

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: hallazgos clínicos, electroencefalográficos, imagenológicos y de patología

Creutzfeldt-Jakob disease: clinical, electroencephalographic, pathologic, and imaging characteristics

Juan Carlos Díaz Martínez, Yuri Takeuchi Tan

RESUMEN

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) hace parte de un grupo de enfermedades transmisibles que se caracterizan por la presencia de encefalopatía espongiiforme, donde también se encuentran el kuru, el síndrome Gerstmann-Straussler-Scheinker, y el insomnio fatal familiar. De ellas, la más común es la ECJ (representando aproximadamente el 85 por ciento de casos de encefalopatías espongiiformes), con una incidencia anual estimada en 1-2 casos por millón en la población general y de 5 casos por millón en personas entre 60 y 74 años. A pesar de que fue descrita hace ya más de 50 años, no hay hasta el momento ningún tratamiento efectivo, por lo cual la enfermedad es siempre fatal. El promedio de sobrevivencia es de apenas 1 año una vez hecho el diagnóstico.

Describimos el caso de una paciente femenina de 62 años, quien ingresó a nuestra institución con un cuadro de 1 año de evolución de cambios en el comportamiento rápidamente progresivos, demencia y posteriormente alteraciones motoras. La enfermedad progresó hasta llevar a la postración e incapacidad de la paciente para entablar comunicación con su entorno, lo cual obligó a sus familiares a consultar a nuestro centro para su estudio. Los hallazgos neuropatológicos, clínicos e imagenológicos fueron compatibles con una enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica.

PALABRAS CLAVE: priones, síndrome de Creutzfeldt-Jakob, proteínas PrP^{sc}, encefalopatía espongiiforme subaguda, demencia, proteína priónica.

(Juan Carlos Díaz Martínez, Yuri Takeuchi Tan. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: hallazgos clínicos, electroencefalográficos, imagenológicos y de patología. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:118-123).

SUMMARY

Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) belongs to a group of infectious diseases characterized by spongiform encephalitis, which also includes Kuru, Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome, and fatal familial insomnia. Amongst these, the most common is CJD (responsible for approximately 85 per cent of all cases of spongiform encephalitis) with an annual incidence of 1-2 cases in the general population and 5 cases in people with ages 60-74 years. Even though it was described more than 50 years ago there is still no effective treatment, being invariably fatal. Life expectancy is only 1 year after diagnosis.

We describe the case of a 65 year old female patient, who was seen at our institution with a 1 year history of rapid decline of her mental function, initially manifest as behavioral changes followed by dementia and later by motor disfunction. During the last months she was bedridden and unable to communicate, which led her family to seek help in our institution. Clinical, neuropathological and imaging characteristics were compatible with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.

KEY WORDS: prion, Creutzfeldt-Jakob, PrP^{sc} proteins, subacute spongiform encephalopathy, dementia, prion protein.

(Juan Carlos Díaz Martínez, Yuri Takeuchi Tan. Creutzfeldt-Jakob disease: clinical, electroencephalographic, pathologic, and imaging characteristics. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:118-123).

Recibido: 30/05/08. Revisado: 15/07/08. Aceptado: 19/08/08.

Juan Carlos Díaz Martínez, Residente Medicina Interna. Universidad CES, Fundación Valle del Lili Cali, Colombia. Yuri Takeuchi Tan, Neuróloga. Profesora Universidad CES, Fundación Valle del Lili. Cali, Colombia.

Correspondencia: jcdiaz1234@hotmail.com

“La mejor ciencia frecuentemente emerge de las situaciones donde los resultados cuidadosamente obtenidos no encuadran dentro de los paradigmas aceptados”

Stanley B. Prusiner

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Creutzfeld-Jakob (ECJ) hace parte de un grupo de enfermedades transmisibles que se caracterizan por la presencia de encefalopatía espongiiforme, donde también se encuentran el kuru, el síndrome Gerstmann-Straussler-Scheinker, y el insomnio fatal familiar. De ellas, la más común es la ECJ (representando aproximadamente el 85 por ciento de los casos de encefalopatía espongiiforme), con una incidencia anual de aproximadamente 1-2 casos por millón en la población general y de 5 casos por millón en personas entre 60 y 74 años (1,2). Debe resaltarse que hace unos años se presentó en el Reino Unido una epidemia de encefalitis espongiiforme con manifestaciones clínicas distintas a la ECJ. Los pacientes eran más jóvenes (edad promedio 28 años) con un curso clínico más lento y prominencia de manifestaciones psiquiátricas. Dicha patología se denominó ECJ variante, y se cree que está estrechamente relacionada con la encefalitis bovina espongiiforme (“enfermedad de las vacas locas”) (3,4).

