

Revisión de una serie de casos con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (ECJe) en el Hospital General Universitario de Ciudad Real.

Carrasco García de León S.¹, Hernández González A.¹, Cabello De la Rosa J.P.¹, Flores Barragán J.M.¹, Ortiz Díaz-Miguel R.², López Menéndez C.³, Vaamonde Gamo J.¹

Resumen

Objetivo: Describir las características clínicas, radiológicas y moleculares, de los pacientes diagnosticados de ECJe en la Unidad de Neurología del HGUCR. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo de los casos diagnosticados de prionopatía entre 2008 y 2018. **Resultados:** Se incluyen 4 casos con diagnóstico final de ECJe probable. Media edad: 63,7 años. Síntoma inicial: 2 ataxia cerebelosa (1 con pródromos inespecíficos), 1 síndrome constitucional y 1 afasia pseudoictal y parkinsonismo atípico. Todos presentaron deterioro mental y mioclonias en la evolución. El EEG mostró patrón típico en 2, y Proteína 14-3-3 positiva en LCR en todos. La RM cerebral mostró características típicas en 2. Los genotipos moleculares tras el análisis del codón 129 fueron: V/V (1), M/M (2) y M/V (1). **Conclusión:** La tasa de incidencia de nuestra serie es de 1,5 casos/millón habitantes-año, similar a lo descrito en la literatura. Se requiere un alto grado de sospecha clínica y más en casos con inicio atípico.

Abstract

Background and aims: The aim of this study was to describe the clinical phenotype, radiological and molecular characteristics, of sCJD patients studied in the Neurology Unit at HGUCR. **Methods:** Retrospective analysis of patients with prionopathy from 2008 to 2018. **Results:** 4 patients were included with final diagnosis of probable sCJD. Mean age: 63.7 years. Symptoms at onset: 2 cerebellar ataxia (1 with non-specific prodromes), 1 constitutional syndrome and 1 aphasia and atypical parkinsonism. All patients presented cognitive deterioration and myoclonus at clinical outcome. EEG showed typical pattern in 2; and positive CSF 14-3-3 protein determination in all cases. MRI showed distinctive features in 2. The distribution of the genotype at codon 129 in this cohort was: V/V (1), M/M (2) y M/V (1). **Conclusion:** In our series, the annual incidence rate was 1.5 cases per 1 million population per year, similar to those reported in literature. Significant degree of clinical suspicion is required, particularly this atypical onset form.

Palabras clave: Creutzfeldt-Jakob — Biomarcadores — Encefalopatía espongiiforme

Keywords: Creutzfeldt-Jakob disease — Biomarkers — Spongiform encephalopathy

Correspondencia:

Sira Carrasco García de León

Servicio de Neurología. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

e-mail: sirac@sescam.jccm.es

¹Servicio de Neurología. HGUCR.

²Servicio de Cuidados Intensivos. HGUCR.

³Servicio de Radiología. HGUCR.

INTRODUCCIÓN

Las encefalopatías espongiformes transmisibles son un grupo de enfermedades neurodegenerativas letales que afectan al ser humano y a los animales, y que pueden ser transmitidas, en su mayoría, a animales de laboratorio. Se caracterizan por el acúmulo en las neuronas de una isoforma alterada (PrP^{Sc}, scrapie) de la proteína priónica normal (PrP celular o PrP^C), pudiendo manifestarse como un trastorno esporádico, hereditario, o adquirido a través de material exógeno que contenga priones. La PrP^C es codificada por un gen localizado en el cromosoma 20, y su función es desconocida pero podría tener un papel en los sistemas antioxidantes o del metabolismo celular⁽¹⁾. Lo cierto, es que la PrP^{Sc} es relativamente insoluble y resistente a proteasas, por lo que tiende a acumularse en los tejidos formando estructuras amiloideas, y estos depósitos se relacionan con los cambios neuropatológicos. Se desconoce el mecanismo por el que esta proteína anómala se autopropaga en el sistema nervioso central induciendo la reconfiguración de la PrP celular [1]. La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (ECJe) representa el 85% de todos los casos y es la prionopatía humana más común⁽²⁾. Tiene una distribución universal y una incidencia mundial de 1 caso por millón de habitantes / año⁽³⁾. La presentación clínica típica incluye una demencia rápidamente progresiva, mioclonias y ataxia cerebelosa. Frecuentemente en la evolución, y en menor porcentaje al inicio, se detectan trastornos visuales complejos o síntomas extrapiramidales. Más raras son presentaciones pseudoictales, o como síndrome talámico⁽²⁾. Sin embargo, a pesar de estas características descritas y conocidas, la enfermedad muestra una amplia heterogeneidad clínica cuya base patogénica es desconocida pero se cree tendría relación con los diferentes genotipos del codón 129 (en el gen que codifica la PrP^C) o el isotipo de la proteína priónica patológica depositada en el cerebro⁽⁴⁻⁶⁾. El codón 129 tiene el polimorfismo que codifica para Metionina (M) o Valina (V). Así, mientras en la población caucásica lo más frecuente es la heterocigosis para el codón 129 (M/V), los casos de ECJe son en su mayoría homocigotos (especialmente M/M)^(1,6,7). En España la distribución de esta variable en los casos de ECJe en los que se ha estudiado el polimorfismo del codón 129 es: M/M un 61%, V/V 20% y heterocigotos (M/V) el 19%⁽⁸⁾.

