

Deterioro cognitivo rápidamente evolutivo. Análisis de 6 casos

Rapidly progressive dementia

Lucas Datri¹, Julieta Quiroga², Ricardo Reisin², Galeno Rojas², Pablo Young¹

RESUMEN

Las demencias rápidamente progresivas (DRP) o deterioro cognitivo rápidamente evolutivo (DCRE) pueden definirse como aquellas entidades clínicas que producen un deterioro acelerado en el área cognitiva, motora y funcional evolucionando en forma aguda o subaguda en menos de 2 años. Comprenden una amplia variedad de etiologías las cuales incluyen causas vasculares, infecciosas, tóxico/metabólicas, autoinmunes, neoplásicas, idiopáticas, neurodegenerativas y sistémicas, lo que implica para el médico un verdadero desafío diagnóstico por ser algunas de ellas potencialmente tratables y reversibles.

Materiales y métodos. Se describieron las características clinicopatológicas de los casos reportados de DCRE en nuestro hospital durante el período 2014-2015 de manera retrospectiva observacional mediante la revisión de Historias Clínicas. **Resultados.** Fueron recolectados los datos de 6 pacientes con diagnóstico presuntivo de DCRE comprendidos en el período 2014-2015 en el Hospital Británico de Buenos Aires. Cuatro hombres y dos mujeres de edades entre 59 y 73 años. En 4 pacientes, se llegó al diagnóstico definitivo o altamente probable mediante el estudio sistematizado y exhaustivo descrito en este artículo. En los 2 casos restantes no se halló causa concluyente. Los pacientes con diagnóstico de encefalitis autoinmune respondieron favorablemente al tratamiento inmunosupresor. El paciente con diagnóstico altamente probable de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob falleció en menos de 1 año luego de la aparición de los síntomas.

Conclusión. Los DCRE pueden representar uno de los mayores desafíos diagnósticos para los médicos clínicos y neurólogos. La estrategia que se debe utilizar para su correcta evaluación se basa en el conocimiento preciso en sus formas de presentación, asociado a un método exhaustivo y estandarizado que permita distinguir de aquellas entidades con posibilidad de un tratamiento que mejore su pronóstico (enfermedades paraneoplásicas, infecciosas, encefalopatías autoinmunes) y diferenciarlas de otras condiciones como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), en la que su desenlace es indefectiblemente ominoso.

Palabras clave: demencia, cognición, funciones ejecutivas, memoria.

ABSTRACT

Early-onset dementia (DRP) can be defined as those clinical entities that produce an accelerated commonly severe impairment in the cognitive, motor and functional area evolving acutely or subacute in less than 2 years. They involve a wide variety of etiologies which include vascular, infectious, toxic/metabolic, autoimmune, neoplastic, idiopathic, neurodegenerative and systemic causes which imply a real diagnostic challenge for the clinician as some of them are potentially treatable and reversible.

Objective. To describe the clinic pathological characteristics of the cases reported in our hospital during the period 2014 - 2015.

Study design. Observational retrospective during the period comprised between 2014-2015 by reviewing the clinical histories of patients with presumptive diagnosis of DRP.

Results. Data were collected from 6 patients with a presumptive diagnosis of DRP included in the periods between 2014-2015 in the British Hospital of Buenos Aires. Four men and two women between 59 and 73 years old. In 4 patients, the definitive or highly probable diagnosis was reached through the systematized and exhaustive study described in this article. In 2 of the remaining cases no conclusive cause was found. Patients diagnosed with autoimmune encephalitis responded favorably to immunosuppressive therapy. The patient with highly probable diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease died in less than 1 year after the onset of symptoms.

Conclusion. DRP can represent one of the greatest diagnostic challenges for clinicians and neurologists. The strategy that should be used for its correct evaluation is based on the precise knowledge in its forms of presentation, associated with a comprehensive and standardized method that allows to distinguish those entities with the possibility of a treatment that improves their prognosis (paraneoplastic, infectious diseases, encephalopathies autoimmune) and differentiate them from other conditions such as Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) where its outcome is unfailingly ominous.

Keywords: dementia, cognition, executive functions, memory.

Fronteras en Medicina 2018;13(1):11-17

INTRODUCCIÓN

La demencia, según la definición propuesta en el DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual*), es un trastorno en

el cual existe un deterioro significativo en una o más de una función cognitiva (memoria, lenguaje, funciones ejecutivas, atención, habilidades visuoespaciales) que representa una disminución respecto del valor basal anterior e interfiere con la independencia en las actividades diarias¹. Clásicamente, y refiriéndose a enfermedades neurodegenerativas crónicas, se pueden citar ejemplos tales como la demencia debida a enfermedad de Alzheimer (EA), demencia vascular (DV), demencia frontotemporal (DFT) y demencia con cuerpos de Lewy (DCL). Sin embargo, existen casos de demencia donde la instauración de los síntomas y el deterioro cognitivo se da en períodos más cortos y acelerados.

