

# Tumor frontal, trastorno afectivo y encefalopatía. Discusión del caso clínico presentado en el volumen 6, número 2

*Brain Tumour, Mood Disorder and Encephalopathy. Discussion of the Clinical Case Presented in Volume 6, Number 2*

Fernando Velandia Hurtado,<sup>1</sup> Juan Pablo Salgado Cardozo<sup>2</sup>

## Resumen

En el presente artículo se reporta el caso de una paciente de 65 años que ingresó a la clínica con síntomas neurológicos no específicos y que, debido a hallazgos imagenológicos iniciales de masa tumoral extra axial (meningioma del ala del esfenoides), fue llevada a resección quirúrgica completa. La paciente presentó evolución postquirúrgica con deterioro neurológico progresivo, hasta su fallecimiento. El diagnóstico final, dado por biopsia cerebral abierta, fue de encefalopatía espongiiforme.

La encefalopatía espongiiforme, descrita desde hace casi un siglo como Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) y pobremente diagnosticada en nuestro medio por su baja frecuencia y presentación poco común, se manifiesta inicialmente con un trastorno en el comportamiento del paciente y luego con una fase demencial, en una trayectoria fatal cuya prueba de oro para confirmar el diagnóstico está centrada en biopsia cerebral o autopsia del cerebro, con tinciones de inmunohistoquímica para la proteína priónica anómala.

**Palabras clave:** meningioma, encefalopatía, espongiiforme, Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ).

## Summary

We report a case of a 65 years old female patient, who was admitted to the hospital with

non specific neurological symptoms and who had preliminary imagenological findings of an extra-axial tumor mass (a meningioma of the sphenoid's wing), which was taken to complete surgical removal. Afterwards, she developed progressive neurologic deterioration until her death. The final diagnosis was acute spongiform encephalopathy, and was obtained by cerebral biopsy.

Spongiform encephalopathy was described, almost a century ago, as the Creutzfeldt-Jakob Disease, poorly diagnosed in our environment because of its low frequency and uncommon onset, which starts with a mood disorder followed by a phase of dementia and a final fatal outcome. The gold standard for the diagnosis is based on a biopsy or an autopsy of the brain, with immunohistochemical stains for the prionic abnormal protein.

**Key words:** encephalopathy, spongiform, Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD), meningioma.

Recibido: junio 10 de 2008

Aceptado: julio 8 de 2008

<sup>1</sup> Profesor principal de Patología y Neuropatología y miembro del Grupo de Investigación en Neurociencias (NEUROS) de la Universidad del Rosario. Consultor en neuropatología de la Fundación Santafé, del Hospital Central de la Policía y del Hospital Militar.

<sup>2</sup> Residente de primer año de Neurocirugía de la Universidad del Rosario.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 65 años, de sexo femenino, con un cuadro clínico de un mes de evolución, el cual consistía en bradipsiquia, pérdida de la memoria, compromiso de motricidad fina en mano derecha, disartria y lenguaje perseverante. Los hallazgos imagenológicos iniciales sugirieron el diagnóstico de masa LOE (Lesión Ocupando Espacio), compatible con meningioma del ala del esfenoides. Se decidió hospitalizar a la paciente y se iniciaron medidas anti-edema cerebral y monitoría neurológica. Posteriormente, se realizó una resección de la lesión tumoral; el reporte del servicio de patología confirmó el diagnóstico de meningioma meningotelial grado I, de la WHO 2007.

Luego, la paciente presentó una evolución postquirúrgica hacia un estado epiléptico y deterioro neurológico progresivo; por lo que se le realizó una biopsia cerebral abierta parietal izquierda –lugar de mayor realce en la secuencias de difusión de la resonancia nuclear magnética cerebral–, la cual mostró un tejido cerebral cortical con pérdida moderada de la población neuronal, un importante cambio esponjoso de vacuola pequeña peri neuronal y astrocitario, astrogliosis y la ausencia de infiltrado inflamatorio.