El diagnóstico de ECJ “posible” se realiza por

la clínica, y pasa a ser “probable” cuando se añaden cambios típicos en el electroencefalograma (EEG), alteraciones características en Resonancia Magnética (RM) cerebral, o se comprueba la presencia de la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo (LCR), de acuerdo a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽⁹⁾. El diagnóstico de certeza se basa en el examen neuropatológico del cerebro, siendo la pérdida neuronal, astrogliosis y la espongiosis los hallazgos histológicos más característicos. En ausencia de esta confirmación anatómopatológica, el diagnóstico requiere un riguroso diagnóstico diferencial y que los exámenes complementarios descarten otras entidades que pueden ofrecer similitudes, como enfermedades neurodegenerativas, infecciosas, oncológicas o tóxico-metabólicas, y fundamentalmente encefalitis autoinmunes⁽²⁾. Muy recientemente se están desarrollando técnicas de detección de la PrP in vivo, concretamente en LCR y mucosa olfatoria, lo que podría suponer un avance decisivo en el diagnóstico de estas enfermedades^(10,11).

Presentamos un estudio retrospectivo de los casos diagnosticados de prionopatía entre 2008 y 2018 en la Unidad de Neurología del HGUCR. Se incluyen 4 casos con diagnóstico final de ECJe probable, y describimos las características clínicas, radiológicas y moleculares de dichos pacientes.

PRESENTACIÓN DE CASOS

Caso 1

Mujer de 69 años de edad, que consultó por inestabilidad en la marcha y falta de coordinación de las extremidades superiores de 3 meses de evolución. A su ingreso (enero 2008) la exploración neurológica revelaba disartria escandida, dismetría dedo-nariz y talón-rodilla bilateral, ataxia truncal y un trastorno de la marcha severo con aumento de la base de sustentación e incapacidad para la deambulación autónoma. Durante la evolución presentó un notable empeoramiento del cuadro cerebeloso con ataxia truncal severa que le imposibilitaba incluso la sedestación. La dismetría en las extremidades superiores era tan incapacitante que le impedía la realización de las actividades de la vida diaria (comer, asearse, vestirse). Progresivamente aparecieron mioclonias, incontinencia urinaria y deterioro cognitivo. El fallecimiento se produjo a los 2 meses del alta hospitalaria y a los 7 meses del inicio de los síntomas.