En los últimos años, ha aumentado el interés de la comunidad médica por la ECJ; no obstante, este aumento no está dado por un aumento en la incidencia (esta ha permanecido estable durante varios años) sino por un mayor entendimiento de la enfermedad. A continuación presentamos un caso cuyas manifestaciones clínicas y paraclínicas corresponden a una ECJ.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 62 años, quien ingresa con un cuadro que se inicia un año antes consistente en ansiedad y pérdida progresiva de peso (15kg en un periodo de 7 meses). Tres meses después sus familiares notan cambios en el comportamiento (confabulación, ideas paranoides, insomnio y discurso incoherente); dicho cuadro presenta una evolución progresiva hacia el deterioro, por lo cual

fue valorada por un psiquiatra particular quien formula clozapina, amitriptilina y sertralina.

A pesar de este manejo, el deterioro neurológico continúa, presentando dos meses antes de su ingreso postración y mutismo, dejando de recibir alimentos dos semanas antes. Ante estos cambios, consultan a nuestra institución adonde ingresa la paciente caminando sin ayuda, en malas condiciones generales, mutista, con risa inmotivada, atendiendo al llamado y con seguimiento visual. No había signos de déficit neurológico focal. Se consideró una encefalitis de etiología desconocida, inicialmente considerando como posibilidades diagnósticas una encefalopatía de Wernicke-Korsakoff o un síndrome paraneoplásico. Se tomaron muestras para hemograma, electrolitos, pruebas hepáticas y renales y uroanálisis, todos ellos normales. Se le realizó una punción lumbar con una presión de apertura de 14 cmH₂O, con ausencia de células y proteínas y glucosa dentro de límites normales. En la resonancia magnética nuclear se encontró una hiperintensidad de la corteza cerebral más marcada hacia las regiones temporo-occipitales y atrofia cerebral moderada (Figura 1).

Dada la rápida evolución de la paciente, se consideró la posibilidad de que estuviese cursando con una enfermedad de Creutzfeld-Jakob; en un electroencefalograma inicial se encontró un patrón pseudo periódico compatible con dicha sospecha. La paciente fue llevada a biopsia de corteza cerebral a cielo abierto, encontrándose cambios

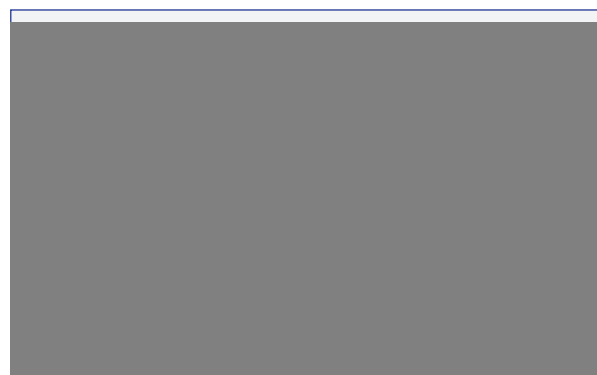


FIGURA 1. SECUENCIA DE DIFUSIÓN PESADA DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL (RM-DW DE 1.5 TESLAS) QUE MUESTRA HIPERINTENSIDAD DE LA CORTEZA CEREBRAL, MÁS PROMINENTE EN LAS REGIONES TEMPORALES Y OCCIPITALES.

histopatológicos de vacuolización esponjiforme del neuropilo y gliosis sin evidente infiltrado inflamatorio, cambios consistentes con encefalopatía esponjiforme (Figura 2).

Hasta este momento, la paciente no presentaba mioclonías, pero su estado había continuado hacia el deterioro mostrando incapacidad para relacionarse con su entorno por completo. Hacia el final de su hospitalización, se evidenciaron mioclonías espontáneas y ante estímulos fuertes (“*startle myoclonus*”), repitiéndose el electroencefalograma (Figura 3). En este segundo examen, fueron aún más evidentes las descargas de alto voltaje con una periodicidad evidente.

Con los hallazgos clínicos, electroencefalográficos e histológicos se hizo diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, dando a la paciente de alta para continuar manejo domiciliario.

