

Demencia rápidamente progresiva con criterios de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: un caso de linfoma intravascular cerebral

Beatrice Canneti ^a, Antonio J. Mosqueira ^a, Florentino Nombela ^a, Carmen Guerrero-Márquez ^b, José Vivancos ^a

^a Servicio de Neurología. Instituto de Investigación Sanitaria Princesa. Hospital Universitario de la Princesa.

^b Servicio de Neuropatología (Banco de Cerebros). Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Madrid, España.

Correspondencia: Dra. Beatrice Canneti Heredia. Servicio de Neurología. Instituto de Investigación Sanitaria Princesa. Hospital Universitario de la Princesa. Diego de León, 62. E-28006 Madrid.

E-mail: canneti.heredia@gmail.com

Aceptado tras revisión externa: 28.02.14.

Cómo citar este artículo: Canneti B, Mosqueira AJ, Nombela F, Guerrero-Márquez C, Vivancos J. Demencia rápidamente progresiva con criterios de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: un caso de linfoma intravascular cerebral. *Rev Neurol* 2014; 58: 478-9.

© 2014 Revista de Neurología

La demencia rápidamente progresiva es un síndrome clínico que exige un amplio diagnóstico diferencial, incluyendo causas metabólicas, tumorales, infecciosas, inflamatorias y primarias. La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una entidad que se debe incluir dentro de este abanico, teniendo presente que para su diagnóstico no existen pruebas complementarias no histológicas patognomónicas, por lo que se debe adoptar un abordaje diagnóstico integral. La causa más frecuente de diagnóstico falso positivo de ECJ son las demencias degenerativas de rápida evolución (demencia por cuerpos de Lewy, degeneración corticobasal y enfermedad de Alzheimer). Puede haber confusión inicial con varias encefalopatías subagudas de diferente origen, pero la mayoría se diagnostica con el cribado clínico inicial y la evolución clínica [1].

Varón de 68 años, con antecedentes médicos de hipertensión arterial y un síndrome depresivo, que presentaba deterioro cognitivo de curso subagudo de cuatro meses de evolución. En el transcurso del último mes, la familia lo notó progresivamente más apático, con un lenguaje empobrecido, con dificultades frecuentes para orientarse en espacios previamente conocidos y con problemas para manejar el dinero, habiendo sido hasta entonces independiente para las actividades instrumentales de la vida diaria. Se de-

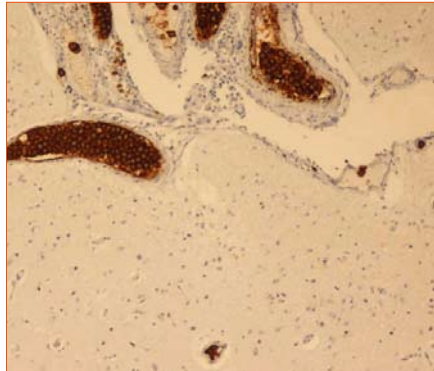


Figura. Linfocitos atípicos de tamaño mediano-grande que ocupan la luz de los vasos leptomenígeos. La inmunohistoquímica con el anticuerpo CD20 marca específicamente las células del linfoma.

cidió su ingreso hospitalario para el estudio de su deterioro neurológico rápidamente progresivo.

La exploración física general no mostraba ningún hallazgo patológico. En la exploración neurológica inicial destacaba un lenguaje escaso y pobre, con nominación, repetición y comprensión conservadas. Buen nivel de consciencia y orientación. No presentaba rigidez nuchal ni otros signos meníngeos. Resto de la exploración: pupilas isocóricas y normorreactivas, campimetría por confrontación sin alteraciones, movimientos oculares externos conservados, ausencia de paresia facial y sin alteración de los pares bajos, fuerza 5/5 universal, con reflejo cutaneoplantar flexor bilateral, sensibilidad en todas sus modalidades sin alteraciones, marcha y variantes sin alteraciones, y Romberg negativo.

Se le realizó una tomografía computarizada cerebral sin alteraciones relevantes y una resonancia magnética (RM) cerebral en la que se objetivaron lesiones isquémicas de pequeño vaso en la sustancia blanca de características inespecíficas, mostrando alguna de ellas restricción en las secuencias de difusión, sin otros hallazgos. Se le realizó estudio cardíaco con Holter-EKG en el ritmo sinusal y ecocardiograma que mostró un ventrículo izquierdo con función sistólica global leve-moderadamente deprimida e hipocinesia segmentarias con el resto de cavidades y válvulas cardíacas sin hallazgos patológicos. Se realizó, además, un dúplex de troncos supraaórticos, que mostró placas ateromatosas sin estenosis significativa.