Las pruebas analíticas para descartar patologías

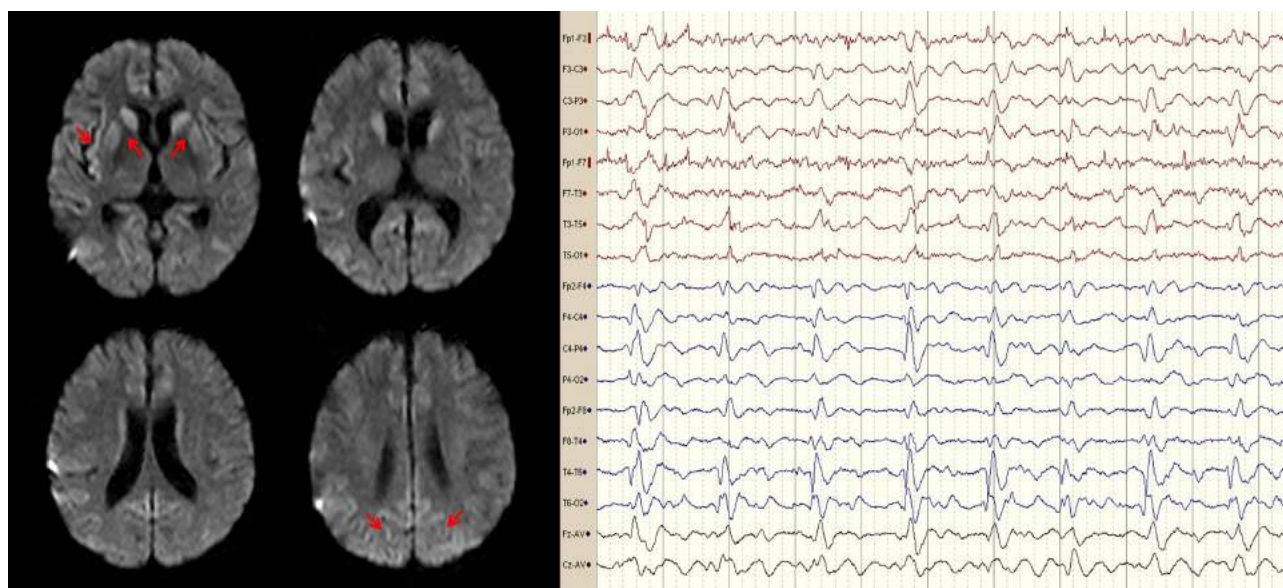


Fig. 1. Composición de imágenes correspondientes al caso 2. RM cerebral, cortes axiales DWI: hiperintensidad simétrica en ganglios basales y cortical de predominio parieto-occipital bilateral, insular derecho y parasagital. EEG (montaje bipolar: 70 microV, 30 mm/sg): Complejos periódicos de ondas agudas bi y trifásicas a 1 Hz, persistentes, sincrónicos y generalizados.

secundarias resultaron negativas. La RM cerebral inicial y la TC toraco-abdomino-pélvica no evidenciaron alteraciones. Una segunda RM cerebral (al mes del ingreso) no mostró cambios significativos. El EEG evidenció lentificación difusa del trazado de fondo con una actividad delta a 1Hz, intermitente, con máximo voltaje frontal bilateral. En el LCR la bioquímica, citología y cultivo fueron negativos. Los anticuerpos onconeuronales y PCR para *Trocheryma Whippelli* en LCR resultaron negativos. La determinación de la proteína 14-3-3 en LCR (Centro Nacional de Microbiología) fue positiva. El estudio genético no demostró ninguna mutación en el gen de la proteína priónica (PRNP). El polimorfismo en el codón 129 resultó homocigoto V/V. El estudio necrópsico no fue autorizado por la familia.

Caso 2

Varón de 65 años de edad con antecedente de TCE grave, con secuelas de hemiparesia izquierda leve y trastorno del control de impulsos. Consultó en abril de 2014 por un cuadro de 3 meses de evolución de mareo, cefalea, acúfeno izquierdo y sensación de inestabilidad; a lo que se añadió una expresión facial de asombro o susto ante estímulos, episodios de desconexión del medio y somnolencia progresiva. A su ingreso se encontraba bradipsíquico

y en la exploración destacaba un nistagmo vertical, trastorno del seguimiento ocular y ataxia. Durante los 2 meses que permaneció hospitalizado se constató un franco deterioro neurológico hasta llegar a una situación de encamamiento, mutismo acinético, mioclonias generalizadas espontáneas y desencadenadas a mínimos estímulos y reflejo de sobresalto exagerado. Falleció a las 2 semanas del alta hospitalaria y a los 7 meses del inicio de los síntomas.

La analítica basal, hormonas tiroideas, batería completa de autoanticuerpos, anticuerpos onconeuronales y serologías, resultaron negativos. La RM cerebral mostró hiperintensidad simétrica en ganglios basales y ribete cortical (parieto-occipital bilateral, insular derecho, parasagital parietal) en secuencias diffusion-weighted imaging (DWI), compatible con prionopatía (Figura 1). La TC toraco-abdomino-pélvica no evidenció alteraciones. Varios EEG seriados evidenciaron un trazado marcadamente desorganizado con lentificación difusa de la actividad de fondo en rango delta, con complejos periódicos de ondas agudas (CPOA) trifásicas a 1Hz, persistentes, sincrónicos y generalizados (Figura 1). El LCR fue normal en cuanto al estudio bioquímico, citológico y microbiológico. El análisis de la proteína 14-3-3 (Centro Nacional de Microbiología) fue positivo.

