



I seminari del Venerdì del GRG  
26 novembre 2004

# E.M. a.82: Creutzfeldt-Jakob disease

**Orazio ZANETTI, MD**

*Società Italiana di Gerontologia e Geriatria*

Dipartimento Disturbi Cognitivi dell'Anziano

Provincia Lombardo-Veneta, Ordine Ospedaliero "S.Giovanni di Dio - Fatebenefratelli"

U.O. Alzheimer - Centro per la Memoria

IRCCS, Centro S.Giovanni di Dio - Fatebenefratelli,  
Brescia

Dal 8-1-97 al 23-1-97

Ricovero Div. Medica per algie arto inf.dx:

Trombosi poplitea dx

Gonalgia da meniscopatia

Cisti renale dx

Prob. Angioma epatico



Dal 29-8-01 al 31-8-01

Ricovero Div. Medica:

Malattia diverticolare del colon  
I.V.U.

A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized cursive letters that appear to be 'fo'.

Dal 14-01-02 al 19-01-02

Ricovero Div. Medica:

Sindrome vertiginosa acuta in malattia  
diverticolare del sigma.

Adenoma duodenale

A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized letters that appear to be 'fo' with a flourish above the 'f'.

Dal 14-01-02 al 19-01-02

Ricovero Div. Medica:

Tc encefalo (16-1-02): ... non evidenti lesioni focali sovra o sotto tentoriali né segni di espanso.

Doppler TSA: reperti di normalità emodinamica.



Dal 7-1-03 al 17-1-03

Ricovero Div. Medica:

Iperparatiroidismo primitivo da adenoma  
bilaterale

I.V.U.

Malattia diverticolare del sigma

Terapia consigliata:

Fosamax 70                      1/sett.

Tiklid                              1 c. dopo pranzo

Nimesulide al bisogno



Dal 7-1-03 al 17-1-03

Ricovero Div. Medica:

Iperparatiroidismo primitivo da adenoma bilaterale

Scintigrafia delle paratiroidi: ...

iperplasia-adenoma della paratiroidi.

Calcio: 11.46 (v.n.: 8.4-10.2mg/dl.)

PTH: 389 (v.n.<. 12-72 pg/ml)



Dal 7-1-03 al 17-1-03  
Ricovero Div. Medica:

TC encefalo: normali per l'età gli spazi  
sub-aracnoidei ed il sistema ventricolare.  
Strutture mediane in asse.

A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized letters that appear to be 'fo' with a flourish above the 'f'.

Dal 27-01-04 al 2-3-04

Dimessa dalla Div. Medica con le  
seguenti diagnosi:

Psicosi delirante

Iperparatiroidismo

I.V.U.

(durante la degenza non ha mostrato alcun miglioramento ...  
l'ipotesi metabolica (ipercalcemia?) non ha avuto conferma.  
Terapia: infusioni venose)



Dal 27-01-04 al 2-3-04  
Ricovero Div. Medica

Consulenza geriatrica:delirium. Non escludibile ma non accertabile in questa fase una sintomatologia degenerativa cerebrale di base con elementi scatenanti quali l' ipercalcemia e l'ospedalizzazione.  
Terapia: 1) serenase, poi olanzapina



Dal 27-01-04 al 2-3-04  
Ricovero Div. Medica

Consulenza psichiatrica (febb.04) : paz.  
Assopita. Risponde a qualche  
sollecitazione verbale. Attività motoria  
bradicinetica ... impregnazione di  
psicofarmaci.



Dal 27-01-04 al 2-3-04  
Ricovero Div. Medica

TC encefalo (27-01-04): lacuna ischemica stabilizzata a livello dell'emisfero cerebellare di sin. Non lesioni focali in sede sovratentoriale. Ventricoli nella norma. Strutture mediane in asse. Corticoatrofia compatibile con l'età della paziente.



Dal 27-01-04 al 2-3-04  
Ricovero Div. Medica

TC encefalo (9-2-04): Indagine eseguita compatibilmente con la collaborazione che la paziente ha potuto offrire. L'esame confrontato con un precedente del 27-1-04 rispetto al quale non si osservano sostanziali modificazioni. In particolare non lesioni focali ....



Dal 27-01-04 al 2-3-04

Ricovero Div. Medica

TC encefalo (19-2-04): lacuna ischemica in sede cerebellare sin. Non lesioni encefaliche focali ... strutture mediane in asse.

Rx massiccio facciale:

Indagine eseguita compatibilmente con la collaborazione che la paziente ha potuto offrire. ... non evidenti immagini riferibili a lesioni ossee traumatiche.

Dal 27-01-04 al 2-3-04

Ricovero Div. Medica

Calcemia:

12.2 >10.6 >9.78 >11.6

(v.n.: 8.4-10.2)

PTH (ingresso): 913.7 pg/ml

(v.n.:12.0-72.0)



- INIZIO FEBBRAIO 2004

La scena del mandarino

Dal 2-3-04 al 13-3-04

ricovero presso

**centro specializzato per la cura delle  
demenze**

A handwritten signature in blue ink, consisting of stylized letters that appear to be 'fo' with a flourish above the 'f'.

Dal 2-3-04 al 13-3-04 centro cura demenze

**X J., nata nel 1921**

**Vedova**

**Vive a casa, in piena autonomia fino al 26 gennaio 2004**

**Religione cattolica**

**Scolarità: 8 anni**

**Professione: agente immobiliare**

**Condizioni economiche: buone**



Dal 2-3-04 al 13-3-04 - centro cura demenze

**Anamnesi familiare: negativa per demenza**

**Madre deceduta per ulcera**

**Padre deceduto per incidente stradale**

**Una sorella deceduta per insufficienza renale (dializzata)**

**Anamnesi fisiologica**

**nulla da rilevare**

**Personalità: ottimista, pragmatica.**



Dal 2-3-04 al 13-3-04 - centro cura demenze

**Anamnesi patologica:**

**(Va sottolineato che la paziente conduce vita autonoma ed attiva fino al 26 gennaio 2004)**

**Tuttavia dal gennaio 2003: difficoltà di comprensione (soprattutto al telefono)**

**Nel sett. 2003 la paziente fornisce risposte prolisse a domande molto semplici (confabulazioni?)**

**Nel corso del gennaio 2004 riferisce iniziali disturbi visivi: “un bordo nero nel campo visivo ed allucinazioni visive (reti sul muro); riferisce inoltre difficoltà nel comporre i n. telefonici.**

**IL 27 gennaio 2004 viene ricoverata per accentuazione del disturbo della vista in divisione medica e comparsa di uno stato confusionale.**



Dal 2-3-04 al 13-3-04 - centro cura demenze

**Obiettività neurologica:**

**Stato di coscienza soporoso**

**Contatto oculare: assente**

**Linguaggio: afasia**

**Tono muscolare: ipotonia diffusa**

**Movimenti involontari: assenti**

**Riflessi patologici: Babinski a dx**

**BADL: 6/6 funzioni perse**

**(per lo stato soporoso non è possibile alimentarla per os;  
elevato rischio di *ab ingestis*)**

**MMSE: non testabile per afasia**



Dal 2-3-04 al 13-3-04 - centro cura demenze

**Calcemia: 11.76 (v.n.: 8.40-10.20) > 13.27 > 13.71**

**VES (1 ora): 5 mm > 31 < 30**

**PCR: 9.48 mg/dl (v.n.:fino a 5.00) > 183.59 >177.47**

**Colesterolo tot.: 196 mg/dL**

**Proteine totali: 6.03 g/dL**

**Albumina: 3.60 g/dL**

**CA 125, CA 15.3, CA 19.9, Alfa-feto proteina, CEA: nella norma**



Dal 2-3-04 al 13-3-04 - centro cura demenze

## EEG (3 marzo 2004)

... frammista all'attività di fondo si registrano sequenze di elementi lenti a morfologia aguzza tipo "sharp-waves", pseudoperiodiche, che ricorrono alla frequenza di circa 1c/s. tali elementi sono presenti su tutte le derivazioni, ma prevalgono in corrispondenza delle regioni temporo-parieto-occipitali dell'emisfero di sinistra. ...



Dal 2-3-04 al 13-3-04 - centro cura demenze

## EEG (4 marzo 2004)

... persistono anche nel presente tracciato elementi pseudoperiodici tipo “sharp-waves”, ad 1c/s accompagnati da episodi di depressione dell'attività elettrica.