El deterioro cognitivo rápidamente evolutivo (DCRE) o demencia rápidamente progresiva (DRP) se diferencia porque su desarrollo se produce en un curso general-

1. Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico.
2. Servicio de Neurología, Hospital Británico.

Correspondencia: Dr. Pablo Young. Servicio de Clínica Médica, Hospital Británico. Perdriel 74, C1280AEB CABA, Rep. Argentina. Tel: 5411 43096400; Fax: 5411 43043393. pabloyoung2003@yahoo.com.ar

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Recibido: 11/12/2017 | Aceptado: 04/01/2018

Tabla 1. Mnemotecnica para las causas de DRP.

V	ascular
I	nfecciones
T	óxico/metabólicas
A	utoinmunes
M	etástasis/neoplasias
I	diopáticas
N	eurodegenerativas
S	istémicas

mente subagudo y acelerado de menos de 2 años de evolución². Otras publicaciones sugieren utilizar un tiempo menor de 12 meses³⁻¹⁶. Diversas causas pueden producir un DCRE (Tabla 1) tales como enfermedades vasculares, infecciones, causas tóxico/metabólicas, enfermedades autoinmunes, neoplasias, causas idiopáticas, neurodegenerativas y sistémicas (Tabla 2)³⁻²¹.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se planteó como objetivo describir las características clinicopatológicas de los casos reportados de DCRE en nuestro hospital durante el período 2014-2015. Se utilizó un diseño retrospectivo observacional revisando las Historias Clínicas con dicho diagnóstico. El trabajo fue aprobado por el Comité de Revisión Institucional del Hospital Británico de Buenos Aires.

RESULTADOS

Se analizaron 6 pacientes con diagnóstico presuntivo de DCRE. De ellos, 4 eran hombres y 2, mujeres. Las edades estaban comprendidas entre los 59 y los 73 años. Todos presentaron como síntomas de inicio episodios de desorientación y trastornos de conducta. A todos los pacientes se les realizó una historia clínica detallada, estudios de sangre con medición de iones, función tiroidea, dosaje de vitaminas, serologías virales, panel de anticuerpos para encefalitis autoinmune (entre ellos, autoanticuerpos anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri), perfil reumatológico, estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) con dosaje de proteína 14-3-3, bandas oligoclonales, PCR para herpes virus, estudios de imagen como resonancia magnética de encéfalo con gadolinio (RM) y difusión (DWI) y electroencefalograma (EEG). Los 6 recibieron glucocorticoides a altas dosis y 3 de ellos gammaglobulina. En 4 de los casos se encontró una causa definitiva o altamente probable (Creutzfeldt-Jakob esporádico en 1 caso, encefalitis límbica por anticuerpos anti canales de K dependientes del voltaje [VGKC] en 2 casos y encefalitis límbica por anticuerpos canales de K dirigidos a otro antígeno del canal como el anti CASPR2 en el 4to caso). En los 2 casos restantes no se halló causa concluyente (en 1 la sospecha fue vasculitis del SNC, y en el otro no se logró definir la etiología). La evolución fue favorable en las encefalitis autoinmunes, y fatal en el paciente con ECJ. Se perdió el seguimiento del probable caso psiquiátrico y de vasculitis del SNC.

Tabla 2. Diagnósticos diferenciales en DRP.

Neurodegenerativas Creutzfeldt-Jakob Enfermedad de Alzheimer Demencia frontotemporal Demencia con cuerpos de Lewy Degeneración corticobasal Parálisis supranuclear progresiva	Infecciosas Encefalitis herpética Leucoencefalopatía multifocal progresiva Demencia relacionada a HIV Panencefalitis esclerosante subaguda Sífilis Parasitosis Infecciones fúngicas (inmunocomprometidos) Enfermedad de Lyme Enfermedad de Whipple
Tóxico/Metabólicas Déficit de B12 (cianocobalamina) Déficit de B1 (tiamina) Déficit de B3 (niacina) Déficit de ácido fólico Síndrome urémico Enfermedad de Wilson Encefalopatía hepática Intoxicación con litio, mercurio, arsénico, bismuto. Anormalidades electrolíticas	Autoinmunes Encefalopatía de Hashimoto Encefalitis límbica paraneoplásica Encefalitis autoinmune (ej.: LGI-1, CASPR-2) Vasculitis del SNC
Asociadas a neoplasias Metástasis en SNC Linfoma primario de SNC Gliomatosis cerebro Linfoma vascular	Endocrinas Anormalidades tiroideas Enfermedades adrenales

