

11258

16

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**HALLAZGOS NEUROFISIOLÓGICOS EN PACIENTES
CON ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT JAKOB**

**TESIS DE POSTGRADO
PRESENTADA POR:
DRA. JOSEFINA VICENCIO PÉREZ**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD EN:
COMUNICACIÓN, AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y OTONEUROLOGÍA**

ASESOR

DRA. MARGARITA DELGADO SOLÍS

MÉXICO, D.F. 2005

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

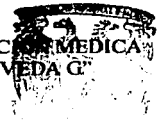
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Handwritten signature

DR. JOSE HALABE CHEREM
MEDICO JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

Handwritten signature

DRA. MARGARITA DELGADO SOLÍS
MEDICO TITULAR DEL CURSO
COMUNICACION, AUDIOLOGÍA, FONIATRÍA Y OTN
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACION 3 SUROESTE D.F.
C.M.N. SIGLO XXI
HOSP. DE ESPECIALIDADES
IMSS

PROTOCOLO NUMERO: 144/02

REVISADO
31 OCT 2002

DIV. EDUCACION E INVESTIG. MEDICA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

AGRADECIMIENTOS

A DIOS,

Por darme la oportunidad de venir a este mundo, brindarme salud, y estar junto a mí en los momentos en que más lo necesité.

A MI ESPOSO,

Por brindarme todo su amor, tiempo, apoyo y comprensión para seguir adelante cada día de mi vida y porque simplemente lo amo.

A LA DRA. MARGARITA DELGADO SOLÍS,

Por todos sus conocimientos y experiencia necesarios para mi formación y apoyo incondicional para la realización de este trabajo.

A MIS PADRES,

Por darme la vida, el cariño y la comprensión durante todos estos años, porque en ellos veo reflejados todos mis logros y porque sin su amor y apoyo nunca hubiera podido ser quien soy.

A MIGUEL Y LUIS,

Porque el tenerlos como hermanos y compartir con ellos los momentos más tiernos de mi vida despertó en mí el deseo de superarme.

A MIS SUEGROS,

Por todo el apoyo incondicional que me prestaron desde el momento en que los conocí y por el tiempo que no he podido compartir con ellos.

A FABIOLA, ERICA, GERARDO Y RUDY,

Por considerarlos desde siempre parte de mi familia, por sus palabras de aliento y por ser siempre como hasta ahora, gracias.

A CARLOS EDUARDO,

Por todos los momentos de entusiasmo que compartimos durante mi formación, compañero, amigo y colega de siempre.

A ANABEL ,

Porque en ella encontré a una compañera y amiga, sabiendo que siempre podré contar con su apoyo.

A MARTHA Y MARSOL

Por hacerme recordar los primeros meses de mi formación y por compartir momentos de alegría.

A SERGIO,

Por representar la esperanza de un futuro pleno y por ser una razón más para la realización de este trabajo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE

RESUMEN.....	1
ANTECEDENTES.....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
HIPÓTESIS.....	10
OBJETIVOS.....	10
MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS	10
PROCEDIMIENTOS.....	12
RESULTADOS.....	14
DISCUSIÓN.....	17
CONCLUSIONES.....	19
BIBLIOGRAFÍA.....	20
ANEXOS.....	24

RESUMEN

TÍTULO: Hallazgos Neurofisiológicos En Pacientes Con Enfermedad De Creutzfeldt Jakob.

OBJETIVO: Determinar los patrones neurofisiológicos observados en pacientes con Enfermedad de Creutzfeldt Jakob y realizar una correlación entre el cuadro clínico y éstos.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se incluyeron en el estudio pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Creutzfeldt Jakob a cargo del Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades CMN SIGLO XXI en el periodo comprendido entre Mayo -2001 y Junio 2002 a quienes se les realizaron estudios Neurofisiológicos tales como: EEG, PEATC Y PEACC.

RESULTADOS: Se obtuvieron 2 casos con ECJ en los cuales encontramos alteraciones en EEG con complejos de ondas agudas trifásicas característicos de esta enfermedad. En los Potenciales auditivos de Tallo cerebral observamos integridad de la vía auditiva con datos de adaptación patológica. En los potenciales auditivos de corteza cerebral observamos morfología adecuada de las ondas, latencias absolutas e intervalo P1-N1 disminuidos, aportando datos sobre el daño cortical que presentaron estos pacientes.

CONCLUSIONES: Los estudios neurofisiológicos son métodos para determinar el grado de deterioro cortical en relación con el cuadro clínico y evolución de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob.

PALABRAS CLAVE. Enfermedad Creutzfeldt Jakob. Electroencefalograma. Potenciales evocados auditivos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES

Existen alteraciones neurológicas con ciertos cambios patológicos llamados espongióticos, los cuales incluyen Enfermedad de Creutzfeldt Jakob (ECJ) y su nueva variante, el Síndrome de Gerstmann-Straussler, Síndrome de Scheinker e Insomnia familiar fatal en el humano; y Encefalopatía espongiiforme de Scrapie y bovina, entre otras, en animales. El agente etiológico ha sido considerado como transmisible, hereditaria o ambas.

(1)

La encefalopatía espongiiforme subaguda (EES) se refiere a la enfermedad cerebral distintiva, en la cual la demencia rápidamente progresiva y profunda es asociada con ataxia cerebelar y sacudidas mioclónicas difusas. Los mayores cambios neuropatológicos están en la corteza cerebral y cerebelar; las características notables de las lesiones son pérdida neuronal extendida y gliosis acompañada por una vacuolización impresionante o estado esponjoso de las regiones afectadas. (2)

Ambos la encefalopatía espongiiforme subaguda o la demencia lentamente progresiva con signos de afección piramidal y extrapiramidal fueron originalmente descritos por Creutzfeldt y Jakob.

La enfermedad afecta principalmente la corteza cerebral y cerebelar, generalmente en un modo difuso, a pesar de que en algunos casos son exclusivamente involucradas las regiones occipitoparietales. A pesar del hecho de que la enfermedad es secundaria a un agente, posiblemente un virus, las lesiones no muestran evidencia de reacción inflamatoria.

(2,3).

CLASIFICACIÓN:

1. Formas familiares ligados a mutaciones del gen codificador de proteínas priónicas (8%).

2. Formas iatrogénicas (5%).
3. Formas esporádicas (87%).
4. Nueva variante (Encefalopatía espongiiforme bovina – 41 casos conocidos). (3%).

Los priones son los agentes causantes de un grupo de enfermedades neurodegenerativas letales características de mamíferos, también conocidas como encefalopatía espongiiformes transmisibles. Estos agentes son capaces de propagarse dentro de un mismo huésped causando una lesión espongiótica y de transmitirse de huésped a huésped con elevado tiempo de incubación. (4)

Prusiner acuña el término prion (partícula infecciosa de naturaleza proteica) para diferenciarlo de virus y viroides. Es una forma alterada de una proteína celular funcional (PrP en mamíferos) que ha podido perder su función normal pero ha adquirido la capacidad de transformar la forma normal en patológica. (4)

Las enfermedades infecciosas serían el resultado de la presencia exógena de PrP, es decir, del catalizador efector o del núcleo. Las enfermedades esporádicas, aunque de etiología desconocida, podrían surgir por alteraciones metabólicas o bien mutaciones espontáneas que conlleven la formación de PrP (5).

