

L'importanza della diagnosi differenziale nella malattia di Creutzfeldt-Jakob: descrizione di un caso clinico

G. De Santis, MD, Ph.D¹, L. Merico, M.D.¹, A. Zenzola, M.D.¹, A. Carbone, M.D.¹, P. Parchi, MD, Ph.D², G. Ciardo, MD¹

¹ Divisione di Neurologia, Az. Ospedaliera "Card. G. Panico" Via S. Pio X, 4 73039 Tricase (LE)

² Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy

INTRODUZIONE

La malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ), originariamente descritta negli anni venti del XX secolo da Hans Gerhard Creutzfeld ed Afons Maria Jakob, è una malattia neurodegenerativa rara, che conduce ad una forma di demenza progressiva fatale. La sindrome clinica è caratterizzata da deficit polisettoriali prevalentemente corticali con perdita di memoria, cambiamenti di personalità, allucinazioni, disartria, mioclono, rigidità posturale e convulsioni. A livello istologico si assiste alla formazione di microvacuolazioni del tessuto cerebrale che assume una struttura di tipo spugnoso, dovute alla progressiva perdita di neuroni causata da un'alterazione di una proteina di membrana espressa prevalentemente in cellule del Sistema Nervoso Centrale (SNC) e del sistema reticolo-endoteliale, il prione. Il prione (PrP) nella sua forma alterata (PrP^{Sc}) dimostra capacità infettive potendo propagarsi agendo sulla forma nativa (PrP^C). La PrP^C diviene pericolosa in seguito ad un mutamento conformazionale che può essere indotto da un prione infettante esogeno. Il prione esogeno si inserisce nella membrana plasmatica, dove è presente la proteina prionica cellulare, e venendone in contatto diretto ne causa la conversione con un meccanismo ancora sconosciuto. La funzione fisiologica della proteina prionica sembra risiedere nella modulazione delle sinapsi glutamergiche ed in cooperazione con gli ioni di rame, modula il meccanismo di apertura/chiusura dei canali che permettono il passaggio degli ioni calcio all'interno del neurone, fondamentali nella trasmissione del segnale nervoso; inoltre essa determina il rapido accrescimento dei neuriti e il posizionamento del cono di crescita in direzione della sua massima concentrazione¹.

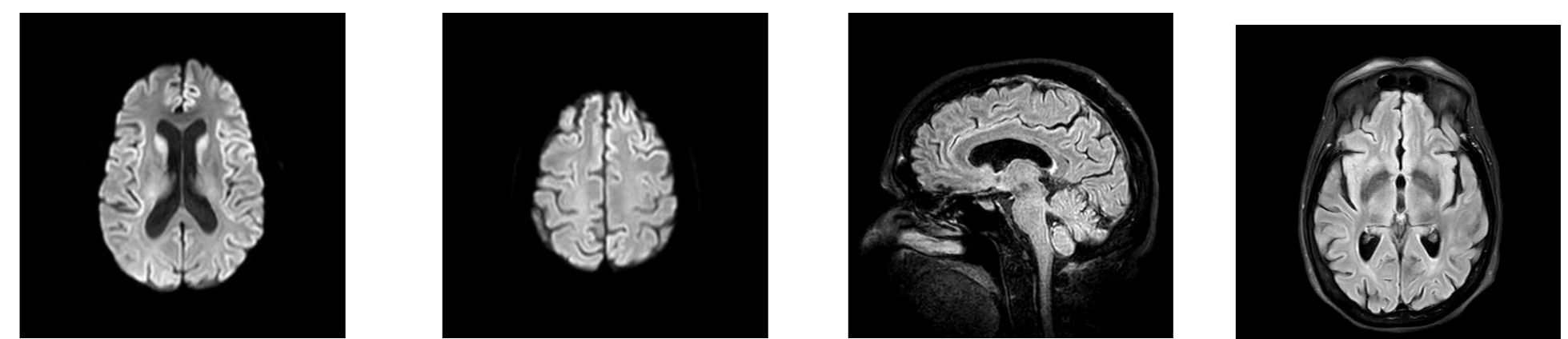
MATERIALI E METODI

In luglio 2016 giunge alla nostra osservazione una donna di 66 anni con difficoltà ingravescente nella deambulazione da circa due mesi. L'esame obiettivo neurologico denotava una marcata sindrome cerebellare vermiciana ed emisferica caratterizzata da nistagmo bilaterale, tremore telecinetico bilaterale con dismetria alla prova indice/naso e calcagno/ginocchio, asinergia degli arti superiori e arti inferiori, marcata atassia nella marcia e del tronco e abasia, assenza dei riflessi osteotendinei, limitazione dello sguardo coniugato di inseguimento della mira verso sinistra. In anamnesi patologica remota si evinceva diabete mellito non insulino-dipendente, ateromasia non stenosante dei tronchi sovra-aortici, pregresso intervento di colecistectomia. Nessuna evidenza di soggiorni all'estero, non familiarità per patologie neurologiche.