Tali elementi sono più evidenti sulle regioni temporo-occipitali bilateralmente con tendenza alla diffusione anteriore. ...



Dal 2-3-04 al 13-3-04 - centro cura demenze

## Esame liquor cefalorachidiano (5-3-04)

Aspetto: limpido

Proteine totali: 0.50 g/L (v.n.: 0.2-0.5 g/L)

Globuline: (reazione di Pandy): +--

Glucosio: 48 mg/dL (v.n.: 45-80 mg/dL)

Cloruri: 122 mEq/L (v.n.: 110-130 mEq/L)

Globuli rossi e globuli bianchi: assenti



Dal 2-3-04 al 13-3-04 - centro cura demenze

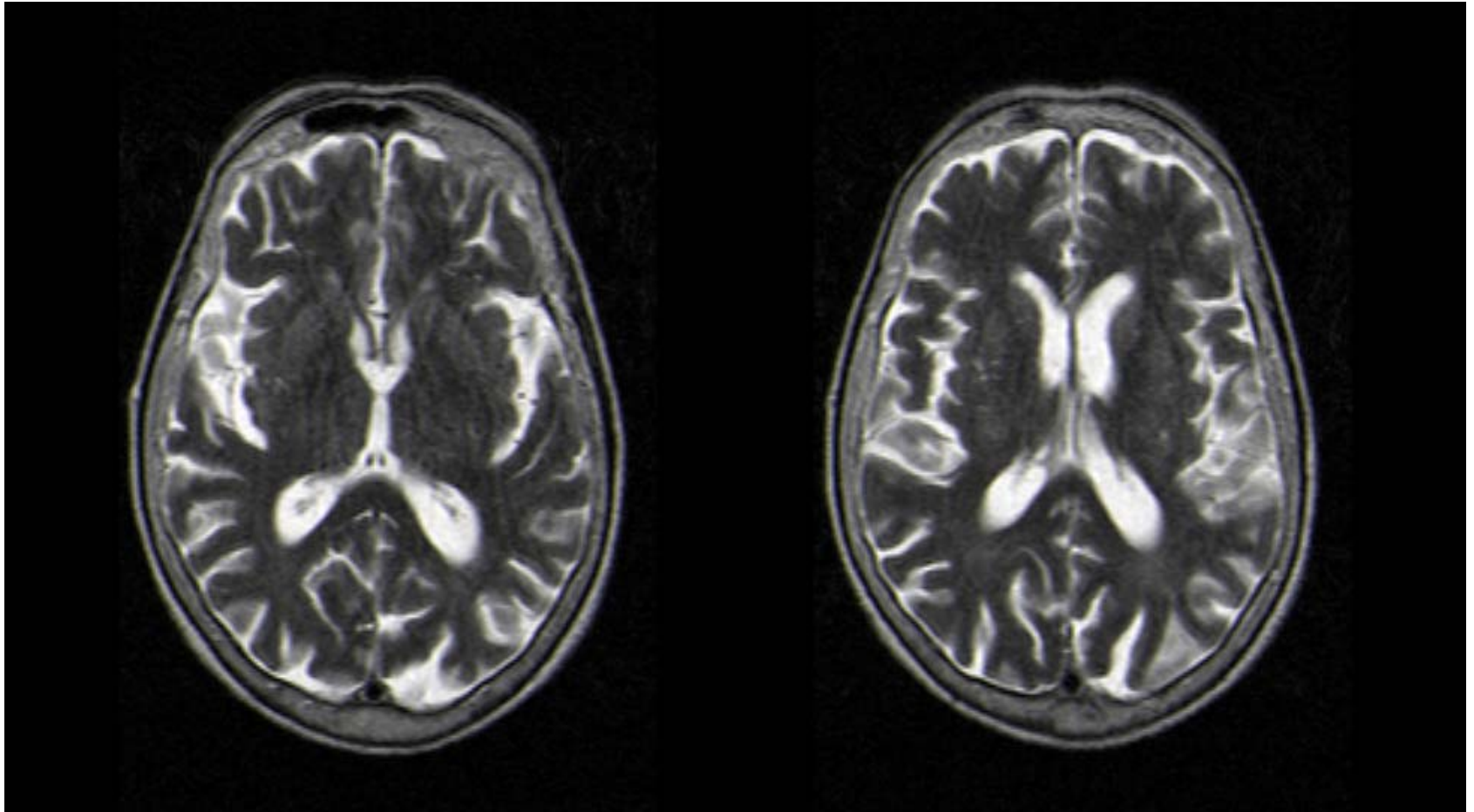
## RM encefalo (5-3-04)