La heterogeneidad fenotípica de la ECJ esporádica ha sido ligada bioquímicamente a distintos tipos de proteasas resistentes de la proteína priónica (tipo 1 y tipo 2 PrP^{sc}). (6)

Se han identificado 20 diferentes puntos de mutaciones e inserciones en el gen PRNP como causa de enfermedades priónicas hereditarias. Otras mutaciones tales como E200K son genéticamente ligadas a una presentación típica de ECJ. Un elemento del medio ambiente o genético puede afectar la edad de inicio de la mutación en diferentes generaciones. (7,8).

Enfermedad de Creutzfeldt Jakob Iatrogénica.

Las dos causas más importantes de enfermedad iatrogénica son cadáveres humanos contaminados por hormona del crecimiento derivada de la pituitaria e injerto de dura madre, reconocidas como riesgo en la mitad de los 80's (9,10,11,12,13).

La enfermedad aparece en todas partes del mundo y en todas las estaciones del año, con una incidencia anual de 0.45 casos por millón de la población. En Israelies e inmigrantes hacia Francia del Norte de África, la incidencia es mucho mayor. A pesar de que la incidencia reportada de Encefalopatía espongiiforme subaguda es un poco mayor en áreas urbanas que rurales, no se han observado agrupaciones temporoespaciales de estos casos en los Estados Unidos (2).

En Alemania se encontraron de Junio de 1993 a Mayo del 2001 un total de 1247 pacientes con sospecha de ECJ, siendo confirmados por autopsia 404 casos, con diagnóstico de probable ECJ un total de 369 casos en base a los datos clínicos y pruebas adicionales, encontrando un incidencia del 0.7 por cada millón de la población con un incremento en el 2002 a 1.3 (14).

Christoffersen observó una incidencia de la ECJ de 1 caso/millón por año en el país de Storstrom durante el periodo de 1990 a 1999 (15). Kulczycki, et al, observaron en Polonia durante el periodo de 1996 a 1998 un total de 60 casos probables o posibles de ECJ, con cambios neuropatológicos típicos de encefalopatía espongiiforme en 28 de ellos y un total de 24 pacientes con ECJ esporádica (16).

La encefalopatía espongiiforme subaguda transmisible es en la mayoría de los casos una enfermedad de la edad tardía, aunque puede ocurrir en adultos jóvenes y generalmente es fatal en un año. Los sexos son afectados igualmente. (2,17).

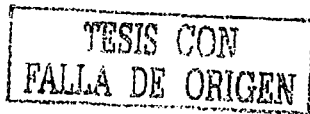
Algunas publicaciones sugieren que el periodo medio de incubación de ECJ relacionado con hGH es en promedio de 15 años (18).

El diagnóstico inicial de ECJ está basado en el cuadro clínico y es usualmente correcto en pacientes con una demencia progresiva que se presenta por menos de 2 años, con al menos dos de los siguientes signos neurológicos: mioclonus, signos visuales o cerebelares, signos piramidales y extrapiramidales, y mutismo acinético. (2, 8, 12, 17, 19).

Los estadios tempranos de la enfermedad son caracterizados por una gran variedad de manifestaciones clínicas, pero las más frecuentes son cambios en el comportamiento emocional y función intelectual, junto con anomalías de la función cerebelar y la visión, tales como distorsiones de las formas y alineamientos de objetos o deterioro de la agudeza visual. La degeneración de la corteza frontal se asocia a cambios de la personalidad, desinhibición y déficit cognitivo. Característicamente, la enfermedad progresa rápidamente, así que obviamente el deterioro puede ser visto de semana a semana y día a día. En general, las sacudidas mioclónicas son evocados por estímulos sensoriales de todo tipo, pero también ocurren espontáneamente. Estos cambios gradualmente terminan en estupor y coma, pero las contracciones mioclónicas pueden continuar hasta el final (2, 20, 21, 22).

En el diagnóstico de esta enfermedad se encuentran diversos métodos. Los exámenes de rutina en sangre y líquido cefalorraquídeo son normales. El electroencefalograma (EEG) es un estudio de gran utilidad (2).

En el EEG una actividad periódica es la sucesión de grafoelementos paroxísticos estereotipados (al menos tres) separados por intervalos casi idénticos. Los grafoelementos son siempre de mayor amplitud que la actividad de fondo, variando entre los 100 y los 300 microvoltios o incluso más. Pueden ser simples, complejos (morfología trifásica) o incluso muy complejos y polimorfos. (2,17, 23)



En la ECJ se encuentran actividades periódicas de corta duración (inferior a 4 segundos) y de distribución simétrico y sincrónica. Se observan grafoelementos escarpados difásicos o trifásico de aproximadamente 100-300 milisegundos de duración, que se repiten a un intervalo de 0.7 – 1.5 segundos. Presentan ondas agudas periódicas, ampliamente distribuidas sobre ambos hemisferios cerebrales, sincrónicas y simétricas. (17, 23)

Los cambios típicos del EEG se han encontrado en aproximadamente el 60 a 90% de los casos. En un análisis de su diagnóstico de sensibilidad y especificidad, los complejos de ondas agudas periódicos tuvieron una sensibilidad del 67% con una especificidad del 86% para el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt Jakob (24).

Dichos complejos de ondas constituyen un método diagnóstico específico para el diagnóstico de ECJ, pero puede ser visto en casos de intoxicación de litio, penicilina, antidepresivos tricíclicos y barbitúricos, en encefalopatías metabólicas y anóxicas, y en encefalitis viral tales como Encefalitis por Herpes simple (19, 23, 24, 25).

El gel de electroforesis bidimensional (2DE) para p130/131 es una prueba específica para el diagnóstico de ECJ. La reciente identificación de las proteínas p130/131 como miembro de la proteína familiar 14-3-3 ha conducido a una prueba basada en anticuerpos, la cual tiene una sensibilidad para el diagnóstico de ECJ del 98% y una especificidad del 99% (24).

Recientemente, la proteína 14-3-3 ha sido descrita como un marcador útil de LCR para el diagnóstico in vivo de ECJ. Las proteínas 14-3-3 son un grupo de proteínas altamente conservadas involucradas en la regulación de fosforilación proteínica y en la vía de la proteína cinasa activada mutógena. La isoforma gamma parece ser específica para el tejido nervioso (25).

Otto M, et al, encontró mediante la detección de proteínas 14-3-3 una sensibilidad del 94%, especificidad del 90% con un valor predictivo positivo del 92% (20, 26, 27).

