

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en el Hospital Santo Tomás de Ciudad de Panamá

Creutzfeldt-Jakob Disease in Santo Tomás Hospital at Panama City

Eduardo Cortés¹, Fernando Gracia², Iván Ávila³, Luis Varón⁴, Esther Chang⁵, Diógenes Arjona⁶

Resumen

Las enfermedades por priones son neurodegenerativas, progresivas y con períodos de incubación prolongados. Su patogenia se relaciona con la acumulación de la forma anormal de una proteína denominada prión. La incidencia reportada es de un caso por cada millón de habitantes por año.

En esta revisión se presenta una serie de casos de pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) en el Hospital Santo Tomás (HST), Panamá, en el período comprendido entre los años 1992 y 2012.

Durante el período señalado, se diagnosticaron 3 pacientes con ECJ, todos los casos fueron mujeres, con edades entre 40 y 65 años. Ninguna tenía antecedentes familiares de la enfermedad, ni historia de exposición iatrogénica de riesgo. Los hallazgos neurológicos más frecuentes fueron demencia progresiva, incoordinación motora y mioclonías. Únicamente en un caso se logró obtener el diagnóstico histopatológico, el cual demostró el estado esponjiforme a nivel cerebral, además de pérdida neuronal y gliosis no inflamatoria. Además, los hallazgos en electroencefalograma (EEG) demostraron actividad paroxística periódica, característica de ECJ. En Resonancia Magnética Nuclear (RMN) cerebral en dos pacientes, se encontró restricción de la difusión en núcleos de la base, tálamo y a nivel cortical, así como el signo pulvinar del tálamo en un caso. El estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR)

Abstract

Prion diseases are neurodegenerative, progressive and they have prolonged periods of incubation. Its pathogenesis is related to the accumulation of the abnormal form of a protein called prion. The reported statistic is about one case per million of inhabitants per year.

This is a review of cases with diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) in Santo Tomás Hospital (HST), at Panama City, between 1992 and 2012.

During this period of time, 3 patients were diagnosed with this disease. All of them were women between 40 and 65 years old. None of them had family background for CJD, neither history of suspicious iatrogenic exposition. The most common neurological findings were progressive dementia, involuntary movements and myoclonus. Only in one case, a histopathological diagnosis was obtained, in which a spongiform change in the brain was found, as well as neuronal loss and non-inflammatory gliosis. Electroencefalograms (EEG) showed a periodic paroxysmal activity, which is a characteristic of CJD. Brain magnetic resonance imaging (MRI) was performed in two patients, where it was described a restriction in diffusion of the basal ganglia, thalamus and cortex. Thalamic pulvinar sign, suggestive of CJD, was also found. The cerebrospinal fluid (CSF) revealed positive 14-3-3 protein and high tau protein.

Conclusion: In one medical center at Panama City, there were found three cases

1. Residente de tercer año de Medicina Interna. Hospital Santo Tomás.

2. Jefe del Servicio de Neurología. Hospital Santo Tomás.

3. Neurorradiólogo. Hospital Santo Tomás.

4. Residente de tercer año de Neurocirugía. Hospital Santo Tomás.

5. Funcionaria del Servicio de Medicina Interna. Hospital Santo Tomás.

6. Jefe del Servicio de Medicina Interna. Hospital Santo Tomás.
Correspondencia: corts_eduardo@yahoo.com

reveló la presencia de proteína 14-3-3 positiva y proteína tau elevada.

Conclusión: En un centro de la Ciudad de Panamá se documentaron tres casos de ECJ, en el período comprendido entre 1992 a 2012, lo cual podría indicar subdiagnóstico o subregistro de la enfermedad. Esto señala la necesidad de una mayor vigilancia epidemiológica, de forma activa y permanente. El impacto en la salud pública y sociofamiliar por la ECJ es significativo, a pesar de ser una enfermedad neurodegenerativa de baja prevalencia.

Palabras clave: Demencia, Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, encefalopatía espongiiforme, prión, signo pulvinar, vigilancia epidemiológica.

of CJD, in a 20 years period, since 1992 until 2012. This may indicate a possible under-reporting or underdiagnosis. Thus, it is necessary an increased, active and ongoing epidemiological surveillance. The impact of CJD in public and sociofamiliar health is meaningful, in spite of being a neurodegenerative disease of low prevalence.

Key words: Dementia Creutzfeldt-Jakob Disease, spongiform encephalopathy, prion, pulvinar sign, epidemiological surveillance.