A pesar del gran esfuerzo terapéutico con manejo en UCI y tratamiento anticonvulsivante en máximas dosis, la paciente falleció. El diagnóstico final de la patología, confirmado por biopsia abierta cerebral, fue Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

## DISCUSIÓN

La Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), desde su descripción inicial en 1920 (1) y hasta el día de hoy, ha sido un gran desafío para la medicina, el cual ha llevado a la entrega de dos premios Nobel de Medicina: el primero, en 1976,

a Baruch S. Blumberg y D. Carleton Gajdusek, por su estudio sobre el origen y la diseminación de las enfermedades infecciosas; y el segundo, en 1977, a Stanley B. Prusiner, por el descubrimiento de un agente totalmente nuevo causante de enfermedades: los priones.

Desde un punto de vista clínico, la ECJ esporádica se manifiesta como una encefalopatía mioclónica subaguda (2). Las mioclonías constituyen uno de los signos más predominantes de la enfermedad: son multifocales, asincrónicas y arrítmicas, ocurren de manera espontánea o son desencadenadas por estímulos sensoriales, en particular táctiles o auditivos. Aunque en algunos casos se observan desde etapas muy incipientes, pueden no manifestarse hasta que el paciente va perdiendo otras facultades neurológicas o sencillamente pasan desapercibidas, bien por ser muy tenues, o bien por su carácter focal (2). En tan sólo algunas semanas los pacientes experimentan un deterioro progresivo de la función neurológica hasta alcanzar un estado de deterioro psicomotor significativo (3).

El inicio de esta enfermedad neurodegenerativa es variable (3), se presentan síntomas que comprometen funciones mentales superiores y diversa semiología neurológica. La edad de aparición es entre los 45 y 75 años (3, 4). Es muy común que en su etapa más precoz, la enfermedad esté precedida por algunos síntomas prodrómicos muy vagos, que en ocasiones pasan desapercibidos, tales como cambio de humor, cefalea, astenia o pérdida de peso (5, 6).

### Fases de la enfermedad

En la mayoría de los pacientes es posible diferenciar tres fases de la enfermedad: inicial, de estado y final (6), las cuales son descritas a continuación.

### ***Fase inicial***

Los síntomas iniciales son muy variables. Algunos pacientes presentan desde el primer momento síntomas psicológicos como anhedonia (abandono de las actividades o aficiones), apatía y bradipsiquia, o bien excitabilidad y nerviosismo. Estos síntomas son seguidos, al cabo de poco tiempo, por confusión mental, desorientación, trastorno de memoria y déficit de atención (6). En general son síntomas que alcanzan cierta intensidad en pocos días o pocas semanas.

En otros casos el inicio viene marcado por la aparición de otros síntomas neurológicos, tales como trastorno visual cortical, parkinsonismo, déficit motor piramidal e inestabilidad y, con menor frecuencia, por síntomas sensitivos, como parestesias o disestesias, que en ocasiones adquieren un carácter prominente (4).

### ***Fase de estado***

Al cabo de un tiempo variable, con la enfermedad ya abiertamente declarada, la progresión clínica suele acelerarse y los pacientes experimentan un deterioro global rápido (6). En esta fase los pacientes sufren una progresiva pérdida de relación con el entorno, lo que los conduce a depender de ayuda constante para la realización de cualquier actividad (4).

### ***Fase final***

La fase final, que tiene una duración variable, se caracteriza en la mayoría de los casos por un estado de mutismo aquinético y desconexión progresiva del medio. El fallecimiento ocurre, en la mayoría de los pacientes, como consecuencia de estados sépticos derivados de infecciones intercurrentes (4).

La duración media de la enfermedad es de cinco meses y al año de haber iniciado fallece el 80% de los pacientes (1). Es excepcional una duración superior a los dos años y no se han descrito

estabilizaciones o remisiones espontáneas (3). Sin embargo, sí se han descrito algunas características o circunstancias clínicas inhabituales que pueden dificultar y retrasar el diagnóstico, tales como el inicio agudo, el inicio unilateral u otras lesiones cerebrales (3).