Los valores de enolasa específica neuronal (NSE) mayores de 35ng/mL asociados con valores de 14-3-3 de más de 8ng/mL proporcionan el 100% de especificidad para ECJ en la población estudiada. Estos valores fueron sólo sensitivos en el 61% en detectar todos los pacientes con ECJ por lo que se requiere una correlación clínica cuidadosa. Adicionalmente, la concentración incrementada de proteína glial S-100 en LCR han dado resultados comparables con la prueba de NSE. (25,27, 28)

En ECJ esporádica, la Tomografía Computarizada (TC) o Resonancia Magnética (RM) cerebral muestra únicamente hallazgos inespecíficos tales como atrofia. (24)

En un paciente con ECJ, la RM mostró incremento de intensidad en la corteza estriada, tálamo y corteza cerebral. La RM tiende principalmente a aportar patrones topográficos. La RM puede mostrar signos de hiperintensidad bilateral en los ganglios basales en 79% de los casos (12, 17, 20, 24) . Además se observan áreas de hiperintensidad en la corteza cerebral que corresponden con la localización de los complejos de ondas periódicas agudas en el EEG (29). Se puede utilizar la RM de difusión pesada en el diagnóstico temprano de la ECJ y monitoreo de la progresión. (12, 29)

La amplitud de la onda N20 en potenciales somatosensoriales del nervio mediano, empieza a disminuir con la progresión de la enfermedad hasta que finalmente desaparece sin prolongación de la latencia N20, mientras que otros componentes de latencia corta se conservan. La amplitud de N20 refleja el daño cortical de los pacientes con ECJ. (30)

Estudios como EEG , RM y detección de proteínas 14-3-3 en el LCR apoyan o debilitan la sospecha clínica de la enfermedad, pero el diagnóstico definitivo de ECJ requiere examinación postmortem del cerebro. (19, 26)

Los estados tempranos de intoxicación de litio, encefalopatía metabólica, meningitis carcinomatosa, o incluso enfermedad de Schilder pueden simular la EES. Los cambios mentales tempranos pueden ser mal interpretados como una reacción emocional atípica e inusual intensa por factores ambientales o como una de las psicosis mayores. Se ha confundido el diagnóstico al inicio de la enfermedad con Crisis conversivas. (2, 21)

Los pacientes que se encuentran en estadios tardíos de EES pueden por un tiempo ser tomados como una enfermedad de Alzheimer con mioclonus o Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, síndrome demencial, hasta que evoluciona rápidamente el cuadro clínico claro (2, 31).

No se conoce un tratamiento específico. En vista de la transmisibilidad de la enfermedad de humanos a primates o introgénicamente de paciente a paciente, podrían ser tomadas ciertas precauciones en el cuidado de médicos y manejo de materiales de pacientes con ECJ. No es necesario el aislamiento. El agente transmisible es resistente a la ebullición, formol, alcohol y radiación ultravioleta, pero puede ser inactivado por autoclave a 132 grados y 15 lb/in² por una hora o por inmersión por una hora en hipoclorito de sodio al 5% (blanqueador casero). El realizar una biopsia cerebral o autopsia no lleva un riesgo especial. Obviamente tales pacientes o algún otro conocido por demencia no podría ser donador de órganos para transplantes. (2, 31)

Actualmente no existe una terapia efectiva para la ECJ. Los agentes antivirales amantadina, vidarabina, y aciclovir han sido inefectivos. (2, 31)

El agente más prometedor que parece ser menos tóxico, derivado de la anfotericina B, es el MS-8209. Efectivamente este componente tiene un amplio espectro de actividad antipirónica y constituye la única molécula existente para prolongar el tiempo de sobrevida

cuando el tratamiento se inicia en estadios tardíos de la infección. (32) La fenotiazina inhibe la producción de priones, el agente causal, en cultivos de células del neuroblastoma. (33)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Pueden las alteraciones neurofisiológicas en pacientes con enfermedad de Creutzfeldt Jakob servir como factores predictivos y pronósticos de la misma?

HIPÓTESIS

Los hallazgos neurofisiológicos observados en Electroencefalograma (EEG), Potenciales evocados auditivos de Tallo (PEATC) y Corteza Cerebral (PEACC) en pacientes con demencia son útiles como factores predictivos de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob.

OBJETIVOS

1. Determinar los patrones neurofisiológicos observados en pacientes con ECJ por medio de EEG y Potenciales auditivos de Tallo y Corteza Cerebral y realizar una correlación entre el cuadro clínico y estos.

MATERIAL, PACIENTES Y METODOS

1. **Diseño del estudio.** Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, descriptivo.
2. **Universo de trabajo:** Pacientes a cargo del Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades CMN SIGLO XXI con diagnóstico de Enfermedad de Creutzfeldt Jakob durante el periodo comprendido entre Mayo - 2001 y Junio- 2002 a quienes se les realizaron estudios Neurofisiológicos tales como: EEG, PEATC Y PEACC.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Variable Independiente:

1. Enfermedad de Creutzfeldt Jakob.

***Descripción operativa:** Alteración neurológica de aspecto anatómico degenerativo, con frecuente estado esponjoso de la corteza cerebral, asociada a afectación de los ganglios basales con expresión clínica de demencia.

Variables Dependientes:

1. Alteraciones Neurofisiológicas encontradas en EEG.

***Descripción operativa.**

ELECTROENCEFALOGRAFÍA. Método para registrar gráficamente los fenómenos eléctricos que se desarrollan en el encéfalo, consistentes en oscilaciones de potencial que en condiciones normales y de reposo psicosensores tienen un ritmo relativamente uniforme y constante; pero que se modifica variadamente en la actividad psicosensores y en estado morbo.

2. Alteraciones Neurofisiológicas encontradas en PEATC y CC.

***Descripción operativa.**

POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS DE TALLO Y CORTEZA CEREBRAL. Es un registro de respuestas neurosensoriales a lo largo de la vía acústica, conducidas a través del VIII nervio craneal hasta la corteza cerebral después de una estimulación sonora repetida.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tamaño de la Muestra: Obtuvimos un total de 4 pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Creutzfeldt Jakob a cargo del Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades CMN SIGLO XXI en el periodo comprendido entre Mayo -2001 y Junio 2002. Dos pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y 2 fueron excluidos; uno de ellos no aceptó cooperar para los estudios y el otro falleció.

Criterios de Selección:

- I. **Criterios de Inclusión:** Pacientes con Enfermedad de Creutzfeldt Jakob de ambos sexos y cualquier edad.
- II. **Criterios de no inclusión:** Pacientes con algún grado de demencia sin diagnóstico de Enfermedad de Creutzfeldt Jakob.
- III. **Criterios de Exclusión:** Muerte o falta de cooperación del paciente para realización de los estudios.

PROCEDIMIENTOS

Se investigó el total de pacientes que cursaron con Enfermedad de Creutzfeldt Jakob manejados por el Servicio de Neurología del HE CMN S.XXI mediante la revisión de la libreta de Ingresos y Egresos de dicho servicio.

El estudio de Electroencefalografía se realizó por Médicos especialistas del servicio de Neurofisiología previa colocación de electrodos bajo técnica habitual para su registro e interpretación.

Los estudios de Potenciales Auditivos de Tallo y Corteza Cerebral fueron realizados por Médicos especialistas en Otoneurología previa limpieza de los sitios convencionales para la colocación de los electrodos, a través de los cuales se transmitirá el estímulo predeterminado por el equipo de potenciales y posteriormente interpretado por dichos especialistas.