DISCUSIÓN

Ampliando la experiencia en nuestro país recientemente, Da Prat de Magalhaes G. y Rojas G., junto a otros colaboradores, realizaron un estudio observacional analítico de corte transversal sobre una base de datos de consultas neurológicas realizadas por el Servicio de Neurología del Sanatorio Trinidad Mitre. Se seleccionó de forma retrospectiva a todos los pacientes que cumplieran los criterios para DCRE entre diciembre del 2009 y junio del 2016. Se subdividió a los pacientes en DCRE no autoinmune (nAI) y DCRE autoinmune (AI)¹⁹. Sobre 4 545 consultas, 50 pacientes cumplieron criterios de DCRE. El 72% (n=36) eran hombres, con una edad media de 60.66±18.31 años. La mediana del tiempo de inicio de los síntomas fue 8.97 (1.00-24.67) meses y del tiempo de diagnóstico de demencia, de 7.52 (0.73-22.1) meses. Las etiologías más frecuentes fueron: neurodegenerativas y autoinmunes. Se realizó biopsia cerebral en el 20% del total de la muestra. Comparando DCRE-AI y DCRE-nAI, se vieron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de síntomas psiquiátricos (100% vs. 67%; p=0.004), la necesidad de neurolépticos al ingreso (56% vs. 44%; p=0.045) y la edad al diagnóstico (50.50 vs. 64.97 años; p=0.012)¹⁹. Haremos una breve reseña de las patologías causales de DCRE para pasar luego a un enfoque diagnóstico práctico.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de ECJ esporádica⁷.

Definitiva	Probable	Posible
Anatomía patológica de biopsia cerebral	Demencia rápidamente progresiva y al menos DOS de los siguientes síntomas: <ul style="list-style-type: none"> • Mioclonus • Trastornos piramidales • Mutismo akinético • Trastornos visuales o cerebelares Y al menos UNO de los siguientes test: <ul style="list-style-type: none"> • EEG típico • Proteína 14-3-3 en LCR en pacientes con una duración de los síntomas de <2 años. • RMN con anomalías en núcleo caudado y/o putamen vistas en DWI y FLAIR Y SIN un diagnóstico presuntivo más probable	Demencia rápidamente progresiva y al menos DOS de los siguientes síntomas: <ul style="list-style-type: none"> • Mioclonus • Trastornos piramidales • Mutismo akinético • Trastornos visuales o cerebelares MÁS la ausencia de un resultado positivo en cualquiera de los test detallados en "probable", MÁS la ausencia de un diagnóstico presuntivo más probable.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Las enfermedades priónicas en humanos son enfermedades neurodegenerativas con períodos largos de incubación que al momento de la aparición de los síntomas evolucionan de forma progresiva y catastrófica. Se reconocen 5 tipos de enfermedades priónicas: *kuru*, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), variante de ECJ, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker y el insomnio familiar fatal. La ECJ es la variante más común pero sigue siendo una enfermedad rara, con una incidencia anual de 1 en 1 000 000 de personas por año³⁻⁵. Pueden ser esporádicas (eECJ), familiares (fECJ), iatrogénica (iECJ) y variantes de ECJ (vECJ). La forma esporádica es la más común (85-95%), la familiar un 5-15%, iatrogénica un <1%.

Dos síntomas claves son los que caracterizan a esta enfermedad: el *mioclonus* y el deterioro mental rápido y progresivo. El deceso del paciente ocurre comúnmente dentro del año de manifestación de los síntomas⁵.

El deterioro cognitivo puede presentarse como demencia, cambios en el comportamiento, alteración en la concentración, memoria y juicio, que son signos tempranos de enfermedad. Son frecuentes los trastornos del sueño, particularmente hipersomnia, pero también el insomnio puede estar presente.

El *mioclonus* se observa en más del 90% de los casos, pero puede no manifestarse en el inicio incluso cuando el deterioro cognitivo es marcado. Signos de extrapiramidalismo como hipocinesia y manifestaciones cerebelares, incluidos *nistagmus* y ataxia, ocurren en cerca de dos tercios de los pacientes⁶⁻⁹.

El diagnóstico de la forma esporádica se basa en las manifestaciones clínicas, la presencia de anomalías en los estudios de neuroimágenes y la presencia de la proteína 14-3-3 en el LCR. La **Tabla 3** muestra los criterios diagnósticos.

No existe un tratamiento efectivo para la ECJ, y dentro del año de instauración de los síntomas se produce un desenlace fatal. Las medidas se basan en paliar los síntomas y disminuir las complicaciones.

Demencias degenerativas crónicas de evolución subaguda

La enfermedad de Alzheimer (EA) es comúnmente de evolución crónica, pero puede manifestarse como

DCRE¹⁰. Otras, como demencia con cuerpos de Lewy (DCL), degeneración corticobasal (DCB) y demencia frontotemporal (DFT), también en ciertas ocasiones pueden evolucionar como un DCRE. El *mioclonus* y los signos extrapiramidales son comunes en los casos de DCB, DCL y en estadios avanzados de EA. Las características típicas de la DCB son demencia, parkinsonismo, *mioclonus* y síndrome del miembro ajeno (o mano alienada), también vistas en ECJ. La DFT puede desarrollarse como un síndrome extrapiramidal o enfermedad de la motoneurona cuando es de evolución rápida. En la DCL son características las fluctuaciones en la esfera cognitiva, alucinaciones y parkinsonismo. Raramente pueden presentar el patrón típico en el EEG de ECJ (complejo de ondas agudas periódicas bi- o trifásicas) confundiendo el diagnóstico con dicha etiología priónica. Es importante destacar que ninguna de estas entidades presentan un patrón típico en la RM como la ECJ, que característicamente se observa difusión positiva en corteza cerebral y/o ganglios basales.

Encefalitis autoinmunes

Los síndromes neurológicos paraneoplásicos (SNP) pueden dividirse en aquellos con compromiso aislado de una parte del SNC (p. ej., encefalitis límbica, degeneración cerebelosa paraneoplásica) y aquellos con compromiso difuso, con síntomas multifocales, a veces referido como encefalomiелitis paraneoplásica. La encefalitis límbica (EL) paraneoplásica y autoinmune se caracteriza por cambios agudos y subagudos del comportamiento, alteraciones en la memoria a corto plazo, convulsiones parciales-complejas y deterioro cognitivo. Las neoplasias comúnmente involucradas con la EL paraneoplásica son el cáncer de pulmón (generalmente SCLC [*small cell lung cancer*]), seminoma, timoma, cáncer de mama y linfoma no Hodgkin. Los síntomas típicamente preceden a la aparición del tumor primario habitualmente en semanas o meses. Dado que se propone como modelo autoinmunitario de patogénesis la expresión ectópica en el tumor de antígenos neuronales que por alguna razón genera una respuesta autoinmunitaria, se conocen una gran variedad de autoanticuerpos relacionados a distintos ti-

Tabla 4. Anticuerpos relacionados con los síndromes paraneoplásicos (intracelulares).

Anticuerpo	Antígeno	Tumor	Síndromes neurológicos paraneoplásicos
Anti-Hu (ANNA-1)	Núcleo>citoplasma (todas las neuronas)	<i>Small Cell Lung Cancer</i> (SCLC), neuroblastoma, próstata	Encefalomiелitis paraneoplásica, degeneración cerebelosa paraneoplásica (DCP)
Anti-Yo (PCA-1)	Citoplasma de las células de Purkinje	SCLC, ovario, ginecológicos	DCP
Anti-Ri	Núcleo>citoplasma (neuronas SNC)	Mama, ginecológicos, pulmón	Sme. opsoclonus mioclonus
Anti-Tr	Citoplasma de células de Purkinje	Linfoma de Hodgkin	DCP
Anti-VGCC	Canales calcio voltaje dependientes – Unión neuromuscular	SCLC	Síndrome miasténico Lambert Eaton
Anti-Recoverina	Fotorreceptores	SCLC, melanoma, ginecológicos	Retinopatía asociada al cáncer
Anti-Fificina	Unión neuromuscular	Mama, SCLC	Síndrome del hombre rígido
Anti-CRMP5	Oligodendrocitos, neuronas	SCLC, Timoma	Encefalomiелitis, DCP, corea
Anti-PCA2	Citoplasma de células de Purkinje, otras neuronas	SCLC	DCP, Lambert Eaton, encefalomiелitis
Anti-Ma1	Neuronas (subnúcleos)	Pulmón, otros	DCP, encefalomiелitis
Anti-Ma2	Neuronas (subnúcleos)	Testículo	Encefalitis límbica
ANNA-3	Núcleo células de Purkinje	Pulmón	Encefalomiелitis, neuropatía sensitiva
Anti-mGluR1	Células de Purkinje, neuronas olfatorias, hipocampo (receptor de glutamato)	Linfoma de Hodgkin	DCP

Tabla 5. Anticuerpos relacionados con encefalitis autoinmune (de superficie celular).

Anticuerpo	Antígeno	Tumor	Síndromes neurológicos paraneoplásicos
Anti receptor NMDA	Dominio extracelular de la subunidad NR1 del receptor	Teratoma, ovario, testículo	Encefalitis
Anti LGI-1	Proteína asociada a canales de potasio voltaje-dependientes	SCLC, ovario, timoma, teratoma	Encefalitis límbica
Anti-CASPR-2	Proteína asociada a canales de potasio voltaje-dependientes	Timoma, útero	Encefalitis límbica, neuromiotonia, síndrome de Morvan
Anti-GABA	Dominio extracelular del receptor	SCLC	Encefalitis límbica
Anti-AMPA (GluR1 y GluR2)	Subunidades GluR1 y GluR2 del receptor	Pulmón, timoma, mama	Encefalitis límbica

pos de tumores (Tablas 4 y 5). Por ejemplo, en pacientes con SCLC, se halla con mayor frecuencia el anticuerpo anti-Hu (ANNA-1) o anti-CRMP5 en suero y LCR, y son más propensos a desarrollar otras manifestaciones de encefalomiелitis paraneoplásica. En líneas generales, estos anticuerpos se conocen como “anticuerpos intracelulares relacionados con síndromes paraneoplásicos”.

