el número de neuronas y la vacuolización dentro del citoplasma neuronal (flechas) la cual da el aspecto esponjiforme del encéfalo (tinción H y E). Panel B: Tinción con inmunohistoquímica para evidenciar la proteína glial ácida fibrilar (PAGF) presente en los astrocitos, se observa gran proliferación de astrocitos (flechas) la cual reemplaza al parénquima cerebral normal (astroglia). (Cortesía del Dr. F. Alvarado A, Servicio de Anatomía Patológica. Hospital México)

FIGURA 4. RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL

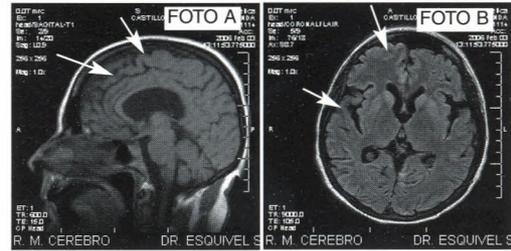
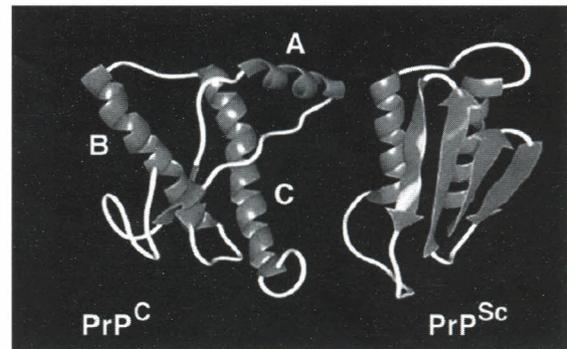


Foto A). Imagen en secuencia T1 sin contraste en la cual observamos la presencia de atrofia cerebral en particular sobre regiones fronto-parietales (flechas). Foto B). Imagen en secuencia FLAIR proyección axial donde se hace más evidente la atrofia cerebral (flechas). (Archivo personal Dr. L. Rosales. Servicio de Neurología. Hospital México)

FIGURA 6. LA PROTEÍNA PRIÓNICA



Modelos de las moléculas PrPc y PrPSc. Las hélices normales están señaladas como A, B y C. (Adaptado de DeArmond SJ, Bouzamondo E. Fundamentals of prion biology and diseases. Toxicology 2002; 181:13.)

Referencias bibliográficas

1. Steinhoff BJ MD, Racker S MD, Herrendorf G MD et al. Accuracy and Reliability of Periodic Sharp Wave Complexes in Creutzfeldt-Jakob Disease. *Archives of Neurology* 1996;53:162-66.
2. Zeidler M et al. The Pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 2000;355:1412-18.
3. Zeidler M MRPC, Collie DA FRCP, Macleod MA MRCP et al. FLAIR MRI in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2001;56: 282.
4. Rabinovici GD MD, Wang PN MD, Levin J MD et al. First symptom in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2006;66:286-287.
5. Zerr I MD, Pocchiari P MD, Collins S MD, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000;55:811-815.
6. Griffith JS. Self-replication and scrapie. *Nature* 1967; 215:1043-4.
7. Man-Sun Sy PhD, Pierluigi Gambetti MD, Boon-Seng Wong PhD. Human prion diseases. *Med Clin N Am* 2002; 86: 551-571.
8. Prusiner SB. Shattuck lecture—neurodegenerative diseases and prions. *N Engl J Med* 2001; 344:1516-26.
9. DeArmond S. MD PhD, Prusiner S. MD. Perspectives on prion biology, prion disease pathogenesis, and pharmacologic approaches to treatment. *Clin Lab Med* 2003;23:1-41
10. Basler K, Oesch B, Scott M, Westaway D, Walchli M, Groth DF, et al. Scrapie and cellular PrP isoforms are encoded by the same chromosomal gene. *Cell* 1986; 46: 417-28.
11. Hadlow WJ. Scrapie and kuru. *Lancet* 1959; 2:289-90.
12. Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Alpers M. Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966; 209:794-6.
13. Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC, Asher DM, et al. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* 1968;161:388-9.
14. Wong BS, Pan T, Liu T, Li R, Petersen RB, Jones IM, et al. Prion disease: a loss of antioxidant function? *Biochem Biophys Res Commun* 2000;275:249-52.
15. Prusiner SB. Prions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:13363-83.
16. Caughey B, Race RE, Ernst D, Buchmeier MJ, Chesebro B. Prion protein biosynthesis in scrapie-infected and -uninfected neuroblastoma cells. *J Virol* 1989; 63:175-81.
17. Kaneko K, Zulianello L, Scott M, Cooper CM, Wallace AC, James TL, et al. Evidence for protein X binding to a discontinuous epitope on the cellular prion protein during scrapie prion propagation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 10069-74.
18. Bossers A, Rigter A, de Vries R, Smits MA. In vitro conversion of normal prion protein into pathologic isoforms. *Clin Lab Med* 2003; 23: 227-247.
19. Parchi P, Zou W, Wang W, Brown P, Capellari S, Ghetti B, et al. Genetic influence on the structural variations of the abnormal prion protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:10168-72.
20. Wong BS, Green AJ, Li RL, Xie Z, Pan T, Liu T, et al. Absence of protease resistant prion protein in the cerebrospinal fluid of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Pathol* 2001; 194:9-14.
21. Telling GC, Parchi P, DeArmond SJ, et al. Evidence for the conformation of the pathologic isoform of the prion protein enciphering and propagating prion diversity. *Science* 1996;274;2:2079-82.
22. Ironside JW, Head MW, Bell JE, McArdle L, Will RG. Laboratory diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Histopathology* 2000;37:1-9.
23. Kretzschmar HA MD, Ironside WJ MRCPath et al. Diagnostic Criteria for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Arch Neurol.* 1996.53:913-920.