DISCUSIÓN

La ECJ se caracteriza por la presencia de una demencia rápidamente progresiva asociada a mioclonías y múltiples alteraciones neurológicas. Dichas manifestaciones neurológicas son variables, habiéndose descrito diversas variantes de la enfermedad de acuerdo a las que se presenten. Hasta en una tercera parte de los casos, se han

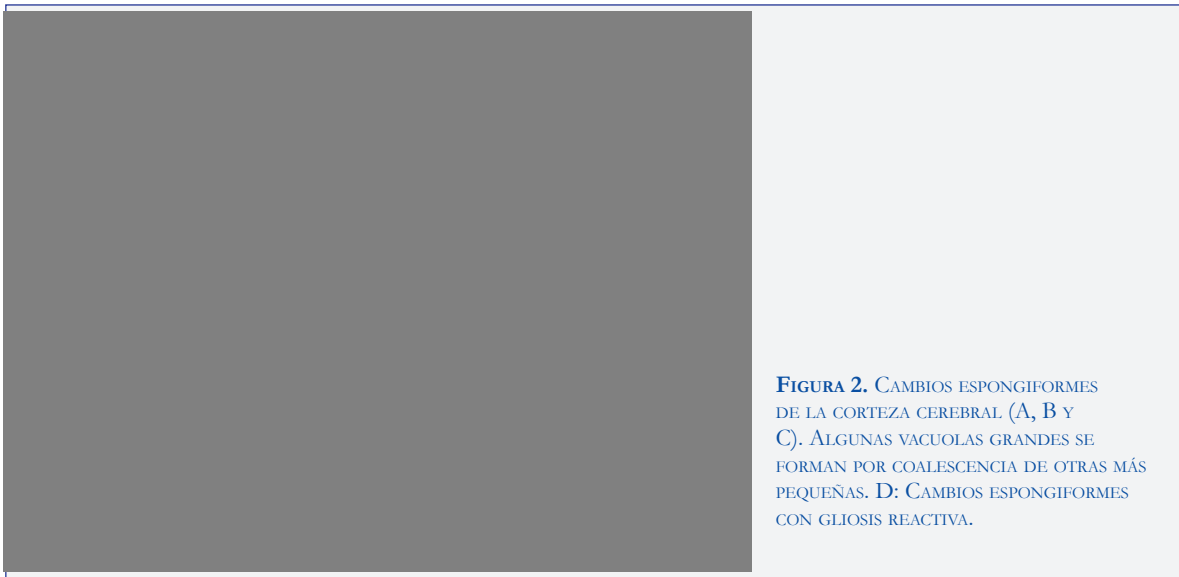


FIGURA 2. CAMBIOS ESPONGIFORMES DE LA CORTEZA CEREBRAL (A, B Y C). ALGUNAS VACUOLAS GRANDES SE FORMAN POR COALESCENCIA DE OTRAS MÁS PEQUEÑAS. D: CAMBIOS ESPONGIFORMES CON GLIOSIS REACTIVA.