El estudio genético no demostró ninguna mutación en el gen PRNP. El polimorfismo en el

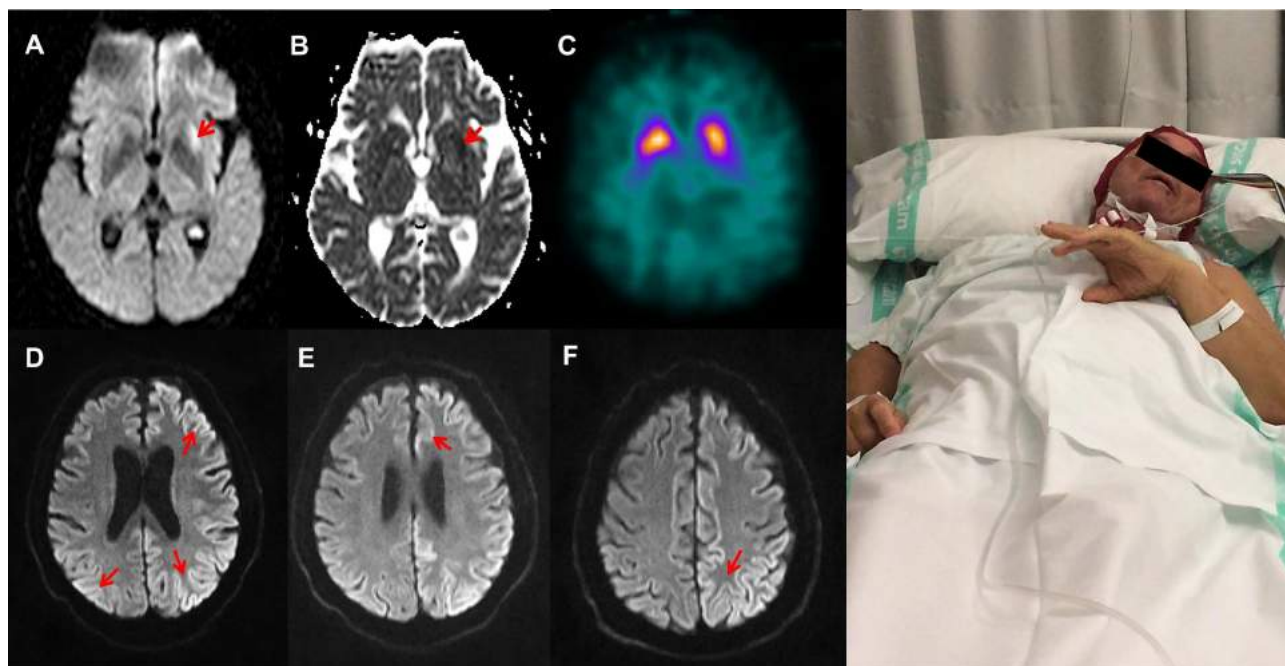


Fig. 2. Paciente con ECJ correspondiente al caso 3 en fase de mutismo acinético. La extremidad superior izquierda (antebrazo y mano) presenta actitud distónica. A y B) RM cerebral, cortes axiales de DWI (diffusion-weighted imaging) y ADC (apparent diffusion coefficient): lesión putaminal izquierda con restricción en la Difusión. C) DaTSCAN-SPECT: disminución de la fijación del trazador en caudado izquierdo, e hipocaptación en ambos núcleos putámenes más severa izquierda. D-F) RM de control, cortes axiales DWI: hiperintensidad de aspecto giriforme parcheada con afectación predominante de la corteza hemisférica izquierda y temporo-parietal derecha.

codón 129 resultó homocigoto M/M. La familia rechazó la necropsia.

Caso 3

Varón de 65 años de edad, que consultó en septiembre de 2016 por un cuadro de alteración del lenguaje de dos días de evolución consistente en un trastorno denominativo con dificultad para encontrar las palabras. La familia refería además torpeza motora e inestabilidad desde hacía 1 mes. A su ingreso estaba consciente y orientado, con leve disnomia. El reflejo glabellar era inagotable y presentaba disminución del parpadeo, hipomimia facial, y bradi e hipocinesia moderadas en las extremidades derechas. La marcha era lenta con reducción del braceo de la extremidad superior derecha (Hoehn-Yahr I). Un estudio vascular que incluyó ecocardiograma, Holter y eco-doppler de troncos supraaórticos, resultó normal. La RM cerebral reveló un incremento de señal en secuencias de difusión en putamen izquierdo, con restricción en difusión sugestivo de infarto lacunar (Figura 2). Para el estudio del síndrome parkinsoniano se realizó un SPECT con