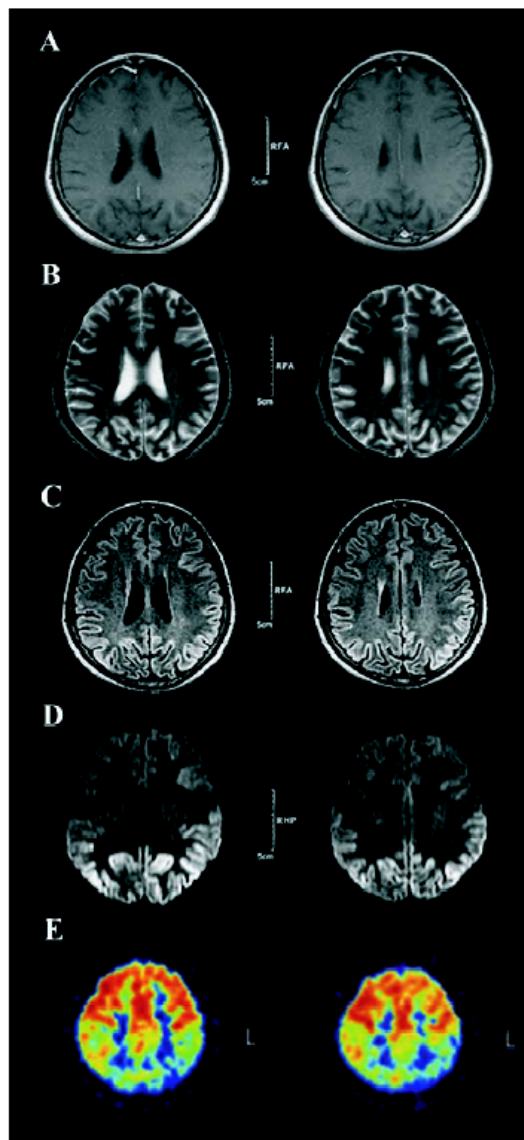
“quadro di atrofia cortico-sottocorticale con associata sfumata alterazione di intensità di segnale della sostanza bianca sovratentoriale periventricolare da ipoafflusso cronico. Multiple munte lacune ischemiche appaiono evidenti in corrispondenza di entrambe le corone radiate ed a livello dei centri semiovali.

(5-03-04)



**Figura 2:** RMN con scansioni DP e T2-pesate effettuate con tecnica SPIN-ECHO e completata con scansioni assiali T2 dipendenti con tecnica FLAIR. L'immagine evidenzia una atrofia cortico-sottocorticale con associata sfumata alterazione di intensità di segnale della sostanza bianca sovratentoriale periventricolare. Multiple minute lacune ischemiche appaiono evidenti in corrispondenza di entrambe le corone radiate ed a livello dei centri semiovali.





**Fig 1.** Magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET) axial images. There was no atrophy, signs of cerebrovascular disease, or obvious signal abnormality on T1-weighted or T2-weighted MRI (A, B). High signal intensity in the parieto-occipital regions was detected on fluid-attenuated inversion recovery MRI (C), and the hyperintensity was most obvious on diffusion-weighted MRI (D). Low glucose metabolism was observed in the parieto-occipital regions as well as in the posterior cingulate cortex on PET (E). For the PET study, 5 mCi of [ $^{18}\text{F}$ ]-fluorodeoxyglucose were administered intravenously, and scanning was performed using GE Advance (GE Medical Systems, Milwaukee, WI). Semiquantitative measurements were used.