Se solicitó a la familia de cada paciente su consentimiento para la realización de dichos estudios.

CONSIDERACIONES ETICAS

No existió riesgo alguno durante la realización de los estudios neurofisiológicos mencionados, manteniéndose la información como confidencial.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

- I. Recursos humanos. Personal médico adscrito al Servicio de Otoneurología y Neurofisiología.
- II. Materiales. Un electroencefalógrafo, mesa de exploración, Equipo para Potenciales auditivos, pasta conductora, electrodos y material para su colocación.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

RESULTADOS

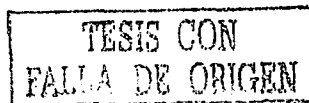
REPORTE DE CASOS

CASO I.

Femenino de 55 años de edad (diestra), quien presentó una historia de inestabilidad durante la marcha con lateropulsión indistinta de 45 días de evolución. Posteriormente presentó temblor distal de miembros superiores e inferiores de un mes de evolución. Desorientación, labilidad emocional, inquieta, movimientos mioclónicos de la cabeza y pérdida del control de esfínter urinario.

Durante la exploración neurológica presentó un Minimental de 26, alteraciones de la memoria mediata e inmediata, alteración de las funciones mentales superiores. Nervios craneales sin alteraciones. Temblor de mediana amplitud constante a nivel cefálico y ambas extremidades superiores de predominio derecho. Dismetrias y diadiadococinesias de predominio derecho. Marcha atáxica. La Tomografía de cráneo mostró atrofia temporal bilateral.

El electroencefalograma estuvo conformado en su etapa de reposo por actividad alfa rítmica y sincrónica de 11 Hz y de 30 uV de amplitud, distribuida sobre las regiones parietooccipitales. Actividad beta de 15Hz y de 5 uV. De amplitud, de distribución generalizada. Actividad theta de 7Hz intermitente de distribución difusa. Se registraron ondas agudas de 40 uV de amplitud intermitentes presentándose en forma paroxística dando la impresión de brote supresión que predominaron en las regiones frontales bilaterales y que tendieron a ser trifásicas. Se registró actividad delta intermitente y difusa (Ver Anexos-Figura 1).



Los Potenciales auditivos de Tallo Cerebral mostraron adecuada morfología de las ondas I, III y V. Latencias absolutas dentro de límites normales. Intervalos interondas dentro de parámetros normales. Relación de amplitud I-V conservada. Tiempo de conducción central conservado. Replicabilidad adecuada. Paso de baja a alta tasa de estimulación prolongada en forma bilateral (Ver Anexos - Figura 2).

En los Potenciales evocados auditivos de corteza cerebral se presentó morfología adecuada de las ondas P1, N1, P2 y N2 con latencias absolutas disminuidas, el intervalo P1-N1 discretamente acortado (Ver Anexos - Figura 3).

CASO II.

Femenino de 58 años de edad (diestra), quien presentó una historia de 5 meses de evolución parestesias en miembros superiores e inferiores izquierdos, movimientos mioclónicos, alteraciones progresivas de la conducta; alteraciones en la deglución y pérdida del control de esfínteres de 10 días de evolución.

Durante la exploración neurológica presentó un Minimal de 16, alteración en la memoria mediata e inmediata, labilidad emocional, disartria, disminución generalizada de la fuerza, movimientos atáxicos de predominio izquierdo, dismetrias y disdiacocinesias de predominio izquierdo, hiperreflexia, espasticidad de extremidades superiores e inferiores. La Tomografía de cráneo no mostró alteraciones.

El Electroencefalograma estuvo conformado en su etapa de reposo por actividad alfa rítmica y sincrónica de 8-10 Hz y de 20 uV de amplitud, distribuida sobre las regiones parietooccipitales. Actividad beta de 15Hz y de 5uV de amplitud de distribución generalizada. Se registraron ondas agudas trifásicas de 50-60 Hz de amplitud,

seudoperiódicas, que tendieron a formar complejos. Actividad delta de 3-4 Hz y de 30-40 uV de amplitud (Ver Anexos - Figura 4).

En los Potenciales evocados auditivos de Tallo Cerebral se observó adecuada morfología de las ondas I, III y V del lado derecho y morfología no bien definida del lado izquierdo. Latencias absolutas dentro de límites normales. Intervalos interondas dentro de parámetros normales. Relación de amplitud I-V invertida. Tiempo de conducción central conservado. Replicabilidad adecuada. Paso de baja a alta tasa de estimulación conservada del lado izquierdo y prolongada del lado derecho (Ver Anexos - Figura 5).

En los Potenciales evocados auditivos de Corteza Cerebral se observó adecuada morfología de las ondas con latencias absolutas disminuidas, el intervalo P1-N1 acortado, presentando una relación inversamente proporcional de amplitud y latencia al incrementar la intensidad del estímulo (Ver Anexos - Figura 6).

Para realizar un mejor análisis de los trazos de los estudios Neurofisiológicos incluimos trazos sin patología central y poder observar las diferencias que existen con estudios de casos con ECJ de EEG. PEATC y PEACC (Ver Anexos Figuras 7, 8 y 9, respectivamente).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

El diagnóstico inicial de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob está basado en el cuadro clínico y apoyado en las alteraciones encontradas en estudios neurofisiológicos, sobre los cuales existen pocos datos reportados en la literatura debido principalmente a su baja incidencia. El estudio Neurofisiológico que se realiza con mayor frecuencia para el diagnóstico de la ECJ es el Electroencefalograma.

En el primer caso reportado en nuestro estudio se observó en el EEG la presencia de ondas agudas de 40 μ V de amplitud, intermitentes de predominio en regiones frontales y trifásicas con distribución difusa.

En el caso II se registraron en el EEG ondas agudas trifásicas de 50-60 Hz de amplitud, seudoperiódicas, que tendieron a formar complejos. Actividad delta de 3-4 Hz y de 30-40 μ V de amplitud.

Dichos hallazgos están apoyados por lo referido por Ortega-Albás y Zerr- Inga quienes también encontraron grafoelementos complejos (morfología trifásica) en pacientes con ECJ, observando las diferencias que existen con los grafoelementos de un estudio normal. Figura 7.

Las alteraciones observadas de los PEATC en ambos casos aportan únicamente datos de adaptación patológica con integridad de la vía auditiva, ya que la morfología y latencias absolutas de las ondas se encontraron dentro de parámetros normales.

Debido a que la serotonina es producida por un grupo de neuronas de los núcleos del raquí localizados en el tallo cerebral es posible determinar el estado de la corteza cerebral mediante el estudio de Potenciales auditivos de Corteza cerebral. La mayor concentración

de serotonina está localizada en la corteza cerebral en el área sensorial primaria especialmente en la corteza auditiva, en su capa IV que recibe la aferencia talámica.

Wood refiere que los Potenciales evocados auditivos de corteza cerebral representan la actividad cortical del lóbulo temporal que se encuentra íntimamente relacionada con la serotonina.

