



CARTAS CIENTÍFICAS

Importancia de la neuroimagen para el diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Importance of neuroimaging in the diagnoses of Creutzfeldt-Jakob disease

Sr. Editor:

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una encefalopatía espongiiforme transmisible. Siendo la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (ECJe) la variante más frecuente, su baja incidencia dificulta el diagnóstico.

Actualmente, los criterios diagnósticos se basan en la clínica, el electroencefalograma (EEG) y la determinación de la proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo (LCR), dejando las técnicas de neuroimagen para la exclusión de otras causas.

Presentamos un caso de ECJ confirmado neuropatológicamente, al que se realizó una Resonancia magnética (RM) con secuencias de difusión, mediante la que se observó una alteración de la señal en la cortical, sin alteración de la señal de los ganglios basales.

La paciente no mostraba alteración de la proteína 14-3-3 en LCR, ni los hallazgos típicos en el EEG, por lo que la neuroimagen fue clave en el proceso diagnóstico.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 68 años, diestra y ama de casa, que ingresó en nuestro centro por alteraciones conductuales.

Entre sus antecedentes médicos destacaban hipertensión arterial, desprendimiento de retina del ojo izquierdo, glaucoma y osteoporosis. Había sido intervenida hacía años de amigdalectomía, histerectomía con doble anexectomía y síndrome del túnel carpiano bilateral.

Hacia 11 meses la paciente había referido sensación de inestabilidad en la marcha y olvidos de hechos recientes y de nombres de familiares cercanos. Además, presentaba ánimo triste e ideas delirantes de robo. También una importante pérdida ponderal sin haber disminuido la ingesta. En esa época vivía sola y mantenía la autonomía para las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria.

Inicialmente fue valorada por su médico de Atención Primaria quien pautó betahistina para la inestabilidad, pero ante la progresión del cuadro y la subsiguiente repercusión en vida diaria le remitió a consulta de neurología.

La paciente en ese momento presentaba llamativos fallos en la memoria reciente, participaba menos en las conversaciones, se mantenía con la mirada perdida. Además tenía frecuentes episodios de llanto e irritabilidad. Refería que dormía peor con somniloquios y pesadillas. Mantenía el *insight* y seguía siendo autónoma para las actividades básicas e instrumentales de la vida diaria. Se completa el estudio con las exploraciones siguientes: analítica

completa, EEG y RM, sin observar hallazgos que se consideren significativos.

Se le pautó lormetazepam por el trastorno del sueño y haloperidol por las ideas delirantes. Fue remitida a psiquiatría, diagnosticada de trastorno depresivo y se le prescribió citalopram.

A los 8 meses de iniciado el cuadro es valorada por otro especialista en neurología para una segunda opinión. Se le practica analítica completa, punción lumbar, EEG, electromiograma (EMG), exploración de funciones superiores, audiometría, posturografía dinámica y tomografía por emisión de positrones (PET). En la exploración neurológica destaca la presencia de una disimetría en la maniobra dedo-nariz y talón-rodilla bilateral y una marcha atáxica, con base de sustentación ampliada, inestable y giro desestructurado con episodios de *freezing*. En la exploración de funciones superiores se concluye que tiene un deterioro cognitivo leve-moderado con afectación de la memoria episódica, anomia, desorientación temporal y disfunción ejecutiva. En esos momentos sí había una clara repercusión funcional en las actividades instrumentales de la vida diaria.

Se llegó al diagnóstico de posible ECJe apoyándose en la clínica y los hallazgos de la RM de difusión (dado que al revisar las imágenes se observa un ribete hiperintenso en la región frontal medial), aunque la determinación de la proteína 14-3-3 en LCR sea negativa y en los EEG no se evidencien los complejos periódicos típicos. Se sustituyó el tratamiento con haloperidol y lormetazepam por quetiapina.

A los 11 meses de la aparición de los síntomas, la paciente ingresó en nuestro centro por las alteraciones conductuales que presentaba. Tenía durante el día un nivel de conciencia fluctuante, alternaba episodios de somnolencia con otros de agitación. No tenía conciencia de enfermedad. La marcha era inestable, con aumento de la base de sustentación y falta de control postural, había presentado varias caídas. No se evidenciaron mioclonías.

Estaba orientada en persona, pero desorientada en tiempo y espacio. Presentaba un deterioro cognitivo grave con afectación generalizada, predominante en memoria, atención y ejecución. Tenía una pobre capacidad de atención. El lenguaje era expresivo y espontáneo con articulación, gramática y prosodia adecuadas, si bien en otros momentos era incoherente, apenas espontáneo e hipofónico.

Al contacto se mostraba sonriente y colaboradora, pero persistía el ánimo triste, no presentaba alteraciones sensorio-perceptivas.

En cuanto al tratamiento tomaba una combinación de trandolapril y verapamilo para la hipertensión arterial, citalopram como antidepresivo, quetiapina, suplementos de calcio y timolol tópico oftálmico.

A nivel de actividades básicas de la vida diaria era independiente para la comida y continente doble, precisaba ayuda para baño, vestido, aseo y uso del WC principalmente con la inestabilidad postural. Deambulaba con la ayuda de una persona y había sufrido varias caídas. Precisaba ayuda para subir y bajar escaleras y para las transferencias (índice de Barthel 65). En cuanto a la situación social estaba viuda y vivía rotando con sus dos hijos cada

15 días desde hacía unos 6 meses. Había perdido unos 5 kilos en los últimos 6 meses. No se había evidenciado disfagia.

A lo largo del ingreso procedemos a un ajuste de la dosis de quetiapina para evitar la somnolencia diurna. Se añade pregabalina al tratamiento para controlar la inquietud, impulsividad e irritabilidad que muestra a lo largo del día con buena respuesta. Tras estos ajustes es trasladada a un centro residencial. Allí fallece al cabo de unos 5 meses en los cuales la paciente sufre un rápido deterioro a todos los niveles.

La necropsia confirma que se trata de una ECJ con un patrón Western-blot de proteína criónica tipo 2.

Discusión

En la ECJ se produce el acúmulo de una isoforma alterada (PrPsc) de la proteína priónica (PrPc) en el cerebro. Las prionopatías en humanos pueden ser familiares, adquiridas o esporádicas. Estas últimas son las más frecuentes con el 85% de los casos y se presentan con una incidencia aproximada de 1-2 casos/1.000.000 habitantes y año¹. Su mayor pico de incidencia es en la séptima década de la vida.

Los síntomas prodrómicos son inespecíficos e incluyen pérdida de peso, alteraciones del sueño, trastornos afectivos o de personalidad, psicosis, paranoia o síntomas visuales mal precisados. La marcha y el lenguaje se afectan en fases tempranas. Clínicamente cursa con un cuadro de demencia rápidamente progresiva asociada a afectación cerebelosa y mioclonías, y también puede llevar asociados signos piramidales o extrapiramidales. Su pronóstico es letal, con una mediana de supervivencia de 6 meses².

Las características psiquiátricas y conductuales son una parte importante en la ECJ, ya que aparece hasta en una tercera parte de los pacientes en los estadios iniciales. Estos síntomas dificultan el diagnóstico diferencial con otras enfermedades neurodegenerativas y, en ocasiones, llevan al diagnóstico de una enfermedad psiquiátrica, como es el caso de nuestra paciente.

La ECJe se clasifica en diferentes subtipos clinicopatológicos en función del polimorfismo del codón 129 del gen del prion PRNP y del patrón de Western-blot de la proteína priónica patógena. Son las posibles combinaciones de estos dos factores las que explican la gran variabilidad clínica y patológica³. En nuestro caso solo contamos con la determinación del patrón de Western-blot de la proteína criónica.

El diagnóstico *pre mortem* se basa en los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en torno al cuadro clínico, el hallazgo de complejos periódicos típicos en el EEG y la determinación de la proteína 14-3-3 en LCR⁴. Sin embargo, el diagnóstico definitivo solo se puede establecer *post mortem* basándose en los hallazgos neuropatológicos junto con la detección de la proteína priónica patológica. El cuadro clínico de la enfermedad no es específico y los hallazgos del EEG y la proteína 14-3-3 en LCR no siempre están presentes, por lo que el diagnóstico *pre mortem* en muchas ocasiones constituye un problema.

La sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas diagnósticas, varían dependiendo del subtipo molecular de la ECJe, la edad del paciente, la duración y agresividad de la enfermedad y el momento de realización de la prueba diagnóstica⁵.

Los complejos periódicos típicos no siempre están presentes en el EEG ya que únicamente se asocian con el fenotipo más común de la enfermedad –la demencia mioclónica rápidamente progresiva– que corresponde a subtipos clinicopatológicos concretos^{3,6}. En ocasiones, son precisos EEG seriados para hallarlos. En el caso de nuestra paciente, de hecho, se encuentran ausentes en ambos EEG.

La presencia de la proteína 14-3-3 en LCR no es específica de la ECJe, cualquier afección aguda cerebral puede aumentar

su concentración, pero permite aumentar el número de pacientes diagnosticados de ECJe probable por su alta sensibilidad. La sensibilidad aumenta cuanto más tardío es el inicio de la enfermedad, cuando más rápidamente progresiva es su evolución y también en función de los subtipos genéticos y moleculares⁶. En nuestra paciente no se evidenció la presencia de esta proteína, posiblemente y entre otros motivos, por el momento de su realización.

En la búsqueda de nuevos biomarcadores, se ha publicado que los niveles de transferrina en LCR se reducen significativamente en pacientes con ECJe mucho antes de la fase final de la enfermedad. Esto permite distinguir entre aquellos pacientes que murieron por causa de la ECJe de aquéllos que murieron con demencia de otra causa, con un 80% de precisión. Cuando este dato se combina con los niveles de tau en el LCR, el nivel de precisión aumenta hasta el 86%⁷. También se ha estudiado la combinación de las concentraciones de la proteína 14-3-3 y la enolasa neuronal específica.

Los hallazgos de RM que se consideraron consistentes con el diagnóstico de ECJe incluyen las alteraciones corticales en al menos dos regiones (temporal, occipital o parietal) en las imágenes FLAIR o difusión y la hiperintensidad uni o bilateral de la cabeza del núcleo caudado y el putamen en las imágenes potenciadas en T2, FLAIR o difusión⁸.

En las secuencias de difusión se definen dos patrones fundamentales. El primero aparece en dos tercios de los pacientes y se caracteriza por la hiperintensidad de las regiones corticales y las estructuras subcorticales, fundamentalmente el estriado y tálamo medial y/o posterior. El segundo se define por la hiperintensidad exclusiva a nivel cortical. A estos patrones se les atribuyen implicaciones pronósticas con mayor mediana de supervivencia en caso de afectación exclusivamente cortical, como en nuestra paciente. En un 7% de los pacientes con eECJ no se encuentra ningún cambio de señal y en un 2% la hiperintensidad se limita de forma exclusiva a los ganglios basales².

Existen diferentes estudios que muestran una sensibilidad y especificidad variables para la RM cerebral (60-92 y 81-95%, respectivamente)⁸⁻¹⁰. Esta variabilidad depende de la selección de los pacientes, del subtipo molecular, de la inclusión o no de secuencias FLAIR y de difusión, así como de los criterios neurorradiológicos aplicados para considerar el estudio como característico de la ECJe. Las secuencias FLAIR y de difusión, especialmente esta última, aportan una mayor sensibilidad¹¹. Recientemente se ha sugerido la conveniencia de añadir el estudio talámico mediante espectroscopia de RM protónica, lo que permitiría una adecuada clasificación del 93% de los enfermos con ECJe¹².

