

# Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Presentación de un Caso Clínico y Revisión de la Literatura.

Javier Sánchez Espinoza,<sup>1</sup> Mirella Centanaro Valencia,<sup>1</sup> Julio Kuon Yeng Facuy,<sup>2</sup> Shirley Lucero Salazar,<sup>3</sup> Tyrone Lara Medina<sup>4</sup>

## Resumen

La enfermedad de Creutzfeldt Jakob (ECJ) es el prototipo de demencia rápidamente progresiva. La forma de presentación más frecuente es la esporádica. Presentamos un paciente de sexo masculino, 65 años de edad, que presenta inicialmente alteraciones visuales, posteriormente psicosis con pérdida de memoria y alteraciones de funciones cerebrales superiores. Después de 4 meses de evolución presentó mutismo acinético y mioclonías. En la resonancia magnética (RM) cerebral, con secuencias en T2, presenta hiperintensidades cortico-subcorticales occipitales. El EEG mostró ondas trifásicas periódicas generalizadas. Presentamos este paciente con ECJ con la forma esporádica y variante clínica de Heidenhain por la necesidad de ser planteado en el diagnóstico diferencial de demencia rápidamente progresiva, cuyo diagnóstico oportuno, además de su valor pronóstico, impediría una eventual transmisión iatrogénica accidental.

**Palabras clave:** Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Variante de Heidenhain. Demencia rápidamente progresiva. Transmisión iatrogénica.

## Abstract

Creutzfeldt-Jakob disease is the prototypic rapidly progressive dementia. Sporadic CJD is the most common presentation. We report a 65 year-old patient with primary visual complaints, afterward psychosis with memory and higher cerebral functions complaints. After 4 months of evolution, the patient showed akinetic mutism and myoclonus. In the MRI, anormal hyperintensity was seen on T2 sequences in the subcortical and cortical regions of the occipital lobes. EEG revealed periodic generalized triphasic waves. We present this patient with the Heidenhain variant of sporadic CJD, in order to consider it when we are faced with a patient with rapidly progressive dementia (RPD). We emphasize the importance of early diagnosis for prognostic value and for minimize the risk of accidental iatrogenic transmission.

**Keywords:** Creutzfeldt-Jakob disease. Heidenhain Variant. Rapidly progressive dementia. Iatrogenic transmission.

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 21, N° 1-3, 2012

## Introducción

El concepto de demencia transmisible de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) se inició en 1966 cuando Gajdusek, Gibbs y Alpers transmitieron la enfermedad de Kuru al chimpancé.<sup>1</sup> Gibbs et al en 1968, basados en la similitud histopatológica entre la ECJ y el Kuru, lograron transmitir la ECJ y definieron su carácter infeccioso.<sup>2</sup> Inicialmente se pensó en un virus como agente causal.<sup>3</sup> La idea de una glicoproteína de membrana que funcionando como agente infeccioso (prión) pudiera causar la degeneración de las neuronas del sistema nervioso central (SNC), fue sólo de aparición reciente.<sup>4</sup> Además, se encontró que la ECJ tiene la doble condición de ser simultáneamente infecciosa y genéticamente condicionada. La susceptibilidad

para sufrir la enfermedad depende de la estructura aminoacídica que el gen respectivo establece para la proteína de membrana que da origen al prion. El locus está ubicado en el brazo corto del cromosoma 20.<sup>4</sup> Los primeros estudios que permitieron identificar la proteína infecciosa los realizó Prusiner en 1982 en el scrapie, que es la encefalopatía esponjiforme de las ovejas, donde identificó la proteína prión como PrPSc, que significa proteína del scrapie resistente a la proteólisis. El prión carecería de moléculas ARN o ADN.<sup>5</sup> La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) fue descrita a comienzos del siglo XX por los investigadores que le dan el nombre. Es una encefalopatía subaguda que produce un deterioro cognitivo y neurológico de rápida evolución hacia la muerte en un corto plazo y que

<sup>1</sup> Servicio de Neurología

<sup>2</sup> Servicio de Medicina Interna

<sup>3</sup> Servicio de Anestesiología

<sup>4</sup> Servicio de Psiquiatría  
Instituto de Neurociencias  
Guayaquil-Ecuador.

Correspondencia

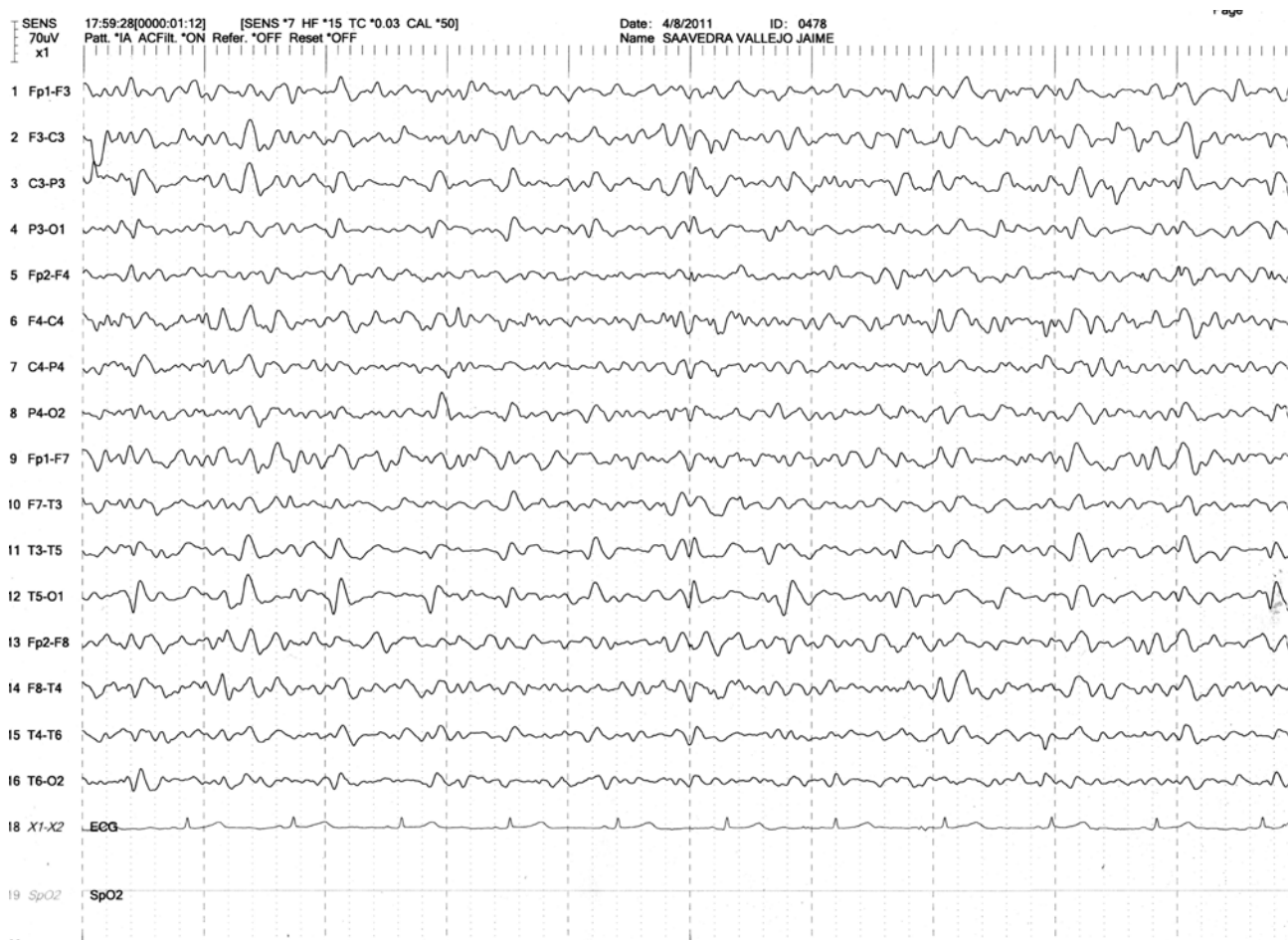
Dr. Javier Sánchez Espinoza

Instituto de Neurociencias

Av. Pedro Menéndez Gilbert s/n

Teléfono: 593 4 2-294862

Email: fjavier61@yahoo.es



**Figura 1.** 1º EEG con escasas ondas agudas trifásicas.

se expresa histopatológicamente por una espongirosis de la sustancia gris del cerebro.<sup>6</sup> Presentamos el segundo caso clínico de la forma esporádica de ECJ variante de Hendenhain, reportado en el Ecuador.<sup>7</sup>

### Caso clínico

Paciente de 65 años, sexo masculino, con antecedente de trauma encefalocraneano (TEC) a los 7 años, posteriormente presenta epilepsia, tratada con fenitoína sódica, desde los 21 años ya no presenta crisis epilépticas. Abuelo paterno también padeció de epilepsia. Se presenta con un cuadro clínico de 4 meses de evolución, caracterizado inicialmente por tropezarse cuando cruzaba puertas, lo cual fue interpretado por nosotros como alteraciones de campos visuales, posteriormente presentó alucinaciones visuales y disminución progresiva de agudeza visual que el curso de 4 meses terminó en ceguera cortical. En el segundo mes de evolución de su enfermedad, presentó insomnio, ideas delirantes junto con alucinaciones visuales persistentes, pérdida rápidamente progresiva de la memoria, constituyendo una demencia. Alrededor del tercer mes, presentó un cuadro de agitación psicomotora que persistió hasta poco antes de entrar progresivamente en un estado de mutismo

acinético. Presentó afasia motora que posteriormente evolucionó a mutismo, se acompañó de pérdida de equilibrio que fue progresando hasta tener una imposibilidad para caminar y moverse. A partir del cuarto mes se añaden mioclonías generalizadas, que se acompañan con respuesta de sobresalto, especialmente a un ruido intenso; las mioclonías se presentaban espontáneamente, o luego de un estímulo sensorial repentino (luz intensa, ruido, roce). Al final del cuarto mes, cuando examinamos al paciente se encontraba en mutismo acinético, desviación de mirada hacia derecha con rigidez en flexión de miembros superiores e inferiores y mioclonías generalizadas. El laboratorio clínico no mostró nada relevante. El primer EEG mostró un actividad base anormal con un ritmo theta y ondas trifásicas generalizadas de mediana amplitud, con cierta periodicidad (Fig 1). