

# ACTUALIZACIÓN EN DEMENCIA RÁPIDAMENTE PROGRESIVA

UPDATE ON RAPIDLY PROGRESSIVE DEMENTIA

Dr. Victor Rosado <sup>1</sup>, Dr. Jorge González-Hernández <sup>2</sup>.

1. Residente de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad Finís Terrae
2. Docente de Neurología, Hospital de Urgencia Asistencia Pública, Facultad de Medicina, Universidad Finís Terrae

Correspondencia: vikrosado@gmail.com

## Resumen

La demencia rápidamente progresiva es un síndrome que se caracteriza por presentar deterioro cognitivo, que lleva a la demencia habitualmente antes de los 6 meses. Su etiología es heterogénea e incluso puede ser multifactorial. El estudio debe ser escalonado y orientado necesariamente por la sospecha clínica. El diagnóstico es crucial para establecer tratamiento y alcance terapéutico oportuno.

## Abstract

Rapidly progressive dementia is a syndrome characterized by cognitive impairment, which usually leads to dementia before 6 months of age. Its etiology is heterogeneous and may even be multifactorial and has an impact on its presentation. The study must be staggered and necessarily guided by clinical suspicion. Diagnosis is crucial to establish treatment and timely therapeutic scope.

## Definición

El término demencia deriva del latín *dementia*, que significa pérdida de juicio. La demencia rápidamente progresiva (DRP) es un diagnóstico operativo que comprende un síndrome clínico que consta de la progresión desde los primeros síntomas cognitivos hasta la instalación de la demencia (definida como pérdida de autovalencia). Puede variar en el tiempo de progresión entre 6 meses y dos años según distintos autores. Se ha definido que el corte en 6 meses es el que tiene mayor sensibilidad y especificidad para discriminar de las etiologías degenerativas más propias de las demencias crónicas (Acosta 2019).

Uno de los ítem más difícil de concretar es la temporalidad del inicio del deterioro cognitivo, ya que puede en un principio pasar desapercibido, y por consiguiente ser detectado por el paciente o familiares en etapas más tardías, haciendo pensar que debutó más recientemente y enmascarando un trastorno más bien crónico.

Se realizó una revisión sistemática de bases de datos científicas como PUBMED, SCIELO, Neurology Continuum, Y Nature Reviews, utilizando los términos demencia rápidamente progresiva, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) y diagnóstico. Se circunscribió la búsqueda en los últimos 5 años, pacientes de mayores de 19 años y se excluyeron los reportes de casos aislados.

### **Etiología- Epidemiología**

Existe una amplia gama de patologías que pueden causar DRP. Habitualmente se describe la ECJ como el patrón de presentación típico de este síndrome, sin embargo, la evidencia actual obliga a pensar cada vez más en las encefalitis inmunomediadas y la Enfermedad de Alzheimer rápidamente progresiva (EARP) como diagnósticos plausibles (Hermann 2022). Si bien algunos estudios describen que las demencias degenerativas son las más frecuentes (Geschwind 2018; Zerr 2018), otros más recientes sugieren que las enfermedades priónicas suelen ser más frecuentes en países desarrollados y las demencias secundarias en el tercer mundo (Acosta 2019). Este fenómeno se produce porque la mayoría de las revisiones se realizan en centros que estudian enfermedad de ECJ (Gregory 2022). Es de notar que los porcentajes de etiologías pueden variar significativamente según la localización geográfica, de tal manera que en algunos lugares (EJ. Rio de Janeiro y Sao Paulo) prevalecen los casos de origen autoinmune (Geschwind 2018).

La incidencia global de ECJ es de 1-2 casos por millón por año (Uttley 2020), sin embargo, en Chile se cuenta con una incidencia es de 3,5 casos por millón de habitantes por año, siendo uno de los países con más casos por año (Legua-Koc 2021). Aproximadamente el 25% de los pacientes hospitalizados por demencia fueron clasificados como DRP. Menos del 5% de los pacientes derivados a neurología en 3 años fueron diagnosticados con DRP según estudio de hospitales locales en Brasil (Hermann 2022).