Se han descrito falsos positivos en diferentes enfermedades, fundamentalmente encefalitis, anoxia e intoxicación por monóxido de carbono⁸. La correlación de los hallazgos de la neuroimagen con la clínica, la evolución de estos hallazgos conforme evoluciona la enfermedad y la correlación con la neuropatología es una cuestión controvertida¹¹. No obstante, se ha propuesto la incorporación de la RM cerebral a los criterios clínicos de la OMS. Se considera que con esta incorporación se obtendría una sensibilidad del 98% para el diagnóstico de la ECJe⁵.

En estudios de SPECT y PET con ¹⁸-FDG se ha observado hipoperfusión e hipometabolismo respectivamente, en la misma localización en la que existe una hiperintensidad en secuencias de difusión en la RM². En el caso de nuestra paciente el PET muestra un hipometabolismo frontal bilateral que concuerda con los hallazgos de la RM.

La importancia de la RM cerebral es mayor si cabe en pacientes (como nuestro caso) en los que el estudio de la proteína 14-3-3 en el LCR o el EEG son negativos, pero en base a la clínica existe la sospecha diagnóstica de ECJe que la neuroimagen y los nuevos biomarcadores podrían ayudar a confirmar.

Agradecimientos

Al Banco de Tejidos Neurológicos de Navarra.

Bibliografía

- Ladogana A, Poupolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia and Canada. *Neurology*. 2005;64:1586-91.
- Ortega-Cubero S, Luquín MR, Domínguez I, Arbizu J, Pagola I, Carmona-Abellán MM, et al. Neuroimagen estructural y funcional en las enfermedades priónicas humanas. *Neurología*. 2011. doi:10.1016/j.nrl.2011.03.012.
- Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol*. 1999;46:224-33.
- World Health Organization. Human transmissible spongiform encephalopathies. *WHO Weekly Epidemiological Record*. 1998;73:361-72.
- Arriola Larrarte L, Moreno Izco F, Sánchez Juan P. Actualización en el diagnóstico clínico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica, Alzheimer. *Real Invest Demenc*. 2010;45:23-9.
- Collins SJ, Sánchez-Juan P, Masters CL, Klug GM, van Duijn C, Poleggi A, et al. Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2006;129:2278-87.
- Singh A, Bevridge AJ, Singh N. Decreased CSF transferrin in sCJD: a potential pre-mortem diagnostic test for prion disorders. *PLoS One*. 2011;6:e16804.
- Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2009;132:2659-68.
- Meissner B, Köhler K, Körtner K, Bartl M, Jastrow U, Mollenhauer B, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: magnetic resonance imaging and clinical findings. *Neurology*. 2004;63:450-6.
- Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, Fukushima R, Shibuya S, Sato Y, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2004;63:443-9.
- Meissner B, Kallenberg K, Sánchez-Juan P, Krasnianski A, Heinemann U, Vargas D, et al. Isolated cortical signal increase on MR imaging as a frequent lesion pattern in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Neuroradiol*. 2008;29:1519-24.
- Lodi R, Parchi P, Tonon C, Manners D, Capellari S, Strammiello R, et al. Magnetic resonance diagnostic markers in clinically sporadic prion disease: a combined brain magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Brain*. 2009;132:2669-79.

Beatriz Grandal Leiros* y Laura Moreno Eguinoa

Clínica Psicogeriátrica Josefina Arregui, Alsasua, Navarra, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: beagrandal2@hotmail.com (B. Grandal Leiros).

doi:10.1016/j.regg.2011.10.017

Influencia de la demencia en la recuperación funcional de la fractura de fémur en la población anciana

Influence of dementia in functional recovery of hip fracture in elderly population

El envejecimiento conlleva cambios fisiológicos que aumentan el riesgo de caídas y éstas se asocian con un aumento de fracturas, entre ellas la fractura de fémur (FF). La edad avanzada, una gran comorbilidad, la desnutrición y una mala capacidad funcional previa conllevan un peor pronóstico en la FF, como la demencia, que empeora su recuperación funcional y el pronóstico vital¹⁻³.

Diversos estudios analizan la influencia de la demencia sobre la recuperación de la FF^{4,5}, pero no los hay de ámbito nacional. Para determinar el papel de la demencia llevamos a cabo un estudio entre enero de 2009 a diciembre de 2010 para valorar la mejoría funcional alcanzada por dos cohortes de pacientes con FF, una con demencia y otra sin ella. Se valoró la influencia de la descarga, la mortalidad y el destino al alta.

El Centro Sociosanitario Casal de Curació, de Vilassar de Mar dispone de 112 plazas y cuenta con un Servicio de Rehabilitación integrado por un especialista en rehabilitación, fisioterapia y terapia ocupacional.

Se recogieron las siguientes variables: nombre, edad, sexo, tipo de fractura, procedencia del paciente, antecedentes patológicos, síndromes geriátricos, medicamentos de prescripción crónica, índice de Barthel (IB) previo, al ingreso y al alta, demencia previa o valoración de deterioro cognitivo mediante minixamen cognitivo de Lobo (MEC), duración del ingreso, número de sesiones de fisioterapia (FT) y de terapia ocupacional (TO), causa de alta y destino al alta.

Se estimó la ganancia funcional durante el ingreso (IB alta-IB ingreso) y la eficacia de la rehabilitación mediante el índice de Montebello, que calcula la pérdida funcional recuperada al alta respecto a la sufrida tras la FF al ingreso mediante la relación: (IB alta-IB ingreso)/(IB previo-IB ingreso). Una puntuación > 0,5 se interpreta como resultado satisfactorio del tratamiento rehabilitador.

Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes, utilizando el test exacto de Fisher para su comparación entre grupos.

Las variables cuantitativas se expresaron en medias ± desviación estándar, utilizando el test de Wilcoxon para su comparación. Se consideró significación estadística $p < 0,05$.

Ingresaron 69 pacientes por FF: 37 pertrocantéreas, 16 subtrocantéreas, 12 subtrocantéreas, tres periprotésicas y una basicervical. Se excluyeron las periprotésicas por sus características especiales y diferente evolución. La basicervical se trató mediante fijación intramedular y se incluyó en las pertrocantéreas.

La mayoría de pacientes fueron mujeres (87,88%) como en otros estudios^{1-3,6}. La edad media fue de $84,73 \pm 8,88$ años. El 89,39% procedían del medio hospitalario.

En la **tabla 1** se detallan las características de las dos cohortes del estudio. Los pacientes con FF y demencia presentaron un IB de ingreso $32,05 \pm 19,92$ por $46,45 \pm 11,2$ sin demencia, y menor IB de alta, $60,83 \pm 17,26$ por $82,5 \pm 14,71$. Obtuvieron un menor incremento medio del IB y una menor eficacia de la rehabilitación. Realizaron más sesiones de rehabilitación (RHB), reflejo de las dificultades que comporta el deterioro cognitivo en la recuperación de la FF y del porqué se les excluye en muchas series publicadas.

La recuperación del nivel de independencia prefractura para las actividades de la vida diaria (AVD) en los pacientes con FF se produce en <55% de los casos⁷. En nuestro estudio fue del 31,58%, similar a la observada en el grupo de rehabilitación geriátrica por Moreno et al.⁶. Los pacientes con demencia obtuvieron la independencia funcional en el 5,55% frente al 44,74% de los pacientes sin demencia, en concordancia con otros trabajos en los que la ausencia de demencia previa es uno de los factores más importantes para la recuperación de la marcha independiente. Tampoco encontramos diferencias en la recuperación para las AVD en relación con el sexo ni con el tipo de fractura como Moreno et al.⁶. La demencia previa y la necesidad de descarga se han asociado al hecho de no caminar al alta¹, y aunque en nuestro estudio la cohorte de pacientes con demencia sí presentó un IB de ingreso y de alta menor que sin demencia, no fue así para la descarga, ya que en las dos cohortes los pacientes en descarga puntuaron menos en el IB de ingreso, pero obtuvieron un IB similar al alta. La estancia media de los pacientes en descarga fue muy superior debido al período de descarga establecido por traumatología.