

## TEMAS DE NEUROLOGÍA

# HALLAZGOS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS EN LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

Dra. Julieta Lisso

### INTRODUCCIÓN

Las enfermedades causadas por priones se caracterizan por el depósito en el cerebro de una isoforma anormal de una glicoproteína de membrana denominada proteína priónica.

Son muy poco frecuentes en la práctica clínica habitual, con una incidencia aproximada de 0,5-1 caso anual por millón de habitantes. Sin embargo, desde el punto de vista de la salud pública, adquiere importancia especial por su posible transmisión entre individuos, reforzado esto por la aparición en 1996 en el Reino Unido de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) y su relación con la encefalopatía espongiforme bovina.

La ECJ esporádica es la más frecuente, constituye alrededor del 85% de los casos de enfermedades priónicas. La etiología es desconocida. La edad de comienzo es alrededor de los 60 años. Raramente ocurre en pacientes más jóvenes. Clínicamente se manifiesta por una tríada clásica: demencia rápidamente progresiva, mioclonías y electroencefalograma (EEG) típico.<sup>1</sup>

Dado que los métodos de diagnóstico no invasivos se prefieren a la biopsia, por el potencial riesgo de transmisión al personal de salud y a otros pacientes, el EEG constituye un método utilizado con frecuencia y como criterio diagnóstico (tabla 1).<sup>2</sup>

### HALLAZGOS ELECTROENCEFALOGRÁFICOS

El trazado del EEG llamado «típico» de la ECJ se caracteriza por complejos di o trifásicos de ondas agudas periódicas ampliamente distribuidas en ambos hemisferios cerebrales, sincrónicas y simétricas de 100-300 milisegundos de duración con una frecuencia de presentación de 1 por segundo (0,7 a 1,5 segundos)<sup>4</sup>. (fig. 1).

No obstante, en las distintas fases de la enfermedad se puede observar otro tipo de patrones, como la actividad delta rítmica frontal (*ADRF*), el patrón alternante cíclico (*PAC*) o un trazado de muy bajo voltaje.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de ECJ esporádica<sup>3</sup>.

Caso posible:

- Demencia progresiva con al menos dos de las siguientes características clínicas siguientes: \*mioclonías, \*signos de afectación visual o cerebelosa, \*signos piramidales o extrapiramidales, \*mutismo acinético
- No aparece EEG típico o no se ha realizado el mismo
- No se ha detectado la proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo (LCR) o no se ha realizado la prueba.
- Duración de la enfermedad menor de 2 años.

Caso probable:

- Demencia progresiva con al menos dos de las características clínicas nombradas anteriormente
- EEG típico
- Proteína 14-3-3 positiva en LCR
- Duración menor a dos años

Caso definitivo:

- Confirmación neuropatológica y/o
- Detección de isoformas anormales de proteína priónica confirmadas por inmunohistoquímica
- Degeneración fibrilar tipo scrapie

La actividad periódica se define como la sucesión de grafoelementos paroxísticos estereotipados (al menos 3) separados por intervalos casi idénticos. Estos grafoelementos son siempre de mayor amplitud que la actividad de fondo (entre 100 y 300 o más) y pueden ser simples, complejos (trifásicos) o muy complejos (polifásicos).

En el caso del EEG de la ECJ esporádica, la actividad periódica es de corta duración según la clasificación de Gaches<sup>5</sup> (menos de 4 segundos). Aunque ésta suele ser generalizada, en algunos casos de ECJ esporádica definitiva se observó dicha actividad lateralizada. Esto se correlacionó con síntomas de disfunción cortical focal y las ondas periódicas corresponden al área de mayor disfunción cortical o de lesión visible en la neuroimagen<sup>6</sup>.