Existe otro subgrupo de encefalitis autoinmunes, relacionadas con los “anticuerpos de superficie celular”¹³. Dentro de ellos, los anticuerpos más frecuentes son: VGKC (LGI-1 y CASPR-2), NMDA, AMPA y GABA. En una serie de pacientes con encefalitis autoinmune asociada a anticuerpos contra canales de K voltaje dependiente (VGKC), solo el 3% tuvo anticuerpos contra la subunidad Kv1 del canal, el 57% tuvo anticuerpos contra *leucine-rich, glioma inactivated 1* (LGI1), el 19% tuvo contra la proteína 2 asociada a contactina (CASPR 2) y el 19% anticuerpos de especificidad no específica²¹.

El estudio EEG de estos pacientes muestra actividad epileptiforme en regiones temporales y la RM puede mostrar hiperintensidad en lóbulos temporales mediales en los casos de EL. Aunque el resultado de los estudios complementarios puede ser variable dependiendo del caso¹⁹. El tratamiento se basa en la inmu-

nosupresión y la erradicación del tumor primario en caso de existir.

Causas vasculares

Dependiendo de la localización del territorio afectado, los infartos cerebrales pueden producir DCRE. Infartos talámicos, del cuerpo calloso anterior o infartos múltiples difusos también pueden presentarse como DCRE. Las microangiopatías trombóticas como la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) puede causar isquemia cerebral causando encefalopatía. También estados de hiperviscosidad tal como sucede en la policitemia vera o en la macroglobulinemia de Waldenström pueden presentarse como DCRE causado por isquemia de la microvasculatura. Otros ejemplos pueden ser la vasculitis del SNC y el linfoma primario del SNC.

Causas infecciosas

Pueden ser producidas tanto por virus, bacterias, hongos y parásitos. La presencia de fiebre, leucocitosis o pleiocitosis en LCR en un paciente con DCRE debe hacer sospechar sobre la posibilidad de una causa infecciosa. Aunque son de presentación aguda, las encefalitis por Herpes Simplex Virus 1 y 2, Citomegalovirus, Epstein-Barr y en-

terovirus pueden presentarse con una evolución más insidiosa, con cambios en el estado mental y en el comportamiento, por lo que se hace necesario el estudio de dichas infecciones. La demencia relacionada al virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) se desarrolla habitualmente en estadios tardíos de la infección. Algunos pacientes desarrollan DCRE durante la seroconversión o en la reconstitución inmune, por lo tanto en todo individuo con sospecha de DCRE debe solicitarse *test* diagnóstico de HIV. En huéspedes inmunocomprometidos con manifestaciones clínicas compatibles con DCRE, las infecciones oportunistas subagudas y crónicas deben tenerse en cuenta como posible diagnóstico diferencial. La criptococosis y la infección por el virus JC se presentan habitualmente como síndromes meníngeos o déficits neurológicos focales progresivos respectivamente, pero, sin embargo, pueden ocurrir como DCRE. Es sabido que la sífilis, aunque en raras ocasiones y más frecuente en inmunocomprometidos, puede producir un déficit cognitivo de progresión rápida usualmente como una complicación tardía en la evolución de la enfermedad. Es necesario que en el estudio de todo paciente con DCRE se incluyan *test* de VDRL, FT-Abs y en LCR.

La enfermedad de Lyme, muy rara en nuestro medio, puede manifestarse con compromiso neurológico causando déficit de pares craneales, poliirradiculopatía, depresión, psicosis y demencia. Se debe tener en cuenta en pacientes con antecedentes de viajes a zonas boscosas de Asia, noroeste, centro y este de Europa, y Estados Unidos de América ya que responde fácilmente al tratamiento antibiótico.

La enfermedad de Whipple es una rara infección bacteriana causada por el germen *Tropheryma whipplei*, con compromiso multiorgánico, que puede presentarse como un cuadro neuropsiquiátrico que a pesar de ser insidioso puede evolucionar como un DCRE en meses. El compromiso del SNC ocurre aproximadamente en un 5-45% de los casos. Cuando existe compromiso neurológico sintomático habitualmente se presenta con trastornos cognitivos que incluyen demencia, alteración en la memoria y confusión. El diagnóstico se basa en la identificación de inclusiones PAS-positivas o del *T. whipplei* en macrófagos espumosos en la biopsia yeyunal o mediante técnicas de PCR en LCR o en biopsia. A pesar de ser una entidad rara, se debe considerar debido a la posibilidad de tratamiento antibiótico.