Dal 2-3-04 al 13-3-04 - centro cura demenze

## EEG (8 marzo 2004)

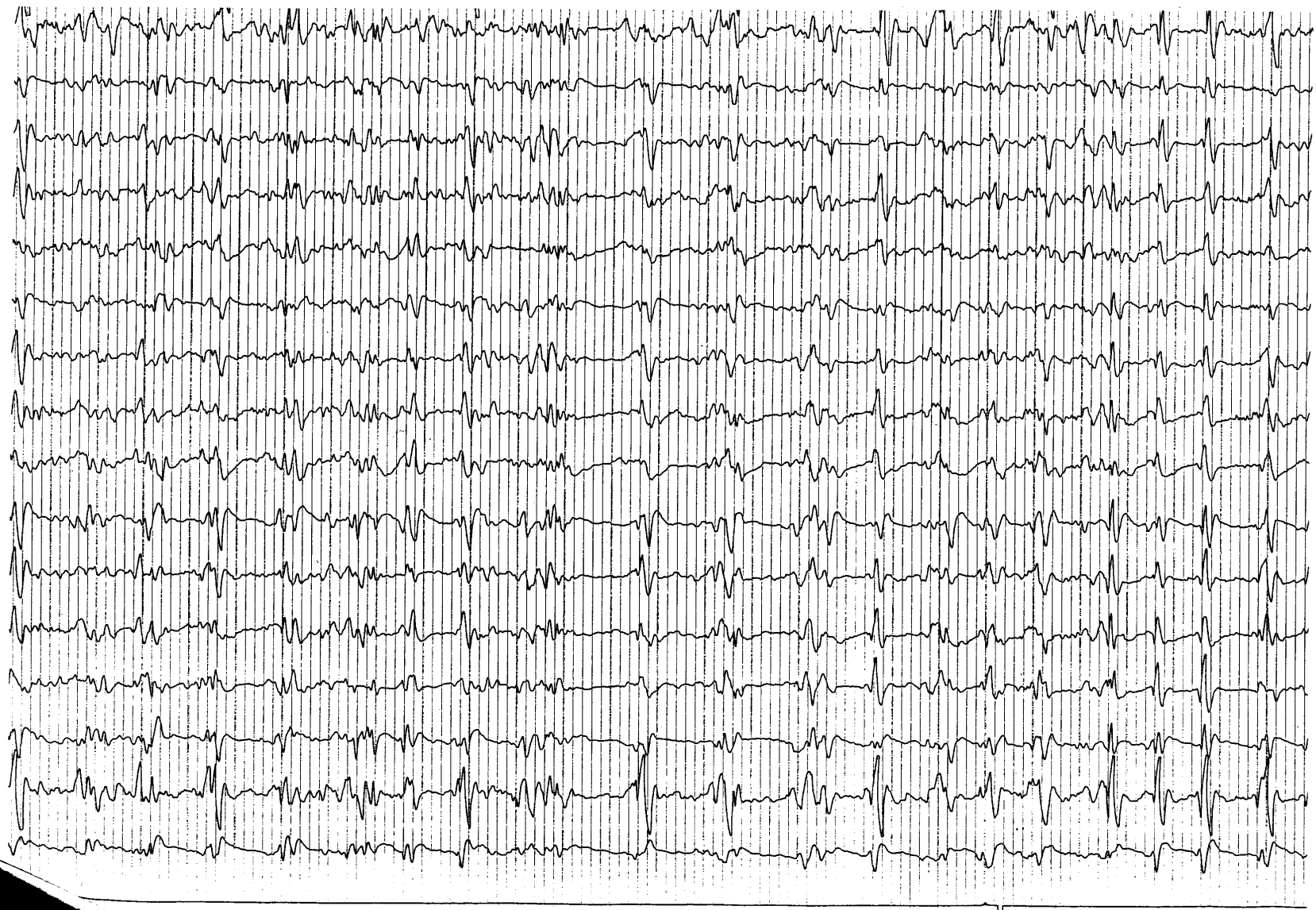
... Rispetto a i precedenti controlli si segnala un incremento delle onde pseudoperiodiche ad 1c/s che assumono un andamento subcontinuo con diffusione in tutte le derivazioni, senza chiara prevalenza di lato.

Si segnala inoltre un'incremento degli episodi di depressione dell'attività elettrica tipo "suppression-burst" presenti in tutte le derivazioni.