¹²³I-ioflupano (DaTSCAN) que evidenció asimetría de captación de ambos caudados con defecto de captación en el izquierdo, así como práctica ausencia de actividad en los putámenes, más severa izquierda (Figura 2). Fue dado de alta con el diagnóstico de ictus isquémico de etiología indeterminada y posible enfermedad de Parkinson idiopática. Reingresó 2 semanas después por empeoramiento del cuadro motor, mutismo, episodios de desviación ocular y desconexión del medio, y somnolencia. La exploración neurológica reveló un paciente con tendencia al sueño, mirada fija sin respuesta a estímulos y actitud distónica del antebrazo y mano izquierda (Figura 2). Un EEG urgente mostró descargas lateralizadas hemisféricas izquierdas intercríticas a 1Hz, que en ocasiones difundían al hemisferio contralateral. Con la sospecha inicial de probable estatus epiléptico no convulsivo parcial complejo se instauró tratamiento con clonazepam (1 mg / 8h) y levetiracetam (1500 mg /12h) endovenosos. En las siguientes 24h, entró en estado de coma (Glasgow 3) por lo que se procedió al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos.

En días sucesivos, y a pesar de la combinación



Fig. 3. EEG correspondiente al caso 3 (montaje bipolar: 70 microV, 30 mm/sg): Complejos periódicos de ondas agudas bi y trifásicas a 1 Hz, persistentes, sincrónicos y generalizados.

de varios antiepilépticos (levetiracetam, valproato, propofol y midazolam), continuó comatoso. Una segunda RM cerebral realizada 1 mes más tarde de la RM inicial, mostró una progresión de las lesiones observando una hiperintensidad de aspecto giriforme parcheada con afectación predominante de la corteza hemisférica izquierda y temporo-parietal derecha, sólo en secuencia DWI (Figura 2).

En virtud del rápido deterioro neurológico, la presencia de mioclonias y los hallazgos en la RM se planteó la posibilidad diagnóstica de ECJ. Para descartar otras causas de demencia rápidamente progresiva se realizó un estudio de extensión tumoral con: marcadores tumorales, anticuerpos onconeuronales y una TC toracoabdominal que resultó negativo. En cuanto al LCR el estudio bioquímico, citológico y el microbiológico fueron negativos, y la determinación de proteína 14-

3-3 (Centro Nacional de Microbiología) fue positiva. El último EEG realizado unos días antes del fallecimiento, evidenció desorganización y lentificación del trazado de fondo, con una actividad continua y generalizada de CPOA trifásicas a 1Hz compatible con el diagnóstico de ECJe (Figura 3). En el estudio genético no se observaron mutaciones en el gen PRNP, siendo el estudio del polimorfismo codón 129 heterocigoto M/V. Falleció a los 5 meses del inicio de los síntomas. Se solicitó autorización para realizar necropsia pero la familia no dio su consentimiento.

Caso 4

Mujer de 56 años de edad, que consultó en diciembre de 2016 por astenia, anorexia, y pérdida de peso (hasta 20 Kg en 5 meses). Además refería apatía y falta de ánimo. Seis meses después la familia

advirtió fallos mnésicos y de atención, disnomia y lentitud en el lenguaje, ingresando en enero de 2018 por progresión del cuadro clínico. En ese momento, la paciente se encontraba en situación de encamamiento y mutismo acinético, estando alerta con períodos de agitación y nerviosismo. Respondía a preguntas simples con monosílabos aunque la mayor parte del tiempo se encontraba mutista. Destacaba en la exploración disartria cerebelosa, disimetría de extremidades, ataxia apendicular, mioclonias generalizadas e hipertonia con rigidez muscular.

Se realizó un estudio de extensión tumoral (incluido TC toraco-abdomino-pélvico) que resultó negativo, serologías, marcadores de autoinmunidad, y anticuerpos onconeuronales igualmente negativos. La RM cerebral mostró atrofia cortico-subcortical sin otros hallazgos. El EEG evidenció un trazado anormal con una actividad bioeléctrica cerebral de fondo desorganizada, en rangos delta-theta de morfología irregular y distribución difusa, con brotes aislados de ondas delta bifrontales sin patrón periódico. El LCR fue normal en cuanto al estudio bioquímico, de celularidad y microbiológico. La determinación de la proteína 14-3-3 (Centro Nacional de Microbiología) fue positiva. El estudio genético no demostró ninguna mutación en el gen PRNP. El polimorfismo en el codón 129 resultó homocigoto M/M.