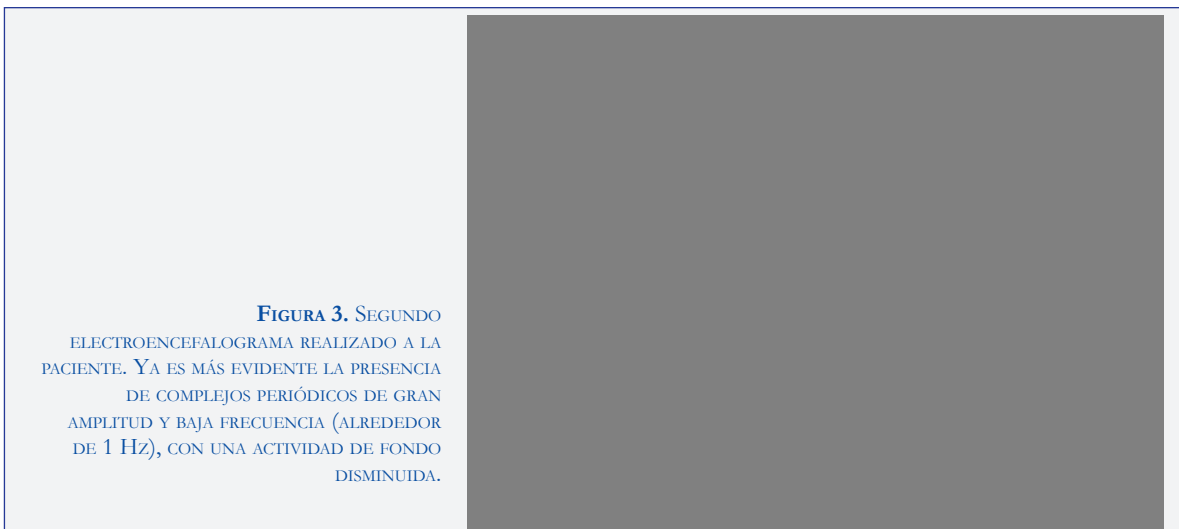


FIGURA 3. SEGUNDO ELECTROENCEFALOGRAMA REALIZADO A LA PACIENTE. YA ES MÁS EVIDENTE LA PRESENCIA DE COMPLEJOS PERIÓDICOS DE GRAN AMPLITUD Y BAJA FRECUENCIA (ALREDEDOR DE 1 Hz), CON UNA ACTIVIDAD DE FONDO DISMINUIDA.

descrito síntomas prodrómicos como fatiga, pérdida de peso y del apetito y trastornos del sueño (5). Posteriormente, los pacientes presentan alucinaciones, confusión e ideas delirantes. Dichos síntomas progresan rápidamente (evidenciándose un deterioro en un periodo de días o semanas), apareciendo en la mayoría de los casos mioclonías que pueden ser espontáneas o desencadenadas por estímulos fuertes. Estas mioclonías desaparecen a medida que la enfermedad sigue su curso, momento en el cual el paciente puede tornarse mutista y aquinético.

Inicialmente, se creía que la ECJ era producida por un virus; actualmente se sabe que se relaciona con un agente proteínico denominado por Prusiner "prion". Los priones son los agentes infecciosos más simples conocidos, carentes por completo de material genético. Su carácter transmisible fue demostrado por varios estudios en los que se logró la infección de animales de laboratorio mediante la inoculación de material contaminado. En seres humanos, esta evidencia proviene de casos de pacientes que han sido infectados de manera iatrogénica (recipientes de trasplantes de cornea y de implantes de dura, pacientes que recibieron hormona de crecimiento a base de preparaciones cadavéricas).

Tanto en la forma familiar como la forma esporádica, la enfermedad se asocia a un cambio en una proteína prionica normal (PrPc) a una isoforma anormal (PrPsc) resistente a la degradación por detergentes y proteasas. Dicho cambio esta mediado por una alteración en la estructura, la cual pasa de tener helices α a un mayor numero de hojas β .(5) Al parecer, la exposición de la PrPc a la PrPsc hace que la proteína normal también altere su conformación y se vuelva resistente a la degradación. Por el mayor numero de hojas β que tienen, las PrPsc tienen una tendencia a formar acúmulos protéicos intracelulares al polimerizarse, llevando a depósitos amiloides (1,6). Estos acúmulos llevan a la destrucción neuronal al inhibir la actividad de el proteosoma 26S (7); no obstante, aun no es claro si este es el único mecanismo que explica la toxicidad de la PrPsc.

Mediante el análisis genético del gen codificador de la PrP, se ha encontrado que a nivel del codón 129 ocurren las mutaciones responsables por

los cambios conformacionales. Además, se ha encontrado que en la electroforesis la proteína prionica pretratada con proteinasa K muestra dos patrones de migración: 19kDa (tipo 2) y 21kDa (tipo 1). En base a estos datos, se ha creado una nomenclatura que divide en 6 subtipos la proteína prionica (8):

- Homocigoto de metionina, tipo 1 (MM1) y tipo 2 (MM2)
- Homocigoto valina tipo 1 (VV1) y tipo 2 (VV2)
- Heterocigoto metionina/valina tipo 1 (MV1) y tipo 2 (MV2)

Recientemente, se ha encontrado como los diferentes subtipos de PrP presentan manifestaciones clínicas propias (8-10):

- **MM1 y VV1:** descrita como la variante clásica, esta representa la mayoría de los casos descritos. Se caracteriza por una rápida progresión de los síntomas, con aparición de descargas de alta intensidad periódicas en el EEG.
- **VV2:** denominada la variante atáxica, esta se caracteriza por la presencia temprana de ataxia y aparición tardía de la demencia. Estos pacientes no presentan los cambios descritos en el EEG.
- **MM2:** variante lentamente progresiva, se manifiesta por una demencia progresiva sin cambios en el EEG pero con vacuolización prominente en la histología.
- **MV2:** variante caracterizada por ataxia y demencia, asociada a placa de Kuru (placa amiloidea) en la histología, particularmente en cerebelo. Estos pacientes no presentan cambios en el EEG.
- **VV1:** variante de inicio temprano, presentándose en pacientes jóvenes y caracterizada por demencia progresiva sin cambios característicos en el EEG.