Introducción

Las enfermedades por priones o encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET) son neurodegenerativas, progresivas y con períodos de incubación prolongados.^{1,2}

Existen tres presentaciones clínicas de enfermedades priónicas en humanos: la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) y el insomnio fatal familiar.^{3,4}

En 1920, Hans Gerhard Creutzfeldt describió el primer caso de ECJ. Luego, en 1921, Alfons Maria Jacob reportó cinco casos más.⁴

En 1982, Stanley Prusiner desarrolló la hipótesis priónica, acuñando el término prión (proteinaceous infectious agent). El agente responsable de las EET estaba compuesto en su totalidad por una proteína “priónica”. Años después descubrió el gen PRNP, que codifica dicha proteína tanto en células normales como infectadas.^{2,4,6}

En 1995, en Inglaterra, fueron descritos los dos primeros casos de una nueva variante

de la ECJ y actualmente existe una fuerte evidencia de su relación con el consumo de carne vacuna contaminada con encefalitis espongiiforme bovina.⁴

La ECJ puede presentarse en cuatro formas diferentes: esporádica (85%), familiar (10-15%), y las formas más raras, que son adquiridas: la iatrogénica y la nueva variante.^{2,4}

La edad promedio de inicio para la ECJ esporádica es de 60 años, con un rango comprendido entre los 45-75 años. En general, el 90% de los pacientes fallecen durante el primer año de la enfermedad. La incidencia es muy baja, aproximadamente hay un caso por millón de habitantes por año.^{2,4}

El agente transmisible es una versión anormal de la proteína priónica, la cual normalmente se encuentra en la superficie externa de las células.^{4,5}

La proteína celular normal (PrPc) tiene una estructura interna α -helicoidal, la cual sufre un cambio conformacional a pliegues beta, dando la forma patógena (PrPSc). Este cambio hace a la proteína anormal

más resistente a agentes que normalmente la degradarían, por lo que forma agregados proteicos. Además, la PrP^{Sc} puede inducir en proteínas normales el mismo cambio conformacional, lo que las hace un agente transmisible. Las enfermedades por priones son resultado de la acumulación de esta proteína anormal en las células del sistema nervioso central. El gen que produce la proteína priónica se encuentra en el brazo corto del cromosoma 20, donde ocupa el locus llamado PRNP y es un gen autosómico dominante.^{2-4,6}

El diagnóstico de la ECJ en Panamá es infrecuente. Se revisó un registro hospitalario, retrospectivo y prospectivo entre 1992 y el 2012 para evaluar su caracterización clínica y epidemiológica.

Casos Clínicos

Se revisaron los archivos clínicos de pacientes que cumplieron los criterios diagnósticos de ECJ, según la revisión del Consorcio RMN-ECJ y OMS/EuroCJD 2010, durante el período comprendido entre 1992 y 2012, en el HST, que es un centro docente, de investigación, atención terciaria y referencia nacional.^{7,8}

Se obtuvieron tres casos, todos femeninos, sin antecedentes familiares relacionados, sin historia de enfermedad cerebrovascular, trauma cráneo encefálico reciente ni infecciones del sistema nervioso central; tampoco de exposición iatrogénica (como tratamiento con hormona de crecimiento de origen pituitario humano, trasplante de duramadre y de córnea, o exposición a instrumentos neuroquirúrgicos provenientes de un donador con ECJ definido o probable). Ninguna tenía antecedentes médicos significativos.

Se realizó, en todas las pacientes, pruebas de laboratorio, que incluyeron hemograma

completo, glicemia, creatinina, nitrógeno de urea, electrolitos, calcio, fósforo, pruebas funcionales hepáticas, pruebas tiroideas, niveles séricos de ácido fólico y de vitamina B12, las cuales fueron normales en todos los casos.

El estudio serológico por virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) y el VDRL fueron negativos también. Los análisis con frotis de Gram, tinta india, estudio por bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR) y los cultivos fueron negativos en el LCR.

La tomografía axial cerebral (TAC) fue reportada normal en todos los casos. Se descartaron causas tóxicas, metabólicas, autoinmunes y desmielinizantes. Solamente a un caso se le hizo necropsia.

En dos de ellos se les realizó RMN cerebral y estudios específicos en LCR para proteína 14-3-3 y proteína tau. Estas proteínas tienen un alto valor predictivo positivo para ECJ en el contexto clínico de demencia.⁹ En uno de los casos se realizó estudio cromosómico.