Ante la situación de estabilidad, fue dada de alta un mes después (febrero 2018) a residencia con seguimiento ambulatorio en el Servicio de Neurología, recibiendo tratamiento con levetiracetam 750 mg /12h, con el diagnóstico de probable ECJe.

RESULTADOS

La tasa de incidencia de ECJe que refleja nuestra serie en el área sanitaria correspondiente al HGUCR, es de 1,5 casos/millón habitantes-año, similar a lo descrito en nuestro entorno [8]. El diagnóstico de ECJe en nuestros pacientes (probable en los cuatro casos) se hizo mediante compatibilidad clínica, evolución concordante, y determinación positiva de la proteína 14-3-3 en LCR, en el primero y cuarto casos; en el segundo y el tercero, se añade a todo lo descrito un patrón electroencefalográfico típico (descargas periódicas) y de RM característicos de enfermedad priónica. El estudio genético del gen PRNP se llevó a cabo en todos ellos y no se detectaron mutaciones en ningún caso, lo que descarta que se trate de formas familiares. La edad media de los pacientes fue de 63,7 años y la media de supervivencia fue de 7,25 meses, falleciendo el 75% durante el primer año,

datos acordes con lo reflejado en la literatura y en nuestro medio⁽⁸⁾.

Un 50% de los pacientes de nuestra serie (casos 2 y 4) debutaron con síntomas iniciales inespecíficos, si bien en el caso 2 la ataxia era llamativa desde fases precoces, mostrando ambos una clínica muy característica a lo largo de su evolución. Como corresponde a la forma “clásica” de la ECJe su genotipo resultó homocigoto M/M, subtipo molecular más común y asociado con un incremento en la susceptibilidad a padecer la enfermedad⁽¹²⁾. Por el contrario, en los otros dos pacientes el síntoma guía que hizo consultar fue un síndrome cerebeloso aislado (caso 1) y un cuadro de afasia de instauración aguda (caso 3), que están descritos como síntomas de presentación infrecuentemente⁽⁶⁾. Las características de los pacientes están resumidas en la Tabla 1.

La paciente del caso 1 consultó por un síndrome cerebeloso subagudo con ataxia, disimetría y disartria escandida, de instauración insidiosa y progresiva. La ECJe puede presentarse como una ataxia cerebelosa progresiva aislada, a la que generalmente se hace referencia como la variante de Brownell-Oppenheimer⁽¹³⁾. La frecuencia de este tipo de presentación es incierta. Únicamente 29 casos de un total de 618 pacientes diagnosticados de ECJe en el Reino Unido debutaron con ataxia cerebelosa aislada, lo que representa una incidencia del 5%⁽¹³⁾. En los pacientes descritos es característica la presencia de un síndrome cerebeloso como única sintomatología durante los primeros meses de evolución, que plantea el diagnóstico diferencial con otras causas de ataxia adquirida del adulto^(13,14). En esta “variante atáxica” el EEG suele ser inespecífico y raramente se observan CPOA (menos del 10% de los casos), siendo más útil para el diagnóstico la detección de la proteína 14-3-3 en el LCR, que tiene una especificidad del 80%⁽¹⁵⁾. En cuanto al subtipo molecular, nuestra paciente resultó homocigota V/V en el estudio del codón 129; genotipo que se expresa con un cambio sustancial en la aparición del cuadro clínico y se asocia significativamente al fenotipo cerebeloso^(13,16).

Hay que destacar la presentación atípica del caso 3 caracterizada por un debut pseudoictal en forma de afasia junto con un cuadro concomitante de parkinsonismo. La afasia, aunque infrecuente, puede ser el síntoma de presentación en el 2% de los casos de ECJe⁽²⁾, siendo el lóbulo frontal o temporal izquierdo y los ganglios basales (particularmente cabeza del caudado y putamen) las áreas más frecuentemente afectadas en la RM⁽¹⁷⁾.

Id.indiv	Edad/Sexo	Primer síntoma (síntoma guía)	Tiempo hasta el diagnóstico	14-3-3	Codón 129	EEG	RM (hiperintensidad en secuencia DWI)
1	69/M	Síndrome cerebeloso (ataxia)	4 meses	+	129VV	Actividad de fondo mal diferenciada con ondas deltas, intermitentes, generalizadas con predominio frontal bilateral	Sin alteraciones
2	65/V	Inespecífico	4 meses	+	129MM	Actividad de fondo desestructurada. Lentificación difusa con CPOA trifásicas a 1Hz, persistentes, sincronos y generalizados	Cortical: parieto-occipital bilateral, córtex insular derecho y parasagital parietal bilateral Subcortical: ganglios basales bilateralmente
3	65/V	Afasia ictal	2 meses	+	129MV	Actividad de fondo desestructurada. Lentificación difusa con CPOA trifásicas a 1Hz, persistentes, sincronos y generalizados	Cortical: hemisferio izquierdo y córtex temporo-parietal derecho Subcortical: ganglios basales izquierdos (putamen)
4	56/M	Síndrome constitucional	13 meses	+	129MM	Actividad de fondo mal diferenciada con ondas deltas, intermitentes, generalizadas con predominio frontal bilateral	Atrofia cerebral difusa