En los países de América Latina y el Caribe, crece aceleradamente el número de pacientes con demencia. Esto provoca que se acerque cada vez más a las cifras de los países desarrollados. Si bien este no es un dato exclusivo de la DRP, se prevé que, en el año 2030, habrá un alza calculada de aproximadamente el 100% en Latinoamérica, lo que conllevará a que en la región la demencia superará las estimaciones mundiales (Ibáñez 2020). Debido a la variabilidad en los criterios diagnósticos, se dificulta el proceso de integración de datos para estudios epidemiológicos como por ejemplo de incidencia y prevalencia.

Los pacientes más jóvenes tienden a producir DRP asociado a patologías autoinmunes-inflamatorias, hereditarias, leucoencefalopatías y deficiencias metabólicas. Del otro lado tenemos a pacientes mayores que tienden a presentar enfermedades neurodegenerativas como la EARP, enfermedad por cuerpos de Lewy, Etc. (Gregory 2022) siendo la causa priónica la más frecuente de todas.

### **Clínica**

Los signos y síntomas clínicos de la DRP son muy heterogéneos, esto obedece a que las etiologías son diversas. En el 50% de los casos los síntomas cognitivos se presentan como

primer síntoma. Dentro de los hallazgos neurológicos, lo más frecuente es encontrar signos cerebelosos, seguido de mioclonía. También puede presentarse con convulsiones y/o actividad epileptiforme en el electroencefalograma (EEG). (Acosta 2019).

La ECJ, corresponde a una enfermedad priónica-neurodegenerativa, que causa que las proteínas priónicas (PrP) se plieguen de forma anormal. Clínicamente se manifiesta con DRM, además de ataxia, deterioro visual cortical, mioclonías y signos piramidales o extrapiramidales. Por otro lado, tenemos las demencias degenerativas clásicas (Ejemplo Alzheimer) que pueden manifestarse de manera subaguda. La mayoría de las veces lo hacen de una forma más larvada, sin embargo, existen subtipos de Enfermedad de Alzheimer que se presentan como una DRP donde aparecen de manera anticipada mioclonías, afasia, alucinaciones, alteración a marcha y rigidez, junto con el deterioro cognitivo con predominio en general de alteración de la memoria episódica. También es posible observar algunas otras entidades como las encefalitis inmunomediadas, las cuales se presenta en asociación con síndromes paraneoplásicos clásicos o con anticuerpos anti-superficie celular neuronal o proteínas sinápticas. Dentro de los tumores más frecuentes en orden decreciente encontramos el cáncer de pulmón, tumores ginecológicos, cáncer de mama y linfomas. Así mismo, se puede observar incontables patologías infecciosas, causadas por microorganismo como virus, bacterias, hongos y parásitos, los cuales pueden desencadenar una DRP, presentándose como una encefalitis con disminución de las funciones cognitivas secundaria a procesos inflamatorios. Dentro de estas, frecuentemente podemos encontrar infecciones por el virus del Herpes Simple, virus de Herpes Zoster (Zerr 2018) e infecciones oportunistas.

La forma más eficiente ejecutar el estudio etiológico, es realizando una aproximación sistemática a las patologías más frecuentes. Esto se puede guiar mediante la sospecha clínica. Se sugiere utilizar la regla nemotécnica de VITAMINS (vascular, Infeccioso, Tóxicos, Autoinmune, Metabólico, Iatrogénico, Neurodegenerativo, Sistémico) como se observa en la tabla 1. (Gregory 2022).

**Tabla 1. Etiologías en Demencias rápidamente progresivas, acrónimo VITAMINS.**

ETIOLOGIA SUBYACENTE	EJEMPLOS
<b>Vascular</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad vascular cerebral</li> <li>• Hematoma subdural crónico</li> <li>• Enfermedad Binswanger</li> </ul>
<b>Infecciosa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Priones</li> <li>• Sífilis</li> <li>• Demencia por VIH</li> <li>• Meningitis</li> <li>• Encefalitis/panencefalitis</li> <li>• Leuco encefalopatía progresiva (virus JC)</li> <li>• Micosis del SNC</li> <li>• Enfermedad de Whipple</li> </ul>
<b>Toxico/metabólica-alcohólica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metales pesados (mercurio, arsénico)</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Monóxido de carbono</li> <li>• Toxicidad por litio</li> <li>• Deficiencias de vitaminas</li> <li>• Encefalopatía hepática</li> <li>• Uremia</li> <li>• Desequilibrio hidroelectrolítico</li> <li>• Hiper-hipotiroidismo</li> <li>• Hiper-hipoparatiroidismo</li> <li>• Estados de alteración suprarrenal</li> <li>• Drogas ilícitas</li> </ul>
<b>Autoinmune</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Demencia por anticuerpos (anti NMDA)</li> <li>• Lupus</li> <li>• Encefalomiелitis diseminada aguda</li> <li>• Encefalitis de Hashimoto</li> <li>• Esclerosis múltiple</li> <li>• Síndrome de anti-mielina oligodendrocitos glicoproteína (MOG)</li> </ul>
<b>Metástasis/neoplásicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfoma primario de SNC</li> <li>• Metástasis al SNC</li> <li>• Síndromes paraneoplásicos</li> </ul>
<b>Iatrogénicas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toxicidad por medicamentos</li> <li>• Mielinolisis pontina</li> <li>• Leucoencefalopatía inducida por radiación</li> </ul>
<b>Neurodegenerativas</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enfermedad de Alzheimer</li> <li>• Demencia por cuerpos de Lewy</li> <li>• Demencia frontotemporal</li> <li>• Degeneración córtico-basal</li> </ul>
<b>Sistémicas/ estructurales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estatus epiléptico no convulsivo</li> <li>• Sarcoidosis</li> <li>• Hidrocefalia normotensiva</li> <li>• Enfermedad mitocondrial</li> </ul>

Existe recomendaciones para realizar exámenes sanguíneos en pacientes que cursan con DRP. Debe complementarse con pruebas de orina y neuroimágenes como lo indica la Tabla 2 (Hermann 2022). Según sospecha, existe la posibilidad solicitar el estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) y EEG en búsqueda de actividad epileptiforme, lentitud difusa, complejos periódicos de ondas agudas (Gregory 2018), (Tabla 3).

La tomografía axial de cerebro computarizada tiene un valor limitado. Se usa mayormente en la urgencia para descartar hemorragias intracerebrales, hidrocefalia aguda entre otras (Hermann 2022). La resonancia magnética de cerebro (RMC), puede demostrar con mayor sensibilidad y especificidad, atrofia o cambios menores en la sustancia blanca profunda e hiperintensidades en T2 gradiente. Así mismo se observan infartos en demencia vascular o edema en patologías inflamatoria/tumorales (Gregory 2018). También, en la RMC se puede visualizar en DWI hiperintensidades estrictamente corticales (cortical ribboning) y/o de

ganglios basales como la típica imagen de “palos de Hockey” descrita en pacientes con ECJ. Habitualmente en pacientes con encefalitis se identifica lesión con aumento de señal en FLAIR y/o realce con gadolinio, que involucran más precisamente el lóbulo temporal en las encefalitis virales y el sistema límbico en encefalitis inmunomediadas. (Hermann 2022)

**Tabla 2. Exámenes de primera línea**

EXAMENES COMPLEMENTARIOS		
<b>Sangre</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Hemograma completo con diferencial.</li> <li>-Nivel B12</li> <li>-TSH y T4 libre</li> <li>-Velocidad de sedimentación</li> <li>-ANA y panel reumatológico</li> <li>-VDRL</li> <li>-Creatinina - BUN - Urea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Panel metabólico (incluyendo Ca, Mg, p, Na, K)</li> <li>-Nivel de amoníaco</li> <li>-Nivel de B1 (tiamina)</li> <li>-Pruebas de función hepática</li> <li>-Proteína C-reactiva</li> <li>-Niveles de medicación</li> <li>-VIH</li> <li>-Anticuerpos Antitiroideos</li> </ul>
<b>Orina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cribado de toxicidad, análisis de orina y cultivo</li> </ul>	
<b>Imágenes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Resonancia magnética cerebral con y sin contraste, debe incluir secuencias de imágenes potenciadas en difusión.</li> </ul>	