En los PEACC la morfología adecuada de las ondas, latencias absolutas de las ondas disminuidas y el intervalo P1-N1 aportan datos sobre el daño que existe a nivel de la corteza cerebral en este tipo de pacientes. Se observó al comparar los PEACC de ambos casos que el caso I presentó mayor amplitud y en el caso II una disminución de latencia de las ondas en una etapa avanzada de la enfermedad. Shiga y cols. Encontraron hallazgos similares en un estudio de potenciales somatosensoriales del nervio mediano, en el que se reportó disminución de amplitud de la onda N20 en relación con la progresión de la enfermedad hasta que finalmente desaparece; observando que la amplitud de la onda N20 refleja el daño cortical de los pacientes con ECJ.

La relación entre el cuadro clínico y las alteraciones en los estudios Neurofisiológicos se explica por el hecho de que el caso I se encontró en una etapa clínica temprana de la enfermedad con alteraciones en los estudios de EEG, PEATC y CC menos evidentes; mientras que el caso II presentó una evolución clínica más avanzada con alteraciones en los estudios Neurofisiológicos más importantes. Sin embargo, no se han publicado estudios suficientes que apoyen esta relación.

CONCLUSIONES

Las alteraciones representadas en el Electroencefalograma por ondas agudas trifásicas son características de daño cortical como el que se presenta en la Enfermedad de Creutzfeldt Jakob. Los cambios observados en los Potenciales evocados auditivos de Tallo Cerebral únicamente otorgan datos de lesión a nivel central con integridad de la vía a través del Nervio coclear hasta la corteza cerebral.

Los Potenciales evocados auditivos de corteza cerebral proporcionan datos importantes sobre el daño de la corteza cerebral según la evolución clínica de la Enfermedad de Creutzfeldt Jakob.

Estudios recientes muestran la relación de serotonina con la corteza auditiva primaria y secundaria ya que su producción se encuentra dada por un grupo de neuronas a nivel del Tallo cerebral, encontrando la mayor producción de serotonina a nivel de corteza auditiva, modificando así los potenciales auditivos de corteza cerebral en morfología, latencias y en amplitudes.

Los estudios neurofisiológicos son métodos para determinar el grado de deterioro cortical en relación con el cuadro clínico y evolución de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob, considerando los cambios espongióticos característicos a nivel cortical en este tipo de pacientes que tienen un pronóstico malo a corto plazo. Sin embargo, consideramos que sería necesario realizar estudios con muestras más representativas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Robles Alfredo. Pruebas complementarias en el diagnóstico de la demencia. Hospital General de Galicia. Santiago de Compostela (España).
2. Adams Raymond. Principles of Neurology. Editorial McGraw-Hill. 6a. ed. 1997. CD.
3. Giraud P, Alperovitch A., Chazot G. Creutzfeldt Jakob disease. *Revue du Practicien* 1999; 49(9): 948-53.
4. Gasset M. et al. Los priones y su biología. Simposio: Enfermedades priónicas. *Rev. Neurol* 2000; 31 (2): 129-132.
5. Puoti G, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: Co-occurrence of different types of PrPSc in the same brain. *Neurology* 1999; 53: 2173-2176.
6. Mastrianni J.A. , et al. Inherited prion disease caused by the V210I mutation. *Neurology* 2001; 57: 2198-2205.
7. Rosenmann H., et al. Preliminary evidence for anticipation in genetic E200K Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1999; 43: 1328-1329.
8. Taraturo AL, et al. Insomnia associated with thalamic involvement in E200K Creutzfeldt Jakob disease. *Neurology* 2001; 58(3): 362-7.
9. Dickson Dennis W. and Brown Paul. Multiple prion types in the same brain. Is a molecular diagnosis of CJD possible? *Neurology* 1999; 53: 1903-1904.
10. Brown P, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 2000; 55: 1075-1081.

11. Croes E.A. , et al. The first two patients with dura mater associated Creutzfeldt Jakob disease in the Netherlands. *Journals of Neurology* 2001; 248(10): 877-80.
12. Robinstein, Alejandro A; Whinteman Michelle L; Shebert Robert. Abnormal Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Creutzfeldt Jakob disease following corneal transplantation. *Arch. Neurol* 2002; 59: 637-9.
13. Rosted P. Jorgensen VK. Prion strain causing bovine spongiform encephalopathy in cattle. *Annals of Surgery* 2002; 235(2): 311.
14. Mollenhaver B., et al. Epidemiology and clinical symptomatology of Creutzfeldt Jakob disease (Germany). *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2002; 127(7): 312-7.
15. Christoffersen BR, Jansen J. Creutzfeldt Jakob syndrome in the country of Storstrom during the period 1990-1999. Was there a significant accumulation of cases?. *Rev.Ugeskrift for Laeger* 2001; 163(45): 6275-9.
16. Kulezycki J. Tojkowskaw, Niedzielska K. Epidemiological studies on Creutzfeldt Jakob in Poland. *Folia Neuropatologica* 2001; 39(3): 175-9.
17. Gertz H.J., Henkes H., and Cervos-Navarro J. Creutzfeldt-Jakob disease: Correlation of MRI and neuropathologic findings. *Neurology* 1988; 38: 1481-1482.
18. Huillard d'Aignaux J., et al. Incubation period of Creutzfeldt-Jakob disease in human growth hormone recipients in France. *Neurology* 1999; 53: 1197-1201.
19. Zerr Inga. 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.
20. Mittal Sanjay, et al. Correlation of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging with neuropathology in Creutzfeldt Jakob disease. *Arch. Neurol.* 2002; 59: 128-134.

21. Solvason, H. Brent, et al. Psychological versus biological clinical interpretation: A patient with prion disease. *The Am. Journal of Psychiatry* 2002; 159(4): 528-537.
22. Parchi P., et al. A subtype of sporadic prion disease mimicking fatal familial insomnia. *Neurology* 1999; 52: 1757-1763.
23. Ortega-Albás J.J. Electroencefalograma en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Rev. Neurol* 2000; 31 (2): 152-155.
24. Zerr Inga, et al. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by two-dimensional gel electrophoresis of cerebrospinal fluid. *The Lancet* 1996; 348: 846-849.
25. Zerr Inga, et al. Detection of 14-3-3 Protein in the Cerebrospinal Fluid Supports the Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease. *Annals of Neurology* 1998; 43 (1): 32-40.
26. Otto M, et al. Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt Jakob disease. *Neurology* 2002; 58 (2): 192-7.
27. Douglas J. Lanska. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: Effect of clinical criteria on incidence estimates. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2001; 56: 1422-1423.
28. Aksamit Allen Jr.; Preissner Carol and Homburger Henry. Quantification of 14-3-3 and neuron-specific enolase proteins in CSF en Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2001; 57: 728-730.
29. Maoo-Draayer Y, et al. Emerging patterns of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance en Creutzfeldt Jakob disease: case report and review of the literature. *Am Journal of Neuroradiology* 2002; 23(4): 550-6.
30. Shiga Y, et al. Decrement of N20 amplitude of the median nerve somatosensory evoked potential in Creutzfeldt Jakob disease. *Journal of Clinical Neurophysiology* 2001; 18(6): 576-82.