Tradicionalmente se han diferenciado variedades clínicas de la ECJ esporádica, dependiendo de la clínica que predomine en los primeros estadios (2). En la variante de Brownell-Oppenheimer existe un predominio de sintomatología cerebelosa (3, 6, 7) y en la de Heidenhain predomina el déficit visual por afectación occipital (6). Recientemente se ha establecido una relación entre estas variedades clínicas y el genotipo del paciente, en particular el polimorfismo del codón 129, del PRNP (gen de la proteína priónica) (8, 9). Así, por ejemplo, cuando la variante atáxica se caracteriza por una homocigosidad para la valina en el codón 129, quiere decir que los pacientes tienen una enfermedad con una duración ligeramente superior a la media y carecen de las anomalías electroencefalográficas características (5, 8, 9, 10).

## **PRUEBAS DIAGNÓSTICAS**

A continuación se describen las pruebas diagnósticas frecuentemente empleadas ante los síntomas de la enfermedad y la forma como esta reacciona a las mismas.

### **Electroencefalograma (EEG)**

Revela frecuentemente una actividad muy característica en forma de complejos de ondas trifásicas que se repiten periódicamente o pseudo-periódicamente, con una frecuencia de 0,5-2 Hz. Esta actividad paroxística no guarda relación con las mioclonias y puede faltar o estar ausente en las primeras fases de la enfermedad. De hecho, en algunos pacientes con una ECJ esporádica el patrón electroencefalográfico característico no se

presenta; sin embargo, un EEG persistentemente normal debe hacer dudar del diagnóstico (6).

#### Tomografía axial computarizada craneal

No existe un patrón característico en la ECJ. En la mayoría de los pacientes es normal o se pone de manifiesto únicamente una atrofia encefálica más o menos intensa, pero inespecífica (1, 6).

#### Resonancia magnética

La resonancia magnética cerebral ha demostrado tener mayor utilidad para el diagnóstico (11). En la ECJ esporádica es frecuente encontrar, en secuencias potenciadas en T2 o en fases de densidad protónica o fases FLAIR, una hiperintensidad de los ganglios basales. Este hallazgo, aunque con una sensibilidad inferior al 70%, tiene una elevada especificidad, superior al 90%. Por su parte, para la vECJ se ha descrito en la RNM craneal una hiperintensidad bilateral en el tálamo posterior, correspondiente a la región del pulvinar que se encuentra en la mayoría de los casos (alrededor del 80%) (11).

#### Patología: biopsia cerebral

Los hallazgos generalmente demuestran un estado esponjoso por presencia de vacuolas, de pequeño y mediano tamaño, que comprometen el soma neuronal y el núcleo de los astrocitos de la glia (12). Especialmente en los astrocitos ocurre pérdida severa de la población neuronal de toda la corteza, la cual es reemplazada por astrocitos reactivos (17). Algunos núcleos de los astrocitos son hipertróficos, irregulares y grandes. Hay ausencia completa de infiltrado inflamatorio perilesional y parenquimatoso. No hay inclusiones virales intranucleares ni intracitoplasmáticas y se presenta depósito de amiloide. Finalmente, se debe demostrar, a través de inmuoperoxidadas,

la presencia de proteína priónica anómala (7, 9, 10, 12, 13, 14).

#### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA ECJ<sup>1</sup>

- I.
  - a. Desorden neuropsiquiátrico progresivo.
  - b. Duración de la enfermedad menor a seis meses.
  - c. Los estudios descartan otros diagnósticos.
  - d. No hay historia de exposición iatrogénica a CJE.
- II.
  - a. Síntomas psiquiátricos tempranos.
  - b. Síntomas sensoriales dolorosos persistentes.
  - c. Ataxia.
  - d. Demencia.
- III.
  - a. Electroencefalograma no característico de ECJ.
  - b. Aumento de señal en pulvinar bilateral en RM.
  - c. Histopatología: abundantes placas en el cerebro, similares a las observadas en kuru y otras variedades de ECJ.

#### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LAS GUÍAS DEL SIVIGILA (16)

- I. Demencia transmisible por virus:
  - a. Virus experimentalmente transmitidos a primates no humanos y/u otros animales, que produjeron una encefalopatía esponjiforme experimental.
- II. Definido o probable:
  - a. Definido: la neuropatía confirma encefalopatía esponjiforme con al menos uno de los siguientes signos: mioclonías, signos piramidales, extrapiramidales, EEG característico, signos cerebelosos.

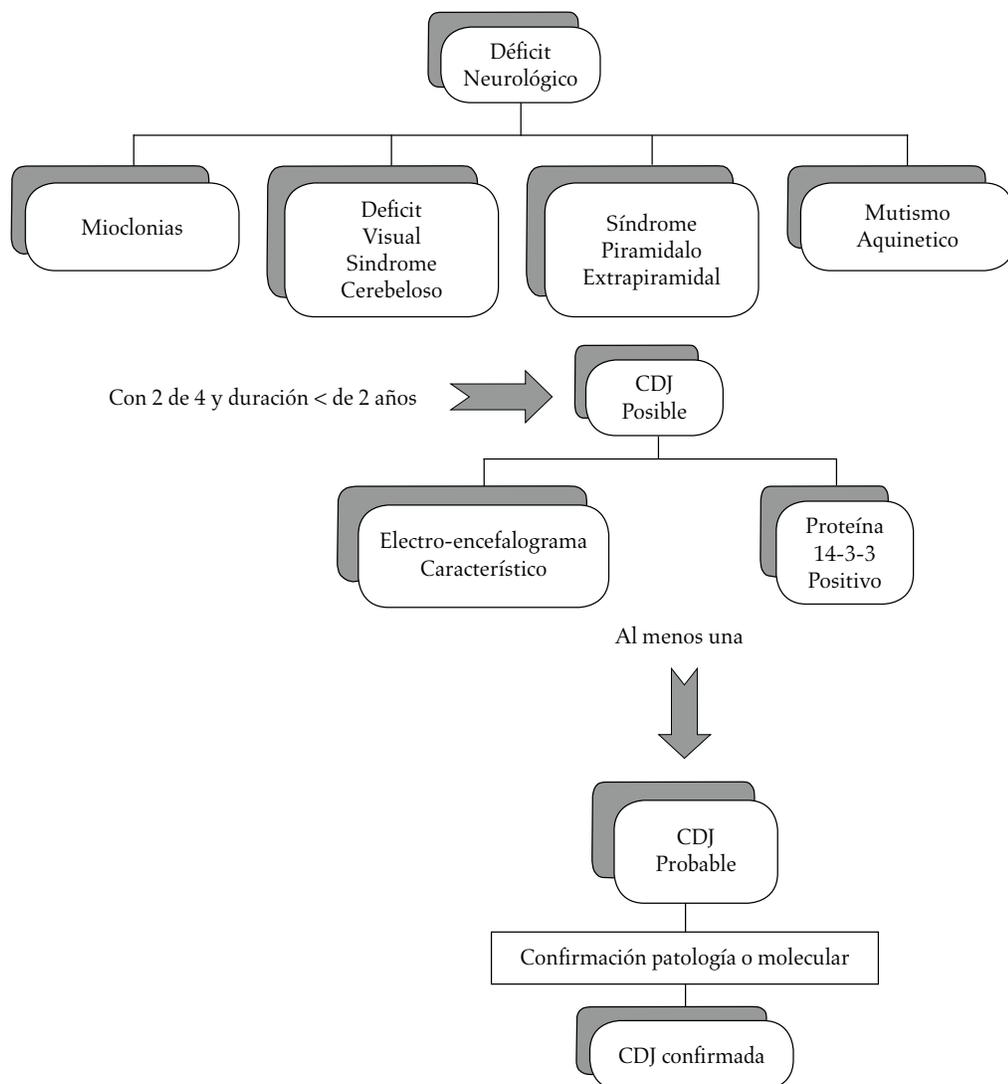
<sup>1</sup> Modificado de Will RG, *et al*; 2000 (15).

b. Probable: sin confirmación patológica con los signos de IIa.  
 III. Posible historia de demencia sin confirmación médica son:

- a. Mioclonías y un curso menor de tres años.
- b. Miembro familiar con transmisible definido o probable ECJ.
- c. Al menos dos signos IIa, con síntomas NMI.

### ALGORITMO DIAGNÓSTICO

A continuación se presenta el algoritmo diagnóstico de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ):



**Fuente:** Almazán J. Guía ECJ y otras encefalopatías espongiformes transmisibles humanas. Madrid, España: Ministerio de Sanidad e Instituto de Salud Carlos III; julio de 2003.

## REFERENCIAS

1. Johnson R, Gibbs C. Creutzfeldt–Jakob Disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *The New England Journal of Medicine* diciembre 31 de 1998; 339(27): 1994-2004.
2. Kretzschmar H, Ironside J, De-armond S, Tateishi J. Diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Arch. Neurology* 1996; 53: 913-20.
3. Martínez Martín P. La nueva variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Neurología* 1997; 12(4): 163-7.
4. Collinge J. New diagnostic test for prion diseases. *The New England Journal of Medicine*, septiembre 26 de 1996; 335(13): 963-5.
5. Toro G, Pacheco O, Sierra U, Beltrán M, Díaz A, Parra EA, et al. Encefalopatías Subagudas, Espongiformes Transmisibles (ESET). La teoría del prión, enfermedades priónicas. *Acta Neurológica Colombiana* 2005; 21(2): 134-62.
6. Almazán J. Guía ECJ y otras encefalopatías espongiformes transmisibles humanas. Madrid, España: Ministerio de Sanidad e Instituto de Salud Carlos III; julio de 2003.
7. Laplanche J. Génétique moléculaire des formes familiales et sporadiques des maladies à prions humaines. *Médecine et Maladies Infectieuses*, marzo de 1996 ; 26(supl. 2) : 264-270.
8. López Herrera A, Lise Haenni A, Urcuqui Inchima S. El desafío de las enfermedades priónicas. Una emergencia en humanos y bovinos. *Veterinaria México* 2002; 33(4): 421-42.
9. Mckintosh W, Ttabrizi S, Collinge J. Prion Diseases. *Journal of Neurovirology* 2003; 9: 183-93.
10. Hauw D, Shielhean F, Lazarini V, Sazdovitet S, Camilleri Y, Duyckaerts C. Les maladies a agents infectieux non conventionnels ou prions: frontières avec les affections, degeneratives du système nerveux. *Medical Malpractice Infection* 1995; 25: 271-274.
11. Kallenberg K, Schulz-Schaefferc WJ, Jastrowd U, Poserd S, Meissnerd B, Tschampae HJ, et al. Creutzfeldt-Jakob Disease: comparative analysis of MR Imaging Sequences. *American Journal of Neuroradiology* 2006; 27: 1459-62.
12. Dabbs D. *Diagnostic Immunohistochemistry*. 2ª edición. Filadelfia: Churchill Livingstone; 2006. Capítulo 18.
13. Daggett V. Structure-function aspects of prion. *Current Opinion in Biotechnology*, agosto de 1998; 9(4): 359-65.
14. Johnson R. Prion disease. *Lancet Neurology*, octubre de 2005; 4: 635-42.
15. Will RG, Zeidler M, Stewart GE, Macleod MA, Ironside JW, Cousens SN, et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob Disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 575-82.
16. Díaz M, León Bernal A. Presentación de casos. *Acta Médica Colombiana* 1985, 0(5): 221-3.