La atrofia temporal en la RMC es una característica frecuente en patologías neurodegenerativas tipo Alzheimer. En el caso de enfermedades inmunomediadas e infecciosas se puede observar edema cortical en la ínsula, el hipocampo, ganglios basales o también de sustancia blanca y en ocasiones lesiones que realzan en T1 cuando se administra contraste (Zerr 2018) (Tabla 2). La Atrofia global moderada a severa es lo más frecuente, seguido de Atrofia del lóbulo temporal (Acosta 2019).

La tomografía axial por emisión de positrones (PET) no es un examen de primera línea. En el PET fluorodeoxy-glucose (PET-FDG) se puede observar hipometabolismo en varias regiones, predominantemente en el tálamo (insomnio familiar fatal) o los lóbulos temporal-parietal (Alzheimer). Los depósitos en el PET Amiloide sugieren Alzheimer. (Zerr 2018)

El estudio de LCR puede presentar anomalías como aumento de la celularidad (>5cel/mm), en infecciones o inflamación del sistema nerviosos central (SNC) (Gregory 2018). Además, el estudio debe considerar pruebas específicas complementarias en caso de sospecha de patologías determinadas. El RT QuIC positivo es un marcador altamente específico, que orienta a patología priónica (tabla 3) La proteína tau puede estar elevada tanto en ECJ como en la EARP, sin embargo, la proteína tau fosforilada elevada es más específica para EARP. La proteína 14-3-3 suele estar más elevada en ECJ (Zerr 2018).

En el caso de las neoplasias o vasculitis del SNC, puede estar indicado el uso de biopsia cerebral o leptomenígea. Si bien existe riesgo de complicaciones, son útiles tanto para

determinar el diagnóstico y la histología de una lesión neoplásica. Asimismo, es útil para diagnosticar casos de las vasculitis primarias del SNC, en el contexto clínico adecuado. (Hermann 2022).

**Tabla 3. Exámenes de segunda línea**

PRUEBAS ADICIONALES		
<b>Sangre</b>	-Laboratorios para estudio paraneoplásicos - Frotis de sangre -Examen de hipercoagulabilidad -Pruebas genéticas NOTCH3 -Ceruloplasmina -Niveles de cobre - Lyme Anticuerpos	-Electroforesis de proteínas séricas -Anti-tiroperoxidasa -Homocisteína -Ceruloplasmina -Ácido metilmalónico -Panel de metal pesado -Pruebas adicionales reumatológicas y endocrinológicas
<b>LCR</b>	-Recuento de células con diferencial -Citología -Tinción de Gram -Tinta china -Cultivo bacteriano -Proteína -Glucosa -Panel viral -Bandas oligoclonales -Panel de encefalitis autoinmune	-Índice IgG -Anticuerpos paraneoplásicos -VDRL -VIH -Whipple PCR -PCR virus JC -Citometría de flujo -RT-QUIC, tau, amiloide y proteina14-3-3 -Indique al laboratorio que guarde un tubo para prueba adicionales
<b>Imágenes</b>	-Exploración cerebral FDG-PET - PET amiloide o TAU -Angiografía por sustracción digital. -TC contrastada de tórax, abdomen y pelvis	
<b>EEG</b>	- Un registro mínimo de 1 hora, EEG continuo de 24 horas aumentará el rendimiento del diagnóstico.	
<b>Biopsia</b>	- Cerebral o Leptomenigea	

### Tratamiento

El tratamiento de la DRP depende principalmente de la etiología, de tal manera que este puede variar desde un tratamiento agresivo, a medidas de tipo paliativo. Hay patologías que tiene tratamiento específico con el cual incluso se puede revertir el deterioro cognitivo como en las causas infecciosas y autoinmunes (Gregory 2022). En ocasiones, existen tratamientos que solo retrasan la evolución de la patología (Ej. enfermedades neurodegenerativas tipo Alzheimer) y otras en la cuales solo se les puede ofrecer medidas de soporte o cuidados de fin de vida (Ej. Creutzfeldt-Jakob). (Zerr 2018)