El diagnóstico de la ECJ es eminentemente clínico y electroencefalográfico, ya que por el riesgo de transmisión de la enfermedad se ha abandonado el uso de la biopsia para el mismo. Es importante tener en cuenta que el líquido cefalorraquídeo no muestra alteraciones, por lo que la presencia de ellas debe alertar acerca de la presencia de un

proceso concomitante o un diagnóstico alterno. Adicionalmente, existen otras entidades que pueden cursar con demencia y mioclonías: meningitis carcinomatosa, encefalopatía de Hashimoto, intoxicación por litio, enfermedad de Whipple y linfoma intravascular. Otras entidades, como la demencia por cuerpos de Lewy, pueden producir manifestaciones similares pero usualmente son distinguibles con mayor facilidad (17).

Existen varias pruebas que pueden ser de gran ayuda en el diagnóstico de ECJ, incluyendo la proteína 14-3-3, el electroencefalograma (EEG), la resonancia magnética nuclear (RMN) y la histopatología. Recientemente, se ha descrito la expresión de la proteína priónica en la mucosa olfatoria y respiratoria (con niveles equivalentes al 20 y 13 por ciento de la expresión en cerebro, respectivamente) (16). Aunque es un estudio muy pequeño, proporciona las bases para el desarrollo de una nueva prueba diagnóstica.

La OMS ha desarrollado unos criterios diagnósticos, catalogando los casos como definitivos, probables, o posibles:

- **Definitivo:** cuadro clínico compatible y la detección de la PrP en el tejido cerebral, ya sea por Western Blot o por histopatología.
- **Probable:** los criterios diagnósticos para catalogar un caso como probable son una demencia rápidamente progresiva (< 2 años) asociada a la presencia de proteína 14-3-3 en el LCR y/o cambios EEG típicos, y que presenta por lo menos dos de los siguientes:
 - Mioclonías
 - Ataxia y/o signos y síntomas visuales
 - Mutismo akinético
 - Signos y síntomas piramidales o extrapiramidales
- **Posible:** se catalogan así aquellos pacientes que tienen signos y síntomas de ECJ pero sin cambios EEG o en el LCR (o que no fueron evaluados).

Hasta el momento, no existe ningún tratamiento específico efectivo para el manejo de la ECJ. Se han propuesto varios compuestos, entre los que se encuentran los polianiones, la anfotericina B,

rojo de congo, iododoxorubicina y tetraciclinas entre otros (18). No obstante, la mayoría de dichos compuestos han mostrado una efectividad mínima, y sujeta a que sean administrados antes, durante o poco tiempo después de la inoculación, lo cual los hace poco útiles en el manejo de la enfermedad. Así, el manejo de estos pacientes se limita al control de sus síntomas.

La enfermedad es siempre fatal, con una supervivencia de aproximadamente un año después de hecho el diagnóstico. No obstante, se han descrito casos en los cuales la supervivencia se extiende incluso por encima de los 2 años.

Una vez hecho el diagnóstico, el cuidado de estos pacientes no difiere mucho del de otros pacientes con alteraciones neurológicas, ya que el único fluido corporal contaminante es el líquido cefalorraquídeo y por lo tanto solo se deben aplicar las precauciones universales. No se requieren medidas adicionales para la protección del personal; de hecho, muchas de las medidas tomadas para la desinfección del instrumental utilizado no es para la protección del personal de salud sino para disminuir el riesgo de transmisión iatrogénica.

CONCLUSIÓN

Desde la primera descripción del “*scrapie*” ovino realizada en Islandia en el siglo XVIII, un gran número de científicos han investigado dicho grupo de enfermedades, entre los que se encuentran Hans Creutzfeldt y Alfons Jacob (describieron en la década de 1920 una enfermedad similar en humanos) Carleton Gajusek (estudió en la década de 1950 el kuru, una enfermedad que se disemina a través de los ritos caníbales de la tribu Fore en Nueva Guinea) y Stanley B. Prusiner (galardonado con el premio Nobel en Fisiología o Medicina en el año 1997). Este último acuñó el término “prion” combinando las dos primeras sílabas de las palabras “proteínáceo” e “infeccioso” y estableció su rol como agentes causales “infecciosos” de varias enfermedades neurodegenerativas, entre ellas la ECJ.

De acuerdo a las descripciones moleculares y características fenotípicas de los casos de ECJ esporádica, existen seis diferentes variedades de acuerdo al estado homocigoto o heterocigoto para la

metionina o la valina del codón 123 de la proteína priónica; dichas variedades presentan características clínicas propias. En la llamada variante Heidenhain, el compromiso de los hallazgos patológicos es casi exclusivamente limitado a la corteza occipital y parietal, hallazgos clínicos y de RMN que consideramos presentes en la paciente descrita.

Los autores no declaran conflicto de interés alguno.

AGRADECIMIENTOS: Dra. Nora Guarín Díaz, Patóloga Clínica, Msc Microbiología. Fundación Valle del Lili.

REFERENCIAS

1. Prusiner, S. Shattuck lecture - Neurodegenerative Diseases and Prions. *N Engl J Med* 2001; 344: 1516-1526.
2. Eggenberger E. Prion Disease. *Neurol Clin* 2007 ;25: 833-842.
3. Sanchez-Juan P, Cousens S, Will R, van Duijn C. Source of Variant Creutzfeldt-Jakob Disease outside United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 1166-1169.
4. Manson J.C., Cancellotti E, Hart P, Bishop M.T., Barron R.M. The Transmissible Spongiform Encephalopathies: Emerging And Declining Epidemics. *Biochem Soc Trans* 2006; 34: 1155-1158.
5. Johnson R, Gibbs C. Creutzfeldt-Jakob Disease And Related Transmissible Spongiform Encephalopathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1994-2004
6. Goldbergh, A. On Prions, Proteasomes, and Mad Cows. *N Engl J Med* 2007; 357: 1150-1152
7. Kristiansen M, Deriziotis P, Dimcheff D, Jackson G, Ovaa H, Naumann H, et al. Disease-Associated Prion Protein Oligomers Inhibit the 26S Proteasome. *Molecular Cell* 2007; 26: 175-188.
8. Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, et al. Classification of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Based on Molecular and Phenotypic Analysis of 300 Subjects. *Ann Neurol* 1999; 46: 224-233.
9. Castellani R.J., Colucci M, Xie Z, Zou W, Li C, Parchi P, et al. Sensitivity of 14-3-3 protein test varies in subtypes of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004; 63: 436-442.
10. Zerr I, Schulz-Schaeffer W, Giese A, Bodemer M, Schroter A, Henkel K, et al. Current Clinical Diagnosis in Creutzfeldt-Jakob Disease: Identification of Uncommon Variants. *Ann Neurol* 2000; 48: 323-329.
11. Wieser H, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 935-951
12. Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, Fukushima R, Shibuya S, Sato Y, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004; 63: 443-449.
13. Xin L, Lin M, Ning-yu A, You-quan C, Yan L, Xing-gao G. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Chin Med J* 2006; 119(15): 1242-1247.
14. Bahn M, Parchi P. Abnormal Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Images In Creutzfeldt-Jakob Disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 577-583.
15. Meissner B, Köhler K, Körtner K, Bartl M, Jastrow U, Mollenhauer B, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease: Magnetic Resonance Imaging And Clinical Findings. *Neurology* 2004; 63: 450-456.
16. Zanusso G, Ferrari S, Cardone F, Zampieri P, Gelati M, Fiorini M, et al. Detection of Pathologic Prion Protein in the Olfactory Epithelium in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *N Engl J Med* 2003; 348: 711-719.
17. du Plessis DG, Larner AJ. Phenotypic similarities causing clinical misdiagnosis of pathologically-confirmed sporadic Creutzfeldt-Jakob disease as dementia with Lewy bodies. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110(2): 194-197.
18. Rossi G, Salmona M, Forloni G, Bugiani O, Tagliavini F. Therapeutic approaches to prion diseases. *Clin Lab Med* 2003; 23: 187-208.