Neoplasias

Tanto las neoplasias primarias como secundarias del SNC pueden producir cuadros demenciales agudos o subagudos y su diagnóstico se basa en la evidencia de lesiones ocupantes de espacio (LOE) mediante RM. El linfoma primario del SNC (LPSNC), un tipo extranodal de linfoma no Hodgkin (LNH), típicamente se presenta con síntomas de LOE tales como cefalea, convulsiones, déficits focales, pero también su forma de presentación puede ser como un DCRE. La mayoría son LNH difuso de

células grandes B, de Burkitt y pobremente diferenciado; ocurren generalmente entre la 6^{ta} y 7^{ma} década de la vida pero pueden ocurrir a cualquier edad, con un leve predominio en varones. En la RM se puede observar lesiones de tipo masa con mínimo o moderado edema perilesional, isointensas o hiperintensas en T2 que realzan con gadolinio y comúnmente involucran hemisferios, ganglios basales, sustancia blanca periventricular o cuerpo calloso de forma única o múltiple. Desafortunadamente el diagnóstico definitivo requiere una biopsia cerebral y el pronóstico sin tratamiento es malo, con una sobrevida de 4 meses. El linfoma intravascular puede comprometer casi cualquier órgano pero habitualmente afecta el SNC, la piel o se presenta como un síndrome hemofagocítico o fiebre de origen desconocido. Se caracteriza por la proliferación clonal de linfocitos dentro de los vasos sanguíneos con escaso compromiso del parénquima. La forma de presentación con compromiso del SNC se da típicamente a mediana edad como una forma aguda o subaguda de demencia, habitualmente con episodios isquémicos transitorios, incluso infartos (ACV). El pronóstico es malo, y tanto para el LPSNC como para el linfoma intravascular la combinación de quimiorradioterapia es la mejor opción de tratamiento¹⁸.

Tóxicos y alteraciones metabólicas

Incluyen hipovitaminosis, intoxicaciones con metales pesados, trastornos endocrinológicos y errores congénitos del metabolismo. La pelagra es debida a la deficiencia de niacina o ácido nicotínico (vitamina B₃), clásicamente se presenta con dermatitis, diarrea y demencia (“las 3 D”), de curso insidioso, rara en países industrializados pero se debe considerar en pacientes con carencias nutricionales como alcohólicos, anorexia nerviosa y aquellos bajo tratamiento con isoniacida. El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y en el análisis de metabolitos de la vitamina B₃ en orina. El tratamiento de reposición mejora rápidamente los síntomas.

La carencia de vitamina B₁ (tiamina), frecuente en los pacientes alcohólicos, produce dos diferentes síndromes dependiendo del tiempo de evolución. La encefalopatía de Wernicke, de comienzo agudo, se presenta habitualmente con la tríada clásica de *nistagmus*, oftalmoplejía y ataxia, asociada a confusión. La evolución crónica de esta entidad deriva en el síndrome de Wernicke-Korsakoff, una condición crónica caracterizada por deterioro cognitivo y afectación de la memoria a corto plazo. Característicamente, la RM con DWI muestra alteraciones en los cuerpos mamilares y en el núcleo dorsomedial del tálamo que corresponden a áreas de necrosis hemorrágica en las necropsias. El diagnóstico se basa en el dosaje de tiamina en sangre y el tratamiento en su reposición. Otra hipovitaminosis que puede producir déficit cognitivos y demencia es la carencia de vitamina B₁₂ (cianocobalamina), que se observa más frecuentemente en pacientes gastrectomizados, alcohólicos, síndromes de malabsorción o en dietas vegetaria-

nas estrictas. Suele dar clásicamente como síntomas neurológicos la degeneración subaguda de los canales dorsal y lateral de la médula espinal, presentándose como una neuropatía simétrica que afecta más los miembros inferiores que los superiores. Comienza con parestesias y ataxia que puede progresar a debilidad severa, espasticidad, paraplejía e incluso incontinencia urinaria y fecal. Otras manifestaciones que pueden verse incluyen la ataxia cerebelar, pérdida de memoria, irritabilidad, deterioro cognitivo y demencia. Todos los pacientes con DCRE y sospecha de hipovitaminosis deben ser estudiados debido a la posibilidad de reversión del cuadro con el tratamiento de reposición.

Una gran variedad de tóxicos puede producir DCRE. Metales pesados tales como el arsénico, el mercurio y el plomo, así como el aluminio y el litio, pueden desencadenar un deterioro cognitivo agudo particularmente luego de una exposición. El interrogatorio dirigido a antecedentes de exposición previa ayuda al diagnóstico. El bismuto es un metal comúnmente utilizado en un compuesto (p. ej., subsalicilato de bismuto) para el tratamiento de cuadros gastrointestinales como úlcera péptica y diarrea. La sobredosis e intoxicación con bismuto, aunque en raras veces ocurre, puede causar cuadros neurológicos que se asemejan a la ECJ, dando como síntomas apatía, ataxia, cefalea, *mioclonus*, disartria, confusión severa, alucinaciones, convulsiones y en casos severos incluso la muerte. Esta condición es usualmente reversible si se suspende a tiempo, sin embargo el uso prolongado puede causar temblores permanentes.

Otras causas

En algunas ocasiones ciertos trastornos psiquiátricos pueden simular un cuadro de DCRE. La pseudodemencia debida a depresión ocurre en pacientes con historia previa de depresión mayor²⁰. Habitualmente se observa deterioro cognitivo en los *test* debido a la falta de esfuerzo al realizarlos; sin embargo, es necesario no subestimar estos cuadros debido a que muchas de estas características psiquiátricas pueden ser síntomas tempranos de enfermedades neurodegenerativas como la ECJ, DCL, DCB entre otras.

Enfoque diagnóstico

Como se dijo anteriormente, dada la gran variedad de entidades clínicas con posibilidad de producir cuadros demenciales subagudos, es necesario mantener un preciso ordenamiento en el estudio de estos pacientes para no derivar en métodos diagnósticos innecesarios y costosos retrasando cualquier posibilidad diagnóstica con oportunidad de un tratamiento efectivo.

- **Primero:** La anamnesis. Se debe hacer énfasis en el tiempo de evolución, la naturaleza de los síntomas y potenciales factores contribuyentes, interrogar acerca de su estado cognitivo basal previo, sus antecedentes educacionales e historia familiar de cualquier síntoma relacionado. Es im-

portante el tiempo de evolución dado que el DCRE debe ser sospechado en cualquier paciente con deterioro de sus funciones cognitivas de menos de 2 años de duración.

- **Segundo:** El examen físico neurológico. Aunque muchas formas de DCRE comparten características clínicas similares, es posible orientar el diagnóstico según como se manifiesten los síntomas. Los pacientes con ECJ con frecuencia tienen déficit en funciones corticales incluyendo apraxia, afasia o alteraciones en función de la región cortical afectada por la enfermedad priónica. Múltiples enfermedades asociadas con DRP incluyendo la ECJ, encefalitis límbica por anti-VGKC, DFT, sífilis se pueden relacionar con depresión, ansiedad, apatía y/o alucinaciones. El examen de los pares craneales oculomotores puede mostrar anomalías sugestivas de DCB o parálisis supranuclear progresiva (PSP). La asterixis es un signo presente en la encefalopatía metabólica y el *mioclonus*, que se encuentra comúnmente en diversos procesos neurodegenerativos como en la DCB, la DCL o en la ECJ. Signos extrapiramidales incluyendo temblor en reposo, rigidez en rueda dentada, distonía y bradicinesia se pueden encontrar tanto en lesiones metabólicas (p. ej., enfermedad de Wilson) como neurodegenerativas (DCL, ECJ, PSP, DCB) que involucran los ganglios basales.

- **Tercero:** Los estudios complementarios. Un análisis de sangre es útil como primer paso para descartar causas reversibles de encefalopatía. Cambios dramáticos en los electrolitos como el sodio (hiper o hiponatremia) y la glucosa (hiper o hipoglucemia) pueden dar lugar a cambios repentinos en el estado mental. Por otra parte, un recuento elevado de glóbulos blancos puede ser un presagio de un proceso inflamatorio sistémico. Los dosajes de TSH, vitamina B12, homocisteína, ácido metilmalónico y análisis de orina/cultivo son útiles para buscar factores que contribuyen a la demencia de un paciente. Serologías virales como HIV y VDRL son útiles para cualquier presentación atípica de un deterioro cognitivo. Si se sospecha de una encefalopatía hepática, se recomienda la medición de amonio en sangre, paraneoplásicos y otros relacionados con la encefalitis autoinmune deben ser solicitados en base a la presentación clínica y se pueden obtener ya sea del suero o LCR. Se recomienda realizar en ambos para una mayor precisión diagnóstica. En caso de detectarse el anticuerpo, es crucial la búsqueda de una neoplasia oculta.

Uno de los pasos más importantes en la evaluación de DCRE es la punción lumbar y el análisis de LCR. Esta prueba no solo proporciona datos iniciales acerca de la naturaleza inflamatoria del proceso de la enfermedad, sino que también permite la medición de diversos biomarcadores en el LCR relacionados con el daño neuronal o las enfermedades infecciosas. Una presión de apertura siempre debe ser medida para descartar síndromes de hipertensión endocraneana. Los marcadores inflamatorios en el LCR incluyen la recuento de proteínas, recuento de leucocitos y bandas oligoclonales, los cuales pueden estar todos elevados en cualquiera de las enfermedades autoinmunes o in-

fecciosas. El LCR proporciona información para arribar al diagnóstico de enfermedades infecciosas como la tinción de Gram y cultivo bacteriano, cultivo de hongos, bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), VDRL, y PCR para HSV y enfermedad de Whipple (en caso de justificarse). Otro de los estudios importantes a realizar en LCR incluye medición de proteínas 14-3-3, en caso de sospecha de ECJ. Por último, una muestra de LCR puede ser útil para la investigación de un proceso neoplásico como en el linfoma en el que las células anormales pueden ser medidas a través de citología y citometría de flujo.