P.3.04



P. 3. 0/1

Dal 2-3-04 al 13-3-04

centro cura demenze :

Diagnosi:

Demenza di Creutzfeldt Jakob  
(variante clinica di Heidenhain)

Decesso per shock settico



# Analisi su liquor

(richiesta il 5-3-04, effettuata il 13-4-04)

Proteina 14-3-3 (immunoblot): presente

Proteina TAU (ELISA): 14.120 pg/ml (v.n.:  
66,2 – 276 pg/ml)



Decesso: 13-03-04

Autopsia: 15-03-04

Diagnosi anatomo-patologica (macroscopica)

Tromboembolia polmonare sinistra associata a diffusi focolai broncopneumonici bilaterali in esiti fibroadesivi di pleurite bilaterale.

Dilatazione e sfiancamento globale del cuore.

Miocardiosclerosi e coronarosclerosi ed arteriosclerosi generalizzata di grado moderato.

Nefrosclerosi di grado lieve.

Stasi ematica acuta e cronica multiviscerale.

La definizione dei quadri neurodegenerativi, comprese le encefalopatie spongiformi trasmissibili, richiede l'esame istologico ed immunohistologico (anticorpi anti PrP) del sistema nervoso centrale che sarà effettuato dopo adeguata processazione dei prelievi.



# Analisi del gene PrP del DNA linfocitario

Inserzioni	assenti
Delezioni	assenti
Mutazioni	assenti ai codoni 200 e 210
Sequenza ORF	normale
Codone 129, plimorfismo	Metionina/Metionina



# Esame istologico ed eventuali considerazioni epicritiche (I)

Astrocitosi, spongiosi; rarefazione  
neuronal (marcata);  
immunoreattività anti-Pr-Pres:  
presente.



# Esame istologico ed eventuali considerazioni epicritiche (II)

... distribuzione dei depositi di PrP: a piccoli granuli confluenti nello stato molecolare, a granuli grossolani, focalmente confluenti nello stato ganglionare e granulare della corteccia cerebellare; diffusa a piccoli granuli non confluenti nella corteccia e nei nuclei cerebrali.



# Esame istologico ed eventuali considerazioni epicritiche (III)

Diagnosi: gli esami morfologico ed immunologico confermano la diagnosi di encefalopatia spongiforme con le caratteristiche della malattia di Creutzfeldt-Jakob nella sua forma classica



# Incidence

One person  
per million  
per year.

A handwritten signature or set of initials in blue ink, located in the bottom right corner of the slide. The characters are stylized and appear to be 'tfo'.