La aparición del patrón típico depende entonces del momento evolutivo de la enfermedad y del nú-

Servicio de Neurología del Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (B7602CBM) Mar del Plata, Argentina.  
E-mail: lissoj26@hotmail.com

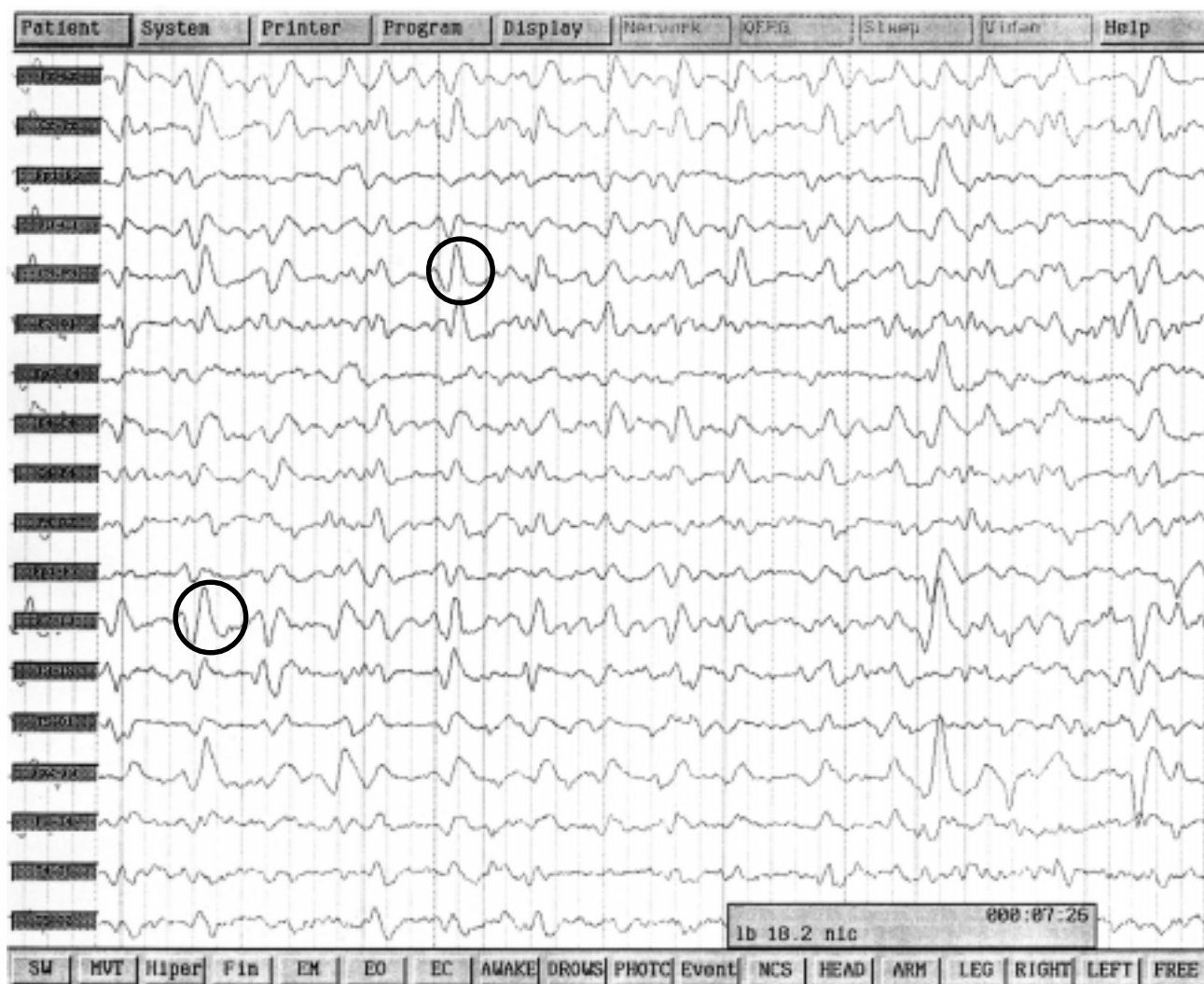


Figura 1. EEG de paciente con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. En círculos la presencia de ondas trifásicas.

mero de EEG realizados. Así la posibilidad de encontrar un EEG positivo varía entre un 60 y 90%<sup>7</sup>.

En las series publicadas este método tiene una sensibilidad de 66%, especificidad de 74%, y en el caso de pacientes con un cuadro clínico típico, un valor predictivo positivo de 93% y valor predictivo negativo del 30%<sup>8</sup>.

Sólo en 70% de los casos de ECJ esporádica se manifiestan con la tríada clásica (demencia, mioclonías y EEG típico). La variabilidad fenotípica depende del genotipo del huésped y de las cepas del prión. Sólo en la variante común de la enfermedad se encuentra el EEG típico, pero en la variante atáxica (16% de los casos), variante de placas tipo Kuru (9%), talámica (2%) y cortical (2%), además de manifestaciones clínicas diferentes, el EEG no muestra las ondas trifásicas. En estos casos el EEG deja de ser un método sensible para el diagnóstico<sup>1,8</sup>.