RISULTATI

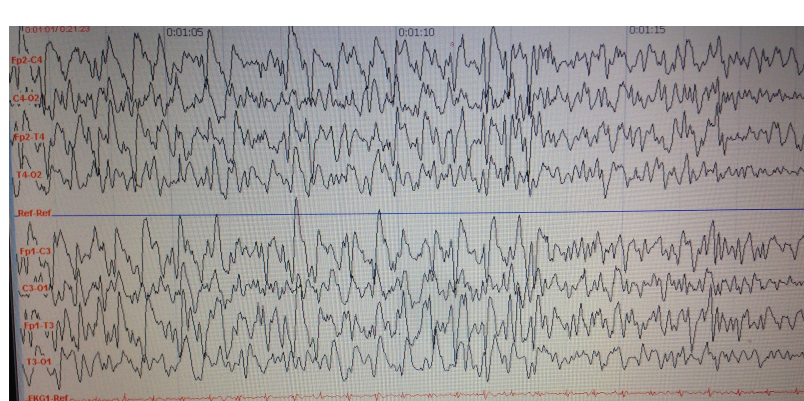
La paziente è stata sottoposta ad un completo studio dell'assetto ematochimico, sierologico, liquorale, neuroradiologico e di EEG. In particolare l'assetto autoimmunitario organo e non-organo specifico era completamente nella norma ad eccezione della positività sierologica e liquorale alla metodica Western-Blot degli anticorpi anti-amfifisina (i restanti anticorpi onco-neurali quali Yo, CV2, PNMA2 e Ri erano negativi). Nel sospetto della presenza di una sindrome paraneoplastica l'esecuzione di una TC total body MDC non aveva evidenziato neoplasie. L'esame liquorale era nella norma, in particolare risultava negativa la ricerca di DNA di virus neurotropi e dell'esame colturale ad eccezione della positività al WB degli anticorpi anti-amfifisina, elevato dosaggio della proteina tau totale pari a 2128 pg/ml (nella norma la fosfo-tau e la proteina beta-amiloide 1-42); inoltre era positivo il dosaggio della proteina 14.3.3. L'analisi genetica della proteina prionica evidenziava al codone 129 un genotipo Met/Val.

L'esame RMN encefalo con mezzo di contrasto con magnete 3T documentava in sequenze DWI la presenza di sfumate aree di restrizione di diffusività in sede temporale corticale bilaterale e della corteccia fronto-insulare e nuclei caudati bilaterali.



15.7.17

25.8.17



I controlli EEG documentavano in un'osservazione temporale di due mesi il progressivo rallentamento diffuso dell'attività di fondo con il progressivo arricchimento della frequenza di scarica potenziali trifasici di elevato voltaggio diffusi e sincroni su tutte le aree cerebrali con frequenza, all'ultimo controllo EEG, di 1-2 cicli/secondo.

Nonostante la progressione del disturbo atassico, dopo circa un mese di ricovero (tre mesi dall'esordio dei sintomi) la paziente aveva perso completamente la capacità della stazione eretta e della posizione seduta, inoltre appariva notevolmente rallentata e disorientata con frequenti episodi di isolamento e mutismo. Data la positività degli anticorpi anti-amfifisina (unico riscontro laboratoristico alterato fino a quel momento), nell'ipotesi di una malattia paraneoplastica cerebellare, la paziente è stata sottoposta dapprima a ciclo di plasmateresi terapeutica e, per la persistenza dei disturbi, dopo 3 settimane a ciclo di immunoglobuline ev senza beneficio; da notare che il controllo degli anticorpi anti-amfifisina su siero e liquor dopo plasmateresi era negativo.

La paziente progressivamente andava incontro a mutismo acinetico e dopo circa 5 mesi dall'esordio dei sintomi essa decede; l'esame istopatologico su cervello deponeva per la diagnosi definitiva di Malattia di Creutzfeldt-Jakob.

CONCLUSIONI

La diagnosi di malattia di Creutzfeldt-Jakob richiede l'esclusione di una serie di patologie che possono mimare una condizione di neurodegenerazione, in particolare la presenza di una malattia paraneoplastica². Dapprima, la positività degli anticorpi anti-amfifisina e la successiva negativizzazione dopo plasmateresi hanno definitivamente escluso la presenza di una malattia umorale a fronte di un progressivo peggioramento delle condizioni cliniche della paziente. Classicamente nella malattia di Creutzfeldt-Jakob è assente infiltrato infiammatorio ma la presenza dell'autoanticorpo contro la proteina amfifisina rende tale accezione controvertibile. Così come la PrP cellulare è una proteina della membrana sinaptica coinvolta nella trasmissione dell'impulso nervoso, la proteina amfifisina è coinvolta nel rilascio delle vescicole sinaptiche, pertanto solo teoricamente si può ipotizzare che la degenerazione neuronale indotta dalla PrP^{Sc} abbia favorito la presentazione dell'autoantigene amfifisina al sistema immunitario sorvegliante del SNC innescando una reazione autoimmunitaria, così come succede nelle malattie paraneoplastiche³. Pertanto, nel nostro caso, la scarsa risposta clinica dopo terapia con plasmateresi che ha indotto la negativizzazione della presenza degli anticorpi anti-amfifisina testimonia che il primo momento patogenetico della malattia è indotto dalla presenza di PrP^{Sc}.

BIBLIOGRAFIA

1 Synthetic prions and other human neurodegenerative proteinopathies. Le NT, Narkiewicz J, Aulic S, Salzano G, Than HT, Scaini D, Moda F, Giachin G, Legname G. Front Cell Dev Biol. 2014 Aug 29;2:44.

2 Differential Diagnosis of Jakob-Creutzfeldt Disease. Dr. Paterson RW, MRCP, Dr. Torres-Chae CC, MPA, Dr. Kuo AM, MS, RN, GNP, Dr. Ando T, BA, Dr. Nguyen EA, BS, Dr. Wong K, BS, Dr. DeArmond S, MD, PhD, Dr. Haman A, MD, Dr. Garcia P, MD, Dr. Johnson DY, MD and Dr. Geschwind MD, MD, PhD. Arch. Neurol. 2012 Dec;69(12):1578-82

3 Autoimmunity in paraneoplastic neurological syndromes. Giometto B, Taraloto B, Graus F. Brain Pathol. 1999 Apr;9(2):261-73