La respuesta de las crisis diencefálicas fue poco satisfactoria con el uso y combinación de varios medicamentos, principalmente agonistas dopaminérgicos, como la bromocriptina y la levodopa/carbidopa, o bien la amantadina, por lo que se decidió suspender la administración de los mismos. Finalmente, se obtuvo la mejor respuesta clínica con la disminución la frecuencia e intensidad de las crisis utilizando fármacos antagonistas simpáticos, como propanolol (40mg tid), tizanidina (4mg c/ 8 h), clonazepam (0.55mg tid) y agregando analgesia con metadona (5mg c/ 12h).

Caso 1

Mujer de 60 años de edad, procedente de la provincia de Veraguas, quien acudió con historia de seis meses de evolución de pérdida progresiva de la memoria, períodos

de confusión mental transitoria, dificultad en la coordinación de movimiento en miembros superiores, mutismo y aislamiento social. Dos meses antes de su admisión, no reconocía a sus familiares más cercanos, tenía alteración del equilibrio, con caídas frecuentes, movimientos mioclónicos generalizados, y convulsiones tónico-clónicas generalizadas, de difícil control. Se admitió en estado comatoso profundo, con hiperreflexia generalizada, Babinski bilateral, movimientos mioclónicos generalizados espontáneos y desencadenados por estímulos dolorosos. El EEG mostró paroxismos agudos, alrededor de uno por segundo, casi continuos. La condición general de la paciente se deterioró rápidamente, falleció dos meses después, luego de múltiples infecciones respiratorias y de las vías urinarias. Las secciones histopatológicas de la corteza cerebral teñidas con hematoxilina y eosina en la autopsia realizada cinco horas post-mortem fueron consistentes con estado espongiiforme (Figura 1).

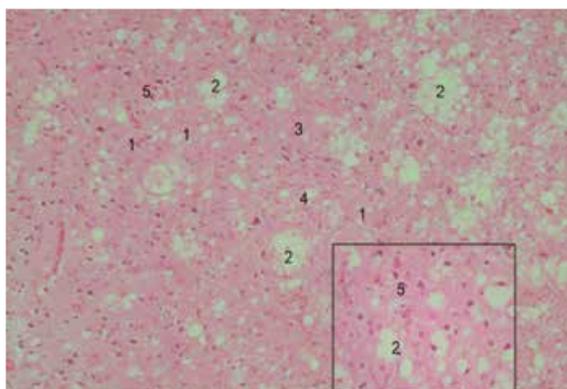


Figura 1. Fotomicrografía de sección de corteza cerebral. Se aprecia degeneración vacuolar del neuropilo, denominada cambio espongiótico (1), el cual puede coalescer y formar un status spongiosus (2). Hay pérdida de la población neuronal (3) y proliferación gliar reactiva, gliosis y notable ausencia de infiltrado celular inflamatorio (4). Las neuronas piramidales son normales (5).

Los hallazgos histopatológicos fueron ratificados por el servicio de Neuropatología del Beth Israel Hospital de la Universidad

de Harvard, en Boston, Massachusetts. La evaluación sistémica de la necropsia reveló una bronconeumonía, que se consignó como la causa inmediata de muerte.¹⁰

Caso 2

Mujer de 40 años de edad, procedente de la provincia de Veraguas, con un cuadro de 9 meses de evolución, el cual inició con cefalea leve, episodios de visión borrosa, diplopía con la mirada lejana, además de movimientos involuntarios de sus extremidades. Seguidamente presentó cambios en la personalidad, incapacidad en las funciones ejecutivas, se tornó compulsiva, ansiosa, verborreica, con episodios de agresividad, confabulación, insomnio, inestabilidad a la marcha, convulsiones tónico-clónicas, mioclonías y disestesias generalizadas. El EEG no evidenció hallazgos significativos. La RMN mostró el signo pulvinar del tálamo, sugestivo de la ECJ. (Figura 2).

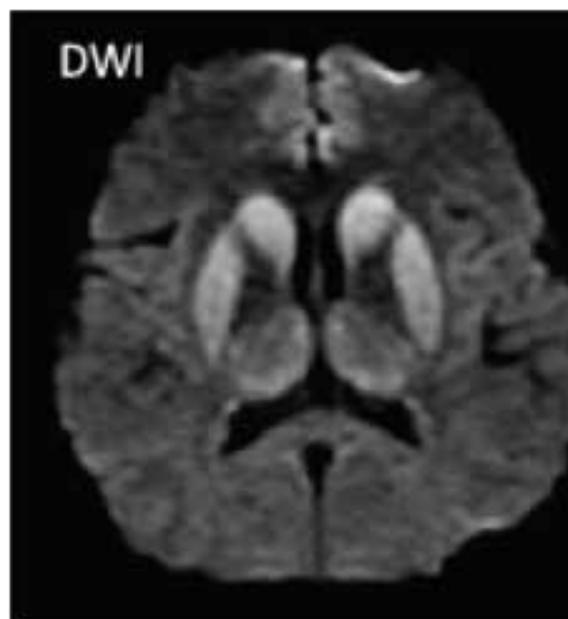


Figura 2. Resonancia Magnética cerebral con secuencia ponderada de difusión. Se observa restricción de la difusión en núcleos de la base, tálamos y en la corteza fronto-medial y el signo pulvinar del tálamo.