Por otro lado, si bien en el contexto clínico ade-

cuado el EEG típico es prácticamente diagnóstico, existen otras patologías que presentan un EEG de similares características (ondas trifásicas) que deben ser tenidas en cuenta en el diagnóstico diferencial (Tabla 2). Estas son<sup>11</sup>:

Tabla 2. Diagnóstico diferencial.

Enfermedad de Alzheimer
Demencia con cuerpos de Lewy
Encefalopatías metabólicas
Infartos cerebrales múltiples
Abscesos cerebrales múltiples
Intoxicación por baclofén, mianserina o litio
Encefalopatía hepática
Encefalopatía anóxica
Hiperparatiroidismo
Enfermedad de Binswanger
Demencia asociada a HIV
Leucoencefalopatía multifocal progresiva

## EVOLUCIÓN ELECTROENCEFALOGRÁFICA EN LA ECJ.

### Correlación clínico-EEG<sup>1,4</sup>

La actividad bioeléctrica cerebral es un proceso dinámico, por lo tanto sometido a variaciones temporales y a la observación de patrones pasajeros que dificultan la correlación de un registro aislado con la evolución clínica. Ello implica la necesidad de realizar registros EEG seriados en esta enfermedad.

Teniendo en cuenta la clasificación en "estadios clínicos" propuesta por May<sup>9</sup>, se puede establecer un paralelismo entre los aspectos clínicos más relevantes que aparecen en el curso de la enfermedad y las características EEG.

### Fase prodrómica

Se observa en 26% de los pacientes, con síntomas inespecíficos como: astenia, insomnio, anorexia, ansiedad, depresión y labilidad emocional.

El EEG suele mostrar lentificación difusa de la actividad de fondo con ondas *theta* o *delta*, aunque también es posible encontrar anomalías focales. Al finalizar la misma aparecen descargas agudas de ondas periódicas de manera intermitente o esporádica. Estas descargas se desencadenan mediante estímulos aferentes, lo que obliga a realizar estimulaciones repetidas ante la sospecha de ECJ.

En los estudios polisomnográficos se observan alteraciones precoces en la estructura del sueño, tales como ausencia de husos y complejos *k*, decremento del sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) hasta su desaparición y buena representación de las fases III y IV de sueño no-MOR.

### Fase de estado

De forma completa o incompleta y con variaciones en la suma temporal de los signos y síntomas, esta fase se caracteriza por: demencia, alteraciones de conducta, alteraciones de las funciones cerebrales superiores (amnesia, afasia, agnosia, agrafia y acalculia), alteraciones cerebelosas (ataxia de tronco y apendicular), alteraciones visuales (ceguera cortical, diplopía, visión borrosa), cefalea, afectación piramidal (espasticidad, reflejos vivos) y afectación extrapiramidal (temblor, rigidez) y movimientos anormales (mioclonías sobre todo, atetosis y corea).

En el periodo inicial de esta fase el hallazgo más relevante es el patrón conocido como ADRF (*FIRDA* del inglés *frontal intermittent rhythmic delta activity*), caracterizado por ondas delta de morfología sinusoidal, voltaje elevado (100-150 mV) y de predominio en áreas anteriores que se presenta en forma de brotes intermitentes. Este patrón es inespecífico, ya que aparece en una amplia variedad de encefalopatías tóxico-metabólicas.

En plena fase de estado los complejos periódicos de ondas agudas descriptos como típicos llegan a ser permanentes y difusos.

En la variante de Heindenhain (ceguera cortical), suele existir un predominio de la descarga en las regiones posteriores, pudiendo permanecer de este modo o evolucionar a la difusión de la misma.

Las mioclonías características de este periodo generalmente se relacionan temporalmente con los complejos.

En un estudio realizado por Gloor et al.<sup>10</sup> en el cual se analizaron retrospectivamente los EEG de pacientes con encefalopatía y estudio histopatológico *post-mortem*, se demostró que tanto el patrón *FIRDA* como la actividad periódica se relacionaban con una afectación de la sustancia gris cerebral con conservación de la sustancia blanca.