El estudio analítico completo, incluyendo perfil hormonal y vitaminas, fue normal. En el líquido cefalorraquídeo destacaba la proteína 14-3-3

positiva, con el resto de los parámetros estudiados dentro de la normalidad. El electroencefalograma inicial reveló una electrogénesis cerebral anormal, con signos de afectación corticosubcortical, más acentuados en los planos posteriores, y con predominio de lateralización en el hemisferio izquierdo. Posteriormente se realizaron electroencefalogramas de control (uno y dos meses después), en cuyo registro comenzaron a aparecer ondas trifásicas periódicas.

A lo largo de cinco meses sufrió un empeoramiento clínico progresivo, con limitación creciente de la emisión del lenguaje, que acabó por estar ausente, incapacidad para la marcha por ataxia troncular grave y disminución del nivel de consciencia, hasta que finalmente falleció.

El diagnóstico inicial fue de ECJ esporádica probable, según los criterios diagnósticos vigentes de la Organización Mundial de la Salud: demencia rápidamente progresiva con mutismo acinético y ataxia; electroencefalograma y proteína 14-3-3 positiva en el líquido cefalorraquídeo, y estudio complementario negativo [2].

No obstante, en el estudio necróscico de confirmación se evidenció la existencia de un linfoma intravascular de célula B grande (Figura).

El linfoma intravascular de célula B grande es una forma de linfoma no Hodgkin rara y agresiva. Afecta más frecuentemente al sistema nervioso central y a la piel. En el sistema nervioso central, el cuadro clínico inicial suele ser inespecífico, lo que hace el diagnóstico *in vivo* muy difícil. La presentación clínica más frecuente es una encefalopatía progresiva subaguda, con o sin crisis epilépticas asociadas, seguida de déficits neurológicos focales o multifocales, en ocasiones con instauración hemisférica aguda [3-6]. La gran mayoría de los casos publicados presentó un curso fatal en meses, sin que actualmente existan estrategias terapéuticas efectivas [7,8]. La biopsia cerebral es necesaria para establecer el diagnóstico, si bien existen hallazgos en las pruebas complementarias que pueden sugerir el diagnóstico [7]. El líquido cefalorraquídeo puede ser normal, como en nuestro caso, o mostrar pleocitosis leve linfocítica, y es muy raro identificar células neoplásicas en el líquido cefalorraquídeo [9]. La RM cerebral puede mostrar lesiones inespecíficas en la sustancia blanca o incluso lesiones que asemejen infartos agudos, como en nuestro caso, y las secuencias de angio-RM habituales no son útiles, por afectarse vasos de muy pequeño calibre [10].

El presente caso ilustra cómo un deterioro cognitivo subagudo secundario a un linfoma intravascular puede comportarse en su evolución de forma indistinguible de una ECJ esporádica, sin datos que *a priori* justifiquen la realización de una biopsia cerebral como parte del estudio complementario. Aunque existen previamente referencias en la bibliografía al curso clínico de un linfoma intravascular como una demencia rápidamente progresiva [11], en nuestro caso se suman la ataxia y el mutismo acinético, junto con los hallazgos compatibles en las pruebas complementarias, lo que cumple los criterios diagnósticos de ECJ esporádica de la Organización Mundial de la Salud [2].

Algunos autores han cuestionado la especificidad de las pruebas incluidas en estos criterios, en concreto la proteína 14-3-3 y los hallazgos electroencefalográficos [12,13]. Sabemos que la proteína 14-3-3 tiene una sensibilidad y especificidad razonablemente elevadas (en torno al 90% y 80%, respectivamente), siempre que la sospecha clínica pretest sea alta. Sin embargo, esta sensibilidad ha sido discutida en diversos trabajos, y es variable en función del estadio y del subtipo de ECJ, así como de la técnica de laboratorio empleada. Pueden tener lugar falsos positivos en numerosas patologías que cursan con pérdida neuronal rápida, como la isquemia aguda, la encefalitis y procesos neoplásicos, que pueden manifestarse como demencia rápidamente progresiva. Se está investigando el papel de otros biomarcadores (proteína tau total, p-tau, S-100 y enolasa neuronal específica) que, solos o en combinación con la proteína 14-3-3, mejoren la precisión diagnóstica [12]. Geschwind et al plantean unos nuevos criterios para la ECJ probable en los que se sustituye la proteína 14-3-3 por la RM, dada la elevada sen-

sibilidad y especificidad demostradas para la ECJ esporádica [14].