Fig. 4. Características clínico-epidemiológicas y exploraciones complementarias.: M (mujer), V (varón), VV (subtipo valina valina), MM (subtipo metionina metionina), MV (subtipo metionina valina), CPOA (complejos periódicos de ondas agudas). DWI (secuencia *diffusion-weighted imaging*).

Estas lesiones aparecen a menudo como áreas con difusión restringida (hiperintensas en secuencia DWI e hipointensas en ADC), como es el caso de nuestro tercer paciente, planteando diagnóstico diferencial con lesiones isquémicas agudas^(3,18). Es interesante resaltar que este patrón de restricción en difusión parece ser mucho más persistente que en las lesiones isquémicas, habiéndose descrito hasta dos a cuatro semanas en controles evolutivos⁽¹⁹⁾. Se desconoce si este patrón en las secuencias de difusión en RM se correlaciona con la vacuolización neuronal, o con los depósitos de la proteína priónica⁽²⁰⁾. Otra peculiaridad en este caso fue la presencia de un síndrome extrapiramidal (parkinsonismo acinético unilateral) desde fases iniciales de la enfermedad que ha sido descrito en pocas ocasiones⁽²¹⁾. Aunque es cierto que el parkinsonismo es una manifestación clínica bien conocida de la ECJe, las lesiones de la vía nigroestriatal no han sido estudiadas⁽²²⁾. Hasta la fecha, tan sólo existen 2 pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob descritos en la literatura en los cuales se haya demostrado in vivo una disfunción de la vía dopaminérgica nigroestriatal mediante DaTSCAN-SPECT^(23,24). Fisiopatológicamente, en nuestro caso, el parkinsonismo podría ser consecutivo a una afectación del sistema dopaminérgico nigroestriado dados los hallazgos de la neuroimagen

funcional, combinado con daño estriatal reflejado por la presencia de una lesión morfológica en el putamen izquierdo en la RM⁽²¹⁾. Estos hallazgos se correlacionan con los resultados neuropatológicos post mortem obtenidos en pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, que evidencian una marcada pérdida neuronal tanto en la sustancia nigra como en el caudado y el putamen, sustentando la idea de una degeneración pre y postsináptica paralela de la vía dopaminérgica nigroestriatal⁽²¹⁾.

Con los casos clínicos expuestos se pretende resaltar que el parkinsonismo, los episodios stroke-like y la ataxia cerebelosa son síntomas iniciales descritos en las prionopatías y deben tenerse en cuenta para llegar a un diagnóstico temprano. En cuanto a las exploraciones complementarias, es fundamental la contribución de la RM cerebral con secuencias DWI, habiendo sido incluida desde el año 2010 como uno de los criterios que apoyan el diagnóstico de la enfermedad^(9,20). En nuestra pequeña serie, en 2 de los 4 pacientes explorados, se encontraron alteraciones indicativas (cambio de señal en ganglios basales y en al menos 2 regiones corticales), siendo el patrón de hiperintensidad en DWI y difusión restringida los hallazgos más prevalentes. Por último, destacar el papel del DaTSCAN-SPECT como técnica funcional in vivo para el

estudio del circuito motor de los ganglios basales y su implicación en el estudio fisiopatogénico de los trastornos del movimiento en la ECJe.