La progresiva disminución del estado de conciencia lleva consigo una sustitución de los complejos periódicos por una actividad lenta *theta* (y menos frecuentemente *delta*) de marcada ritmicidad y voltaje medio o alto. Las mioclonías desaparecen en este periodo.

Con respecto al sueño, existe en este periodo una desestructuración que impide clasificar las fases del sueño según los parámetros aceptados.

Polisomnográficamente esta actividad se acompaña de una disminución de la frecuencia cardíaca y respiratoria, y en ocasiones apneas.

En este momento de la evolución se puede observar un PAC, en el cual alternan cíclicamente fases: 1) descargas sostenidas de complejos periódicos, relacionada con estado clínico de ojos abiertos, movimientos oculares, hipertonía y mioclonías y 2) actividad delta y theta rítmicas, relacionadas con una disminución del despertar con cierre ocular, hipotonía y ocasionales apneas.

La aparición del PAC se incrementa proporcionalmente al empeoramiento de las condiciones clínicas y a la disfunción del sueño fisiológico, lo que a partir de ese momento lo convertirá en modulador de los estados de alerta y despertar.

### Fase terminal

Clínicamente se caracteriza por un deterioro global de las funciones cerebrales superiores, mutismo, rigidez ceguera cortical, disfagia pseudobulbar y convulsiones. Finalmente, estupor y coma.

Cuando la modulación del despertar se hace imposible, el PAC declina de forma súbita y anuncia la desaparición de la actividad periódica y de las mioclonías. No obstante puede reaparecer el patrón típico ante estímulos o espontáneamente.

Progresivamente el EEG sufre un aplanamiento de la actividad de fondo.

La pérdida de coordinación entre el despertar, las actividades somáticas y las actividades vegetativas conlleva a la instauración de una hiperactividad cardiorrespiratoria incontrolada que anuncia la muerte próxima.

### CONCLUSIÓN

Dado que los métodos de diagnóstico no invasivos se prefieren a la biopsia, por el potencial riesgo de transmisión al personal de salud y a otros pacientes, el EEG constituye un método válido y de gran importancia en la ECJ.

Los cambios evolutivos, vinculados con cada una de las diferentes fases clínicas de la enfermedad obligan a considerar otros patrones de EEG básicos que pudieran presentarse.

Además, conviene resaltar aspectos como la práctica en serie, el prestar atención a cambios poligráficos relacionados con las variaciones del grado de conciencia y la minuciosidad al efectuar las activaciones a través de distintos estímulos.

Los estudios polisomnográficos, sobre todos aquellos efectuados de forma precoz ante una sospecha clínica, pueden resultar también de gran ayuda.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Moreno MJ, Romero J. La enfermedad de Creutzfeldt Jacob esporádica: variedad fenotípica. *Neurología* 2002; 17:366-77
2. Cambier DM, Kantarchi K, Worrel GA. Lateralized and focal clinical, EEG, and FLAIR MRI abnormalities in Creutzfeld-Jacob disease. *Clinical Neurophysiology* 2003; 114: 1724-8.
3. Lanska DJ. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: effect of clinical criteria on incidence estimates. *Neurology* 2001;56:1
4. Ortega-Albas JJ, Serrano-García AL. Neurofisiología en la enfermedad de Creutzfeld-Jacob. *Rev Neurol* 2003;36:376-80
5. Gaches J. Les activites periodiques en EEG. *Rev EEG Neurophysiol* 1971;1:9-33
6. Ortega Albás JJ. EEG en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Primer Congreso virtual Iberoamericano de Neurología. <http://neurologia.rediris.es/congreso> (accedido en fecha 01/02/04).
7. Zerr M, Pocchhari S, Collins JP, Brandel et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000;55:811-5
8. Parchi P, Castellani R, Capellari S, et al. Molecular basis of Phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1996;9:767-78
9. May WW. Creutzfeldt- Jakob disease. I. Survey of the literature and clinical diagnosis. *Acta Neurol Scand* 1968; 44:1-32
10. Gloor P, Kalabay O, Giard N. The EEG in diffuse encephalopathies: EEG correlates of grey and white matter lesions. *Brain* 1968; 91: 779-802
11. The UK Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit. Disponible en : <http://www.cid.ed.ac.uk>. (accedido en fecha 01/02/04).