La negatividad de la RM cerebral en nuestro caso, sumada a un inicio clínico sólo consistente en deterioro cognitivo (con criterios clínicos tardíos de ECJ esporádica), podrían haber apuntado a un diagnóstico alternativo a la ECJ.

Dentro de las series publicadas de pacientes con sospecha de ECJ con documentación neuropatológica destaca la publicada por Chitravas et al [15]. De los aproximadamente 1.000 pacientes remitidos al centro nacional de vigilancia americano de enfermedades priónicas, un 32% (352 pacientes) mostró diagnósticos alternativos a la ECJ sospechada. Como en otras series publicadas, las causas más frecuentes fueron enfermedades neurodegenerativas, seguidas de las etiologías disímunes. De los 25 pacientes que resultaron tener una neoplasia cerebral, ocho eran linfomas intravasculares.

En conclusión, nuestro caso muestra un cuadro clínico de deterioro cognitivo que en su evolución fue sumando características que lo hacen solapable a una ECJ esporádica. Por ello, es recomendable tomar esta sospecha diagnóstica con precaución, aun siendo conscientes de la dificultad que supone la confirmación anatomopatológica en vida de esta enfermedad.

Bibliografía

1. Geschwind MD, Shu H, Haman A, Sejvar JJ, Miller BL. Rapidly progressive dementia. *Ann Neurol* 2008; 64: 97-108.
2. World Health Organisation. Report of a WHO consultation on the global surveillance, diagnosis and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies. Geneva: WHO; 1998.
3. Beristain X, Azzarelli B. The neurological masquerade of intravascular lymphomatosis. *Arch Neurol* 2002; 59: 439-43.
4. Hwang WS, Jung CW, Ko YH, Seo SW, Na DL. Intravascular lymphomatosis presenting as acute hemispheric dysfunction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21: 904.
5. Arboix A, Costa I, Besses C. Linfomatosis intravascular: una etiología infrecuente de isquemia cerebral recurrente. *Rev Neurol* 2000; 30: 1188-90.
6. Menéndez-Calderón MJ, Seguí-Riesco ME, Argüelles M, Nuño-Mateo J. Intravascular lymphomatosis. A report of three cases. *An Med Interna (Madrid)* 2005; 22: 31-4.
7. Baumann TP, Hurwitz N, Karamitopolou-Diamantis E, Probst A, Herrmann RR, Steck AJ. Diagnosis and treatment of intravascular lymphomatosis. *Arch Neurol* 2000; 57: 374-7.
8. Debiais S, Bonnaud I, Cottier JP, Destrieux C, Saudeau D, De Toffol B, et al. A spinal cord intravascular lymphomatosis with exceptionally good outcome. *Neurology* 2004; 63: 1329-30.
9. Ossege LM, Postler E, Pleger B, Muller KM, Malin JP. Neoplastic cells in the cerebrospinal fluid in intravascular lymphomatosis. *J Neurol* 2000; 247: 656-8.
10. Baehring JM, Henchcliffe C, Ledezma CJ, Fulbright R, Hochberg FH. Intravascular lymphoma: magnetic resonance imaging correlates of disease dynamics within the central nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 540-4.
11. Heinrich A, Vogelgesang S, Kirsch M, Khaw AV. Intravascular lymphomatosis presenting as rapidly progressive dementia. *Eur Neurol* 2005; 54: 55-8.
12. Geschwind MD, Martindale J, Miller D, De Armond SJ, Uyehara-Lock J, Gaskin D, et al. Challenging the clinical utility of the 14-3-3 protein for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 813-6.
13. Steinhoff BJ, Zerr I, Glatting M, Schulz-Schaeffer W, Poser S, Kretschmar HA. Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2004; 56: 702-8.
14. Geschwind MD, Josephs KA, Parisi JE, Keegan BM. A 54-year-old man with slowness of movement and confusion. *Neurology* 2007; 69: 1881-7.
15. Chitravas NL, Jung RS, Kofskey DM, Blevins JE, Gambetti P, Leigh RJ, et al. Treatable neurological disorders misdiagnosed as Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2011; 70: 437-4.