31. Deslyz J.P. Risk prevention of transmissible subacute spongiform encephalopathy. *Revue du Practicien* 1999; 49(9): 966-70.
32. Seman M, Adjou KT. Therapeutic prospects for subacute transmissible spongiform encephalopathies. *Revue du Practicien* 1999; 49(9): 971-5.
33. Amoral L, Kristianson J.E. Phenothiazines: potential management of Creutzfeldt Jakob disease and its variants. *International Journal of Antimicrobial Agents* 2001; 18(5): 411-7.

ANEXOS

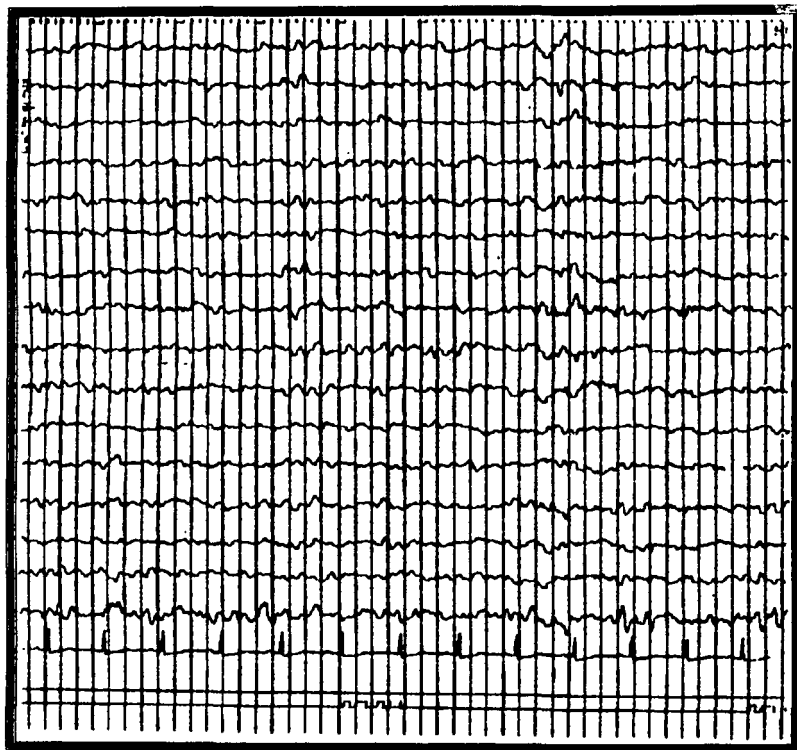


FIGURA 1.

Traza de Electroencefalograma del caso I con presencia de grafoelementos trifásicos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

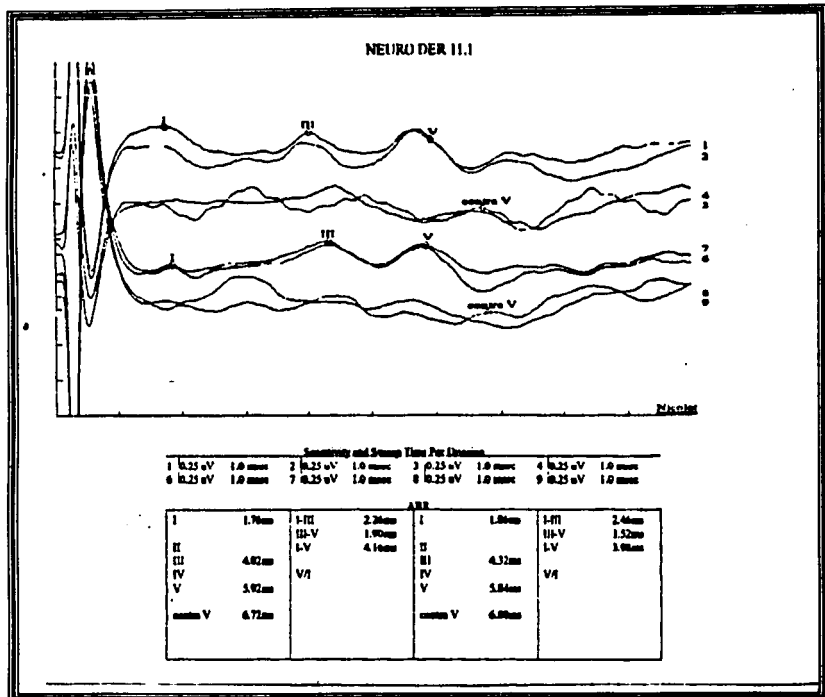
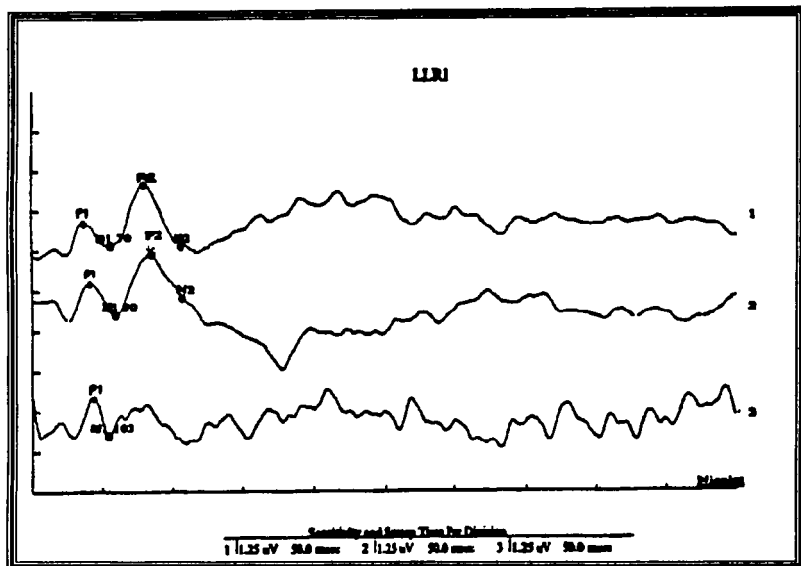


FIGURA 2.

Alteraciones en Potenciales evocados auditivos de Tallo Cerebral de una

Mujer de 55 años de edad con ECJ de 45 días de evolución.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



IZQUIERDO

P1 70	36.87ms	P1 - N1	19.13	P1 103	41.30ms	P1 103 N1	12.70ms
N1	56.00ms			N1	54.00ms		
P2	81.00ms						
N2	106.00ms						
P1 90	38.35ms	P1 90 - N1	20.65ms				
N1	59.00ms						
P2	86.00ms						
N2	107.00ms						

FIGURA 3.