Es recomendado en todo paciente con sospecha diagnóstica de DCRE realizar una RM de encéfalo que proporcionará información muy útil para diferenciar entre causas vasculares, infecciosas, autoinmunes y procesos neurodegenerativos. Cualquier paciente con sospecha de tener un DCRE de causa vascular secundaria a ACV isquémico debería completar el estudio de imagen bien sea con angiorresonancia o angio-TC. La RM de cerebro en donde se evidencie hiperintensidades focales en lóbulo temporal medial en secuencias T2 y FLAIR pueden indicar una encefalitis límbica, que puede tener un probable causal tanto autoinmune como infeccioso. En la ECJ, los pacientes presentan habitualmente anomalías en núcleo caudado y/o putamen vistas en secuencias DWI, FLAIR y ADC. Finalmente, un linfoma del SNC puede manifestarse en sí, ya sea como una lesión tipo masa ocupante o enfermedad de la sustancia blanca difusa y debe siempre ser evaluado con y sin contraste intravenoso.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5). American Psychiatric Association, Arlington; 2013.
2. Rosenbloom MH, Atri A. The evaluation of rapidly progressive dementia. *Neurologist* 2011; 17:67-74.
3. Puoti G, Bizzi A, Forloni G, Safar JG, Tagliavini F, Gambetti P. Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis. *Lancet Neurol* 2012; 11:1618-28.
4. Brown P, Cathala F, Raubertas RF, Gajdusek DC, Castaigne P. The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease: conclusion of a 15-year investigation in France and review of the world literature. *Neurology* 1987; 37(6):895-904.
5. Haywood AM. Transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1997; 337(25):1821-8.
6. Rabinovici GD, Wang PN, Levin J, et al. First symptom in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2006; 66(2):286.
7. CDC's Diagnostic Criteria for Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD), 2010.
8. Geschwind MD, Haman A, Miller BL. Rapidly Progressive Dementia. *Neurol Clin* 2007; 25(3):783-92.
9. Markel A, Monich O, Bar-Meir E, Reshef A, Ayubkhnov I, Bloch I. Creutzfeldt Jakob disease. *QJM* 2017; 110(5):307-8.
10. Caselli RJ, Couce ME, Osborne D, et al. From slowly progressive amnesic syndrome to rapidly progressive Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998; 12:251-3.
11. Kelley BJ, Boeve BF, Josephs KA. Young-onset dementia: demographic and etiologic characteristics of 235 patients. *Arch Neurol* 2008; 65(11):1502-8.
12. Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:1206-9.
13. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016; 15(4):391-404.
14. Josephs KA, Ahlskog JE, Parisi JE, et al. Rapidly Progressive Neurodegenerative Dementias. *Arch Neurol* 2009; 66(2):201-7.
15. Bucelli RC, Ances BM. Diagnosis and Evaluation of a Patient with Rapidly Progressive Dementia (Review). *Mo Med* 2013; 110(5):422-8.
16. Geschwind MD, Shu H, Haman A, Sejvar JJ, Miller BL. Rapidly Progressive Dementia. *Ann Neurol* 2008; 64(1):97-108.
17. Rosenbloom MH, Smith S, Akdal G, Geschwind MD. Immunologically mediated dementias (Review). *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009; 9(5):359-67.
18. Young P, Massa M, Finn BC, et al. Linfoma intravascular: Reporte de un caso. *Rev Med Chil* 2015; 143(8):1076-80.
19. Prat de Magalhaes GA, Rojas GJ, Parisi VL, et al. Estudio de registro de las demencias rápidamente progresivas en un centro de alta complejidad: hacia un diagnóstico adecuado de las demencias autoinmunes en nuestro país. *Neurol Arg* 2017; 9(3):173-85.
20. Kang H, Zhao F, You L, et al. Pseudo-dementia: A neuropsychological review. *Ann Indian Acad Neurol* 2014; 17:147-54.
21. Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Braun* 2010; 133(9):2734-48.

El EEG es una herramienta diagnóstica útil para determinar la focalidad de las lesiones y evaluar la presencia de irritabilidad cortical. Es particularmente útil en el paciente que puede tener deterioro cognitivo subagudo relacionado con epilepsia focal o crisis parciales complejas. Este método es útil para el descubrimiento de una encefalopatía asociada con ECJ a través de la demostración de complejos de ondas agudas bi- o trifásicas características.

• **Cuarto:** La biopsia cerebral. En casos en donde el diagnóstico no puede hallarse a través de la anamnesis, examen físico, estudios complementarios, de neuroimagen, EEG y estudio de LCR, una biopsia de cerebro podría estar indicada para determinar la etiología.

CONCLUSIÓN

El DCRE es una entidad clínica de presentación aguda/subaguda con deterioro cognitivo progresivo y habitualmente grave de menos de 2 años de evolución. Es un desafío diagnóstico ya que involucra una amplia variedad de etiologías posibles que comparten características clínicas en común. El estudio de los pacientes se basa en el conocimiento preciso de estas entidades para su sospecha diagnóstica y en un algoritmo estandarizado que permita el diagnóstico definitivo, ya que alguna de ellas mejoran su pronóstico con el tratamiento.