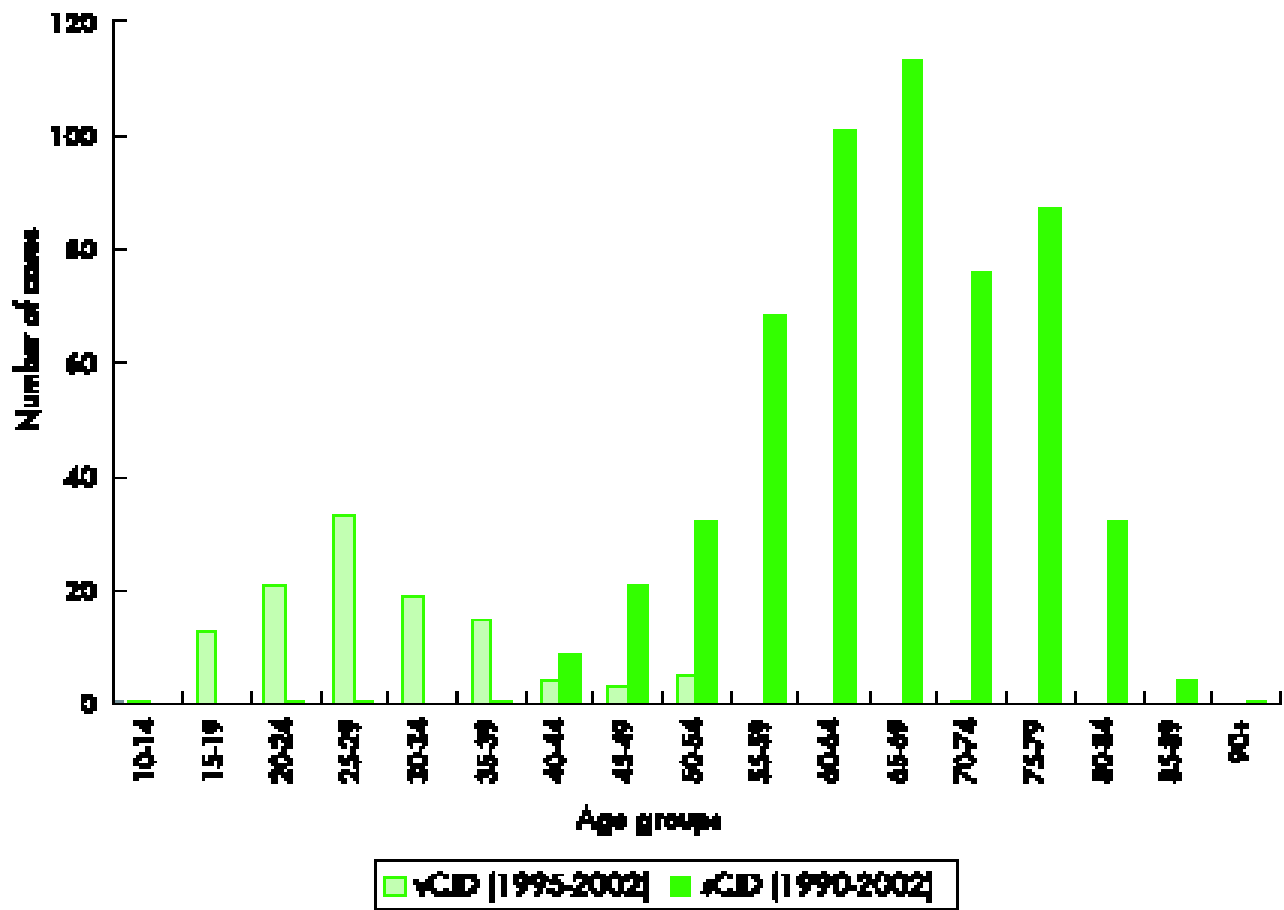


Figure 2 Age at death of variant and sporadic CJD in the UK by five year age groups.

Knight and Will:  
Prion Disease.  
JNNP 2004;75  
(suppl.1):i36-i42.

# SPORADIC CJD (Rotterdam 1998)

I Rapidly progressive dementia

II A Myoclonus

B Visual or cerebellar problems

C Pyramidal or extrapyramidal  
features

D Akinetic mutism

III Typical EEG

- Akinetic mutism is a dramatic deficit in spontaneous initiation of voluntary motor and speech acts, usually secondary to bilateral lesions of the anterior cingulate cortices and supplementary motor areas [Principles of Neurology, McGraw-Hill, New York, 1989].

- **DEFINITE SPORADIC CJD:**  
Neuropathological/immunocytochemical confirmation.
- **PROBABLE SPORADIC CJD:** 1 *and* 2 of II *and* III  
**OR** possible sporadic CJD *and* positive 14-3-3.

**POSSIBLE SPORADIC CJD:** 1 *and* 2 of II *and*  
duration < 2 years.

**IATROGENIC CJD:** Progressive cerebellar  
syndrome in a pituitary hormone recipient **OR**  
sporadic CJD with a recognised exposure risk, eg.  
*dura mater transplant.*

**FAMILIAL CJD:** Definite or probable CJD plus  
definite or probable CJD in a first degree relative **OR**  
neuropsychiatric disorder plus disease- specific  
PRNP mutation.

**Tabella 3: differenze tra MCJ  
sporadica e nuova variante  
(adattato da Knight et al., 2004)**

---

	<b>SMCJ</b>	<b>vMCJ</b>
<b>Età media del decesso</b>	66 anni	29 anni
<b>Durata media di malattia</b>	4 mesi	14 mesi
<b>Iperintensità del talamo (RMN)</b>	Caudato/putamen 60%	Pulvinar 90%
<b>EEG</b>	“Tipico” 70%	“Tipico” 0%
<b>Neuropatologia</b>	Placche 10%	Placche floride 100%

---

# Ulteriori informazioni

- [www.cjd.ed.ac.uk](http://www.cjd.ed.ac.uk)
- Knight and Will: Prion Diseases. JNNP 2004; 75 (suppl 1):i36-i42.
- Collins et al: Transmissible Spongiform Encephalopathies. The Lancet 2004;363:51-61.