CONCLUSIÓN

Para concluir, queremos poner de manifiesto que a pesar del mayor conocimiento de la enfermedad, la ECJ sigue siendo un reto diagnóstico en muchas ocasiones. Es importante mantener siempre una alta sospecha ante manifestaciones atípicas dadas sus implicaciones diagnósticas y pronósticas, implicando un deterioro rápidamente progresivo. En cuanto a datos epidemiológicos, la incidencia en nuestra área se corresponde con los hallazgos de la literatura. Por otra parte, sería deseable obtener el estudio necrópsico con mayor frecuencia para una confirmación del diagnóstico.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Parchi P, Saverioni D. Molecular pathology, classification, and diagnosis of sporadic human prion disease variants. *Folia Neuropathol.* 2012; 50:20-45.
- Mead S, Rudge P. CJD mimics and chameleons. *Pract Neurol.* 2017; 17:113-21.
- Manix M, Kalakoti P, Henry M, Thakur J, Menger R, Guthikonda B et al. Creutzfeldt-Jakob disease: updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy. *Neurosurg Focus.* 2015; 39:E2.
- Annus Á, Csáti A, Vécsei L. Prion diseases: New considerations. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016; 150:125-32.
- Knight RS, Will RG. Prion diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004; 75 Suppl 1: 36-42.
- Krasnianski A, Kaune J, Jung K, Kretzschmar HA, Zerr I. First symptom and initial diagnosis in sporadic CJD patients in Germany. *J Neurol.* 2014; 261:1811-7
- Head MW, Ironside JW. Review: Creutzfeldt-Jakob disease: prion protein type, disease phenotype and agent strain. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2012; 38:296-310.
- Centro Nacional de Epidemiología. Unidades de Vigilancia de Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas de las comunidades autónomas. Instituto de Salud Carlos III. Datos actualizados a 15 de septiembre de 2017. Disponible en: http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/fd-encefalopatias-espongiformes-transmisibles-humanas/pdf_2017/Informe_sept_2017.pdf
- 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.
- Zanusso G, Monaco S, Pocchiari M, Caughey B. Advanced tests for early and accurate diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Nat Rev Neurol.* 2016; 12:325-33.
- Bongianni M, Orrù C, Groveman BR, Sacchetto L, Fiorini M, Tonoli G et al. Diagnosis of human prion disease using real-time quaking-induced conversion testing of olfactory mucosa and cerebrospinal fluid samples. *JAMA Neurol.* 2017; 74:155-62.
- Mitrová E, Mayer V, Jovankovicová V, Slivarichová D, Wsólóvá L. Creutzfeldt-Jakob disease risk and PRNP codon 129 polymorphism: necessity to revalue current data. *Eur J Neurol.* 2005; 12:998-1001.
- Cooper SA, Murray KL, Heath CA, Will RG, Knight RS. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with cerebellar ataxia at onset in the UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77:1273-5.
- Baiardi S, Magherini A, Capellari S, Redaelli V, Ladogana A, Rossi M et al. Towards an early clinical diagnosis of sporadic CJD VV2 (ataxic type). *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88:764-72.
- Muayqil T, Gronseth G, Camicioli R. Evidence-based guideline: Diagnostic accuracy of CSF 14-3-3 protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2012; 79:1499-506.
- Edler J, Mollenhauer B, Heinemann U, Varges D, Werner C, Zerr I et al. Movement disturbances in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Mov Disord.* 2009; 24:350-6.
- Terrin A, Barp A, Zanusso G, Gallo P, Cagnin A. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with isolated progressive non-fluent aphasia in a young woman. *Neurol Sci.* 2017; 38:1535-7.
- Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, Martindale JL, Henry RG, Liu S et al. Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: High sensitivity and specificity for diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005; 26:1551-62.
- Murata T, Shiga Y, Higano S, Takahashi S, Mugikura S. Conspicuity and evolution of lesions in Creutzfeldt-Jakob disease at Diffusion-Weighted Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002; 23:1164-72.
- Fragoso DC, Gonçalves Filho AL, Pacheco FT, Barros BR, Aguiar Littig I, Nunes RH et al. Imaging of Creutzfeldt-Jakob Disease: Imaging Patterns and Their Differential Diagnosis. *Radiographics.* 2017; 37:234-57.
- Maltête D, Guyant-Maréchal L, Mihout B, Hannequin

D. Movement disorders and Creutzfeldt-Jakob disease: a review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006; 12:65-71.

22. Vital A, Fernagut PO, Canron MH, Joux J, Bezard E, Martin-Negrier ML et al. The nigrostriatal pathway in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2009; 68:809-15. 23. Ragno M, Scarcella MG, Cacchiò G, Capellari S, Di Marzio F, Parchi P et al. Striatal [123I] FP-CIT SPECT demonstrates dopaminergic deficit in a sporadic case of Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neurol Scand.* 2009; 119:131-4.

24. Magnin E, Chopard G, Galmiche J, Brandel JP, Rumbach L. Unusual dopaminergic depletion in variant Creutzfeldt-Jakob disease with early and rapid cognitive decline. *Eur Neurol.* 2011; 65:368.