Particularmente la terapia con corticoides en patología tumoral ayuda a aliviar los síntomas del SNC. Existen intervenciones que pueden cumplir un rol diagnóstico y terapéutico como lo es el uso de esteroides y/o inmunoglobulinas en dosis altas, en caso de encefalitis inmunomeditadas con marcadores negativos. Así mismo el uso de antiepilépticos se constituye en una herramienta diagnóstica y terapéutica en pacientes con estatus epiléptico no convulsivo.

Los pacientes deben estar en lugares donde se garantice los tratamientos apropiados para su patología específica. En el caso de etiologías no terminales, se sugiere que sean evaluados por un equipo multidisciplinario donde puedan ofrecerle terapia física, evaluación por fonología y terapia ocupacional en el caso de que lo requiera. Es indispensable designar el cuidador en domicilio, el cual debe ser educado previamente, además de instaurar asistencia médica y de rehabilitación o mantención en domicilio. En lo posible debe establecerse el pronóstico del paciente y comunicarlo a la familia para evitar falsas expectativas. De ser necesario, se sugiere hacerlo junto con el equipo de rehabilitación-mantención (kinesiología, fonología, terapia ocupacional) y equipo de salud mental (psicología, psiquiatría).

### **Conclusión**

La DRP es una patología que demanda estudio y manejo proactivo por parte de los clínicos. Su estudio es dinámico y está orientado por la sospecha de la etiología. Esto obliga a realizar un estudio escalonado, que permita detectar causas tratables y reversibles para evitar complicaciones y secuelas permanentes. Su tratamiento es encausado por la etiología y pronóstico, lo que permite discernir entre manejo activo y limitación del esfuerzo terapéutico.

### **BIBLIOGRAFIA**

Acosta, J. N., Ricciardi, M. E., Alessandro, L., Carnevale, M., Farez, M. F., Nagel, V., ... Varela, F. Diagnosis of Rapidly Progressive Dementia in a Referral Center in Argentina. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. 2019; 34(1), 54–58. doi:10.1097/wad.0000000000000337

Geschwind, M. D., & Murray, K. Differential diagnosis with other rapid progressive dementias in human prion diseases. *Handbook of Clinical Neurology*, 2018; 371–397. doi:10.1016/b978-0-444-63945-5.00020-9

Gregory S. Day, MD, MSc, MSCI. Rapidly Progressive Dementia, *FAAN CONTINUUM (MINNEAP MINN)* (2022);28(3, DEMENTIA):901–936.

Hermann P, Zerr I. Rapidly progressive dementias. Aetiologies, diagnosis and management. *Nat Rev Neurol* 18, 363–376 2022; doi.org/10.1038/s41582-022-00659-0

Ibanez, A., Parra, M. A., & Butler, C. The Latin America and the Caribbean Consortium on Dementia (LAC-CD): From Networking to Research to Implementation Science. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2021; 82(s1), S379–S394. doi:10.3233/jad-201384

Legua-Koc, S, Castillo-Torres, P, León-Mantero A, Alvarado-Pastenes M, Godoy-Reyes G, Sáez-Méndez D, Bucarey-Tapia j., Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: experiencia de 5 años en un hospital terciario de Chile. *Rev. méd. Chile* vol.149 no.9 2021 Santiago.

Uttley, L., Carroll, C., Wong, R., Hilton, D. A., & Stevenson, M. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *The Lancet Infectious Diseases*. 20(1), e2–e10. 2020; doi:10.1016/s1473-3099(19)30615-2

Zerr, I., & Hermann, P. Diagnostic challenges in rapidly progressive dementia. *Expert Review of Neurotherapeutics*. ISSN: 1473-7175, 2018 doi:10.1080/14737175.2018.1519397