Potenciales Evocados Auditivos de Corteza Cerebral del caso I (ECJ).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

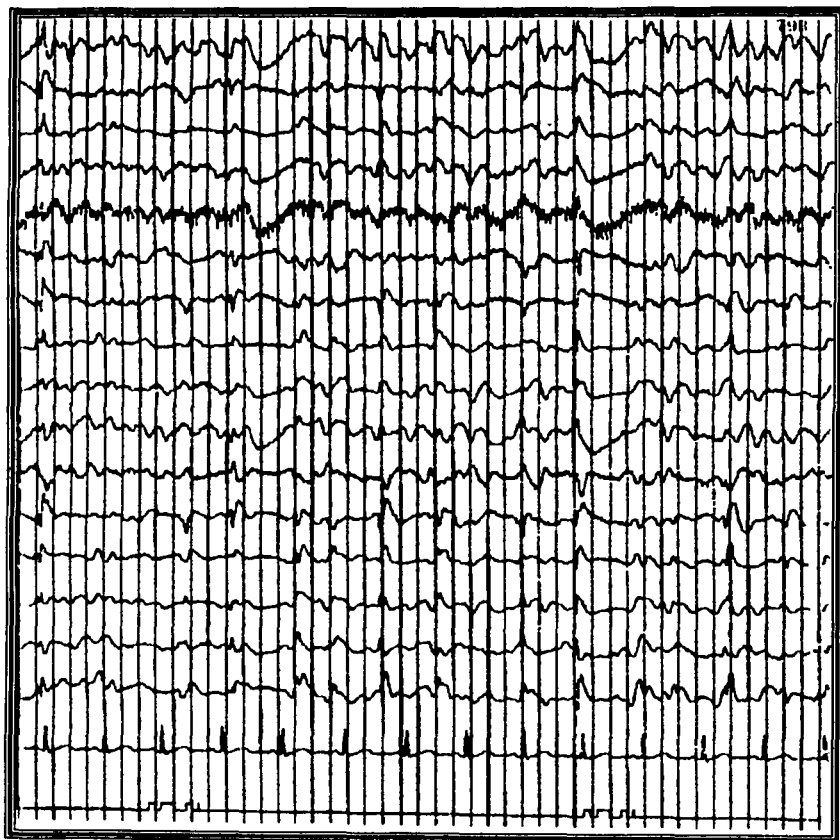


FIGURA 4.

Trazo de Electroencefalograma con ondas agudas trifásicas observadas en el caso II.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

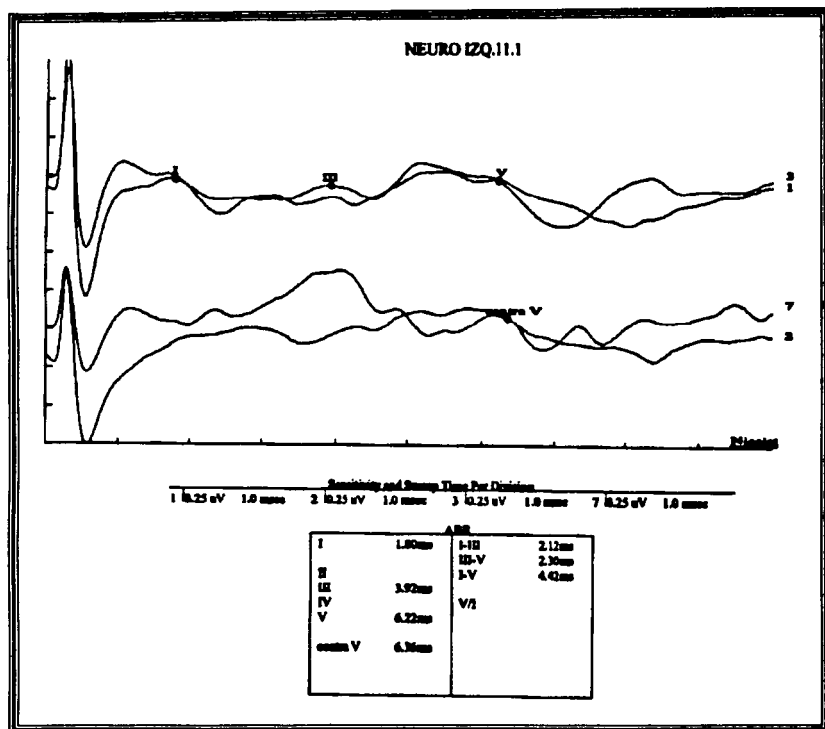


FIGURA 5. A

Alteraciones en Potenciales evocados auditivos de Tallo Cerebral de una mujer
de 58 años de edad con ECJ de 5 meses de evolución. A. Neuro Izquierdo.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

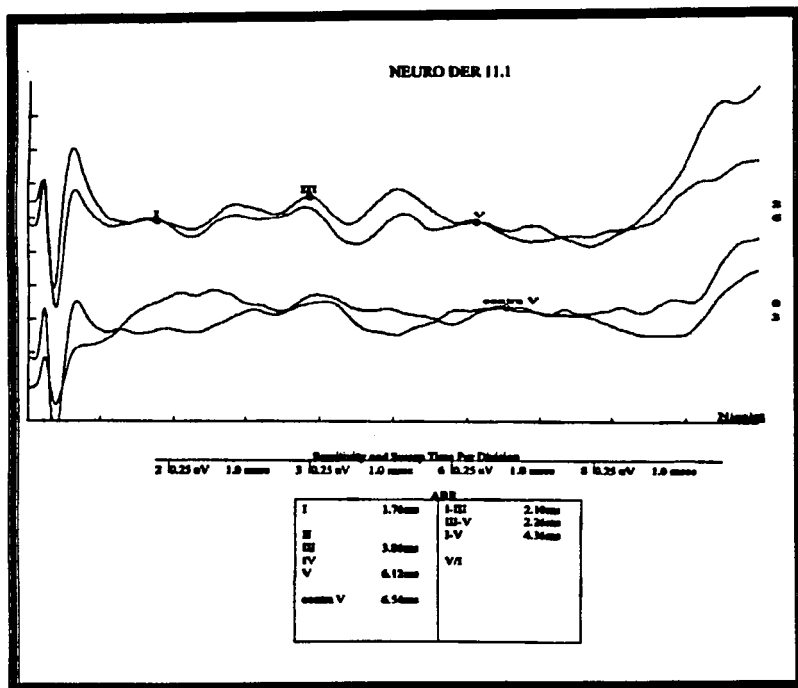


FIGURA 5. B

Alteraciones en Potenciales evocados auditivos de Tallo Cerebral de una mujer de 58 años de edad con ECJ de 5 meses de evolución. B. Neuro Derecho.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

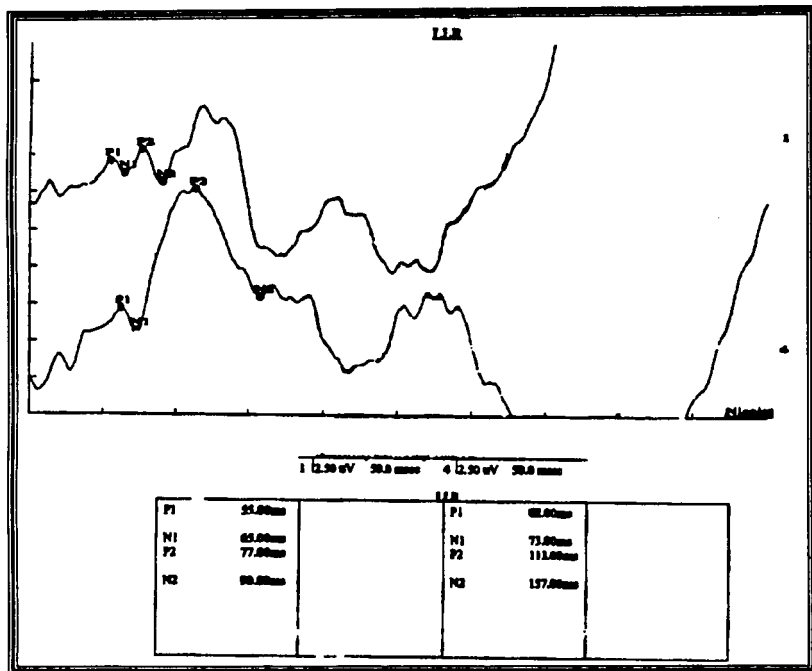


FIGURA 6.