Se envió muestra de LCR al Centro de Vigilancia Nacional de enfermedad por priones en Cleveland, Ohio, demostrando positividad en la proteína 14-3-3. También se determinó la proteína tau, que resultó en una medición de 22 581 pg/mL (punto de corte: 1 200 pg/mL).⁹ Se realizó además un análisis del cromosoma 20 en el Laboratorio de Identificación Genética de la Universidad de Granada, España, donde se obtuvo en el codón 129 el polimorfismo valina/valina, compatible con el diagnóstico.¹² La paciente evolucionó hacia un coma profundo y falleció 22 meses después de iniciado su padecimiento.

Caso 3

Mujer de 65 años, de la provincia de Coclé, con historia de tres meses de mareos, marcha inestable, disartria, disfagia, trastornos cognitivos caracterizados por déficit de atención y de sus funciones ejecutivas, se observaron mioclonías faciales y en extremidades, rigidez tipo parkinsoniana e hiporreflexia generalizada, con respuesta plantar flexora. El EEG mostró presencia de ondas deltas polimorfas y thetas continuas generalizadas. La RMN cerebral mostró hallazgos sugestivos de enfermedad por priones (Figura 3).

En el LCR se encontró la proteína 14-3-3 positiva, mientras que la proteína tau se cuantificó en 18 715 pg/mL (punto de corte: 1150 pg/mL). La enfermedad fue progresiva, con infecciones recurrentes a lo largo del curso natural, el cual llegó hasta el coma profundo. Falleció a los 16 meses de inicio de su enfermedad.

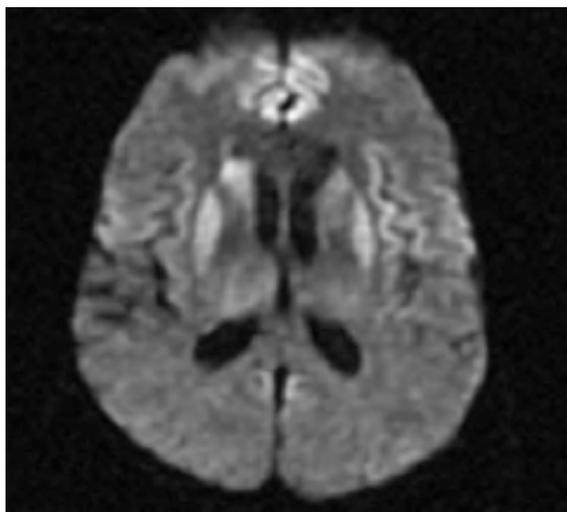


Figura 3. Resonancia Magnética Cerebral en secuencia de difusión

Se aprecia la restricción de la difusión a nivel del neocórtex, tálamo y giro del cíngulo, hallazgos radiológicos característicos de enfermedad por priones.

Discusión

La ECJ ha sido descrita en diferentes países de Latinoamérica.¹³⁻¹⁶ En Panamá, se comprobó el primer caso en 1992.¹

En el Hospital Santo Tomás, hasta el año en curso, se han diagnosticado tres casos, sin ningún nexo epidemiológico, los cuales provienen de la región central del país (Figura 4).



Figura 4. Distribución geográfica de los casos diagnosticados en el Hospital Santo Tomás de Panamá

Los dos primeros casos fueron procedentes de Santiago, provincia de Veraguas y el tercero de Penonomé, provincia de Coclé.

La presentación clínica predominante en esta casuística fue la de un cuadro demencial subagudo y progresivo, acompañado de

mioclonías e incoordinación motora, como bien se describe en la literatura al respecto.
2, 8, 17

En el primer caso hubo una comprobación definitiva con los hallazgos histopatológicos. Los otros dos se diagnosticaron de acuerdo con los criterios del Consorcio RMN-OMS, los cuales incluyen los hallazgos en EEG, los estudios neurorradiológicos, la presencia de proteínas anormales en LCR y los estudios cromosómicos. Estas últimas dos pruebas fueron realizadas en instituciones internacionales, ya que no se encuentran disponibles en Panamá, lo que limita diagnósticos precoces en los pacientes nacionales.

Luego de analizar la evidencia clínica y los estudios epidemiológicos, se concluyó que los tres casos fueron de tipo esporádico. Tampoco se comprobó en ninguno de ellos un nexo familiar ni contaminante.

El Ministerio de Salud, en conjunto con el Ministerio de Desarrollo Agropecuario, han activado la vigilancia epidemiológica para esta patología, siguiendo las recomendaciones internacionales. Al igual que con otras enfermedades crónicas degenerativas de baja prevalencia, la ECJ ha tomado cada vez más importancia y consideración en el medio panameño, debido al gran impacto tanto en la condición individual como para salud pública.⁸⁻¹⁰

La identificación de esta enfermedad en Panamá debe alertar a la comunidad científica sobre el riesgo de transmisión por productos sanguíneos y material médico-quirúrgico. Otras instituciones y sectores implicados serían el de seguridad alimentaria, la farmacovigilancia, los programas de vacunación y el manejo de la contaminación ambiental. Se solicita por tanto, una adecuada atención por parte de las autoridades de salud correspondientes, para hacer énfasis en el sistema de vigilancia

epidemiológica de forma permanente, para el diagnóstico oportuno y temprano de la ECJ en Panamá.

Contribuciones

Los autores han participado de forma equitativa en la revisión de datos y formulación del manuscrito. Los datos de los pacientes fueron tomados de los expedientes clínicos correspondientes. Los estudios realizados en estos casos fueron costeados por el Ministerio de Salud de Panamá y el Patronato del Hospital Santo Tomás.

Conflictos de interés:

Los autores no tienen nada por declarar.

Agradecimientos:

Al Dr. Rosendo Díaz, Jefe del Departamento de Patología del HST, por su contribución en los estudios histopatológicos en el primer caso; a la Dra. Eira García, Jefa del Departamento de Diagnóstico e Infectóloga de nuestra institución, por su apoyo en la consecución de los procedimientos diagnósticos en las instancias internacionales; finalmente al Ministerio de Salud de Panamá, por facilitarnos la evaluación epidemiológica en los tres casos.

Referencias

1. Gracia F, Díaz R, Larreategui M, Castillo L. ECJ Panamá. *Rev Méd Panamá* 1992; 17(2): 86-92.
2. Girón JA, Montes M, Martín M, García E. Infecciones por priones. *Medicine* 2002; 8(72): 3875-80.
3. Venneti S. Prion diseases. *Clin Lab Med* 2010; 30: 293-309.
4. Villegas-Lanau CA. Enfermedades por priones: de la clínica a la biología molecular. *Acta Neurol Colomb* 2010; 26: 87-111.

5. Prusiner SB. Prions. *Sci Am* 1984; 231(4): 48-57. *Int Mex* 2007; 23: 34-46.
6. *Neuroimag Clin N Am* 18 (2008) 163-182.
7. Center for Disease Control and Prevention. Atlanta, GA, USA.
8. Centro de Referencia Neuropatológico y de Biología Molecular Encefalopatías Espongiformes Transmisibles: www.fleni.org.ar/uploads/contenido/Centro_de_Referencia_Neuropatologico.pdf /Lab. de Biología Molecular
9. The National Prion Disease Pathology Surveillance Center: www.cjdsurveillance.com
10. Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Neuropathology Service: www.massgeneral.org/pathology/clinical/surgical/neuropathology.aspx
11. Manners DR. Pathologic correlates of diffusion MRI changes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2009; 72: 1425-1431.
12. Laboratorio de Identificación Genética de la Universidad de Granada. LORGEN GDP: www.lorgen.com.
13. Díaz V, Silva C, Atinao J, et al. Epidemiology of Creutzfeldt-Jacob in Chile. Morbidity and Mortality. *Neurol* 2012; 78 (Meeting Abstracts 1).
14. Hernández A, Céspedes G, González J, et al. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en Venezuela: informe de 10 casos y revisión de la literatura. *Rev Inst Nac Hig* 1999; 30: 27-36.
15. Nogueira G, Sundblad A, Gomez-Molina O. Creutzfeldt-Jakob disease in Argentina. *Arch Neurol*. 1979; 36(3): 181.
16. Taratuto A, Piccardo P, Leiguarda R et al. Creutzfeldt-Jakob disease: report of 10 neuropathologically verified cases in Argentina. *Medicina (Buenos Aires)* 1989; 49(4): 293-303.
17. Blumenkron D, Guerrero P, Ramiro M. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Med*