Potenciales Evocados Auditivos de Corteza Cerebral en el caso II con

latencia y amplitud de las ondas disminuido.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

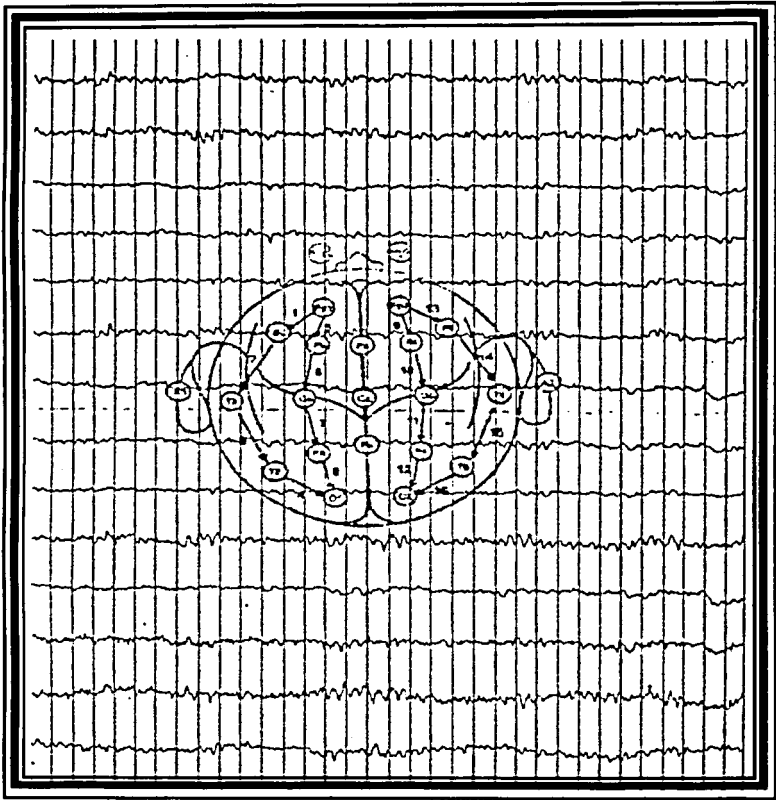


FIGURA 7

Trazo normal de un electroencefalograma

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

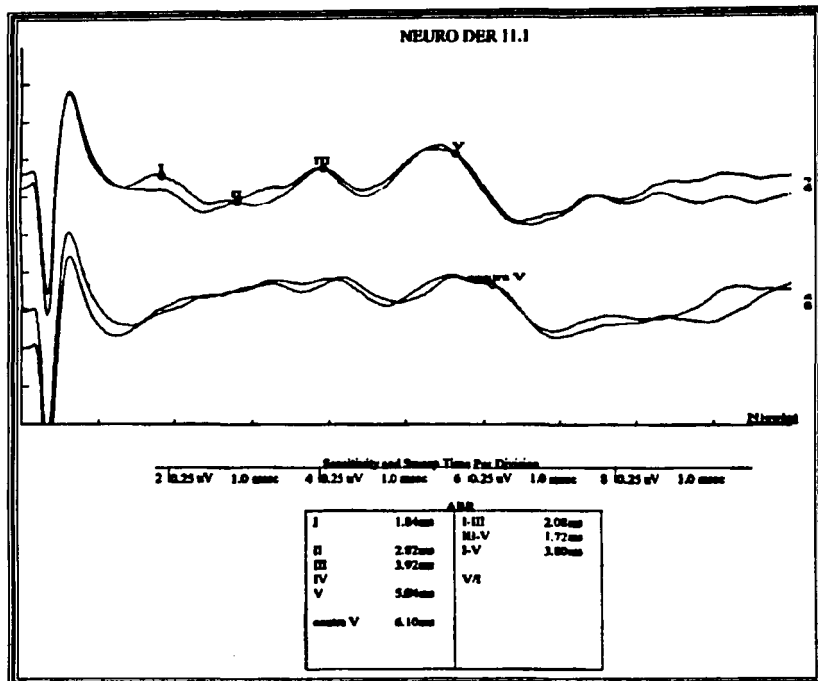


FIGURA 8

Estudio de PEATC con morfología, latencia e intervalos interondas

Dentro de parámetros normales (Sin patología central).

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

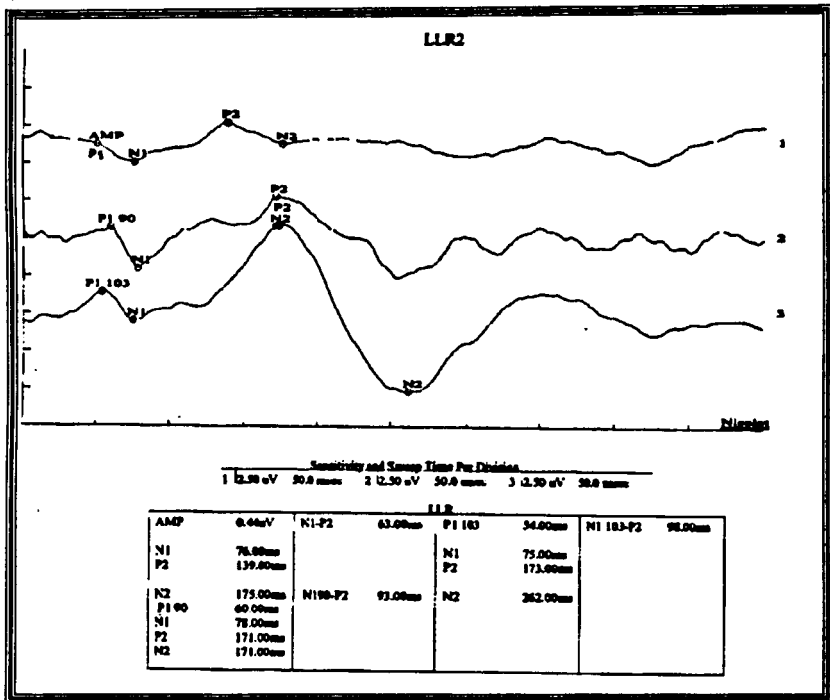


FIGURA 9.

Trazo de PEACC con adecuada amplitud y latencia en un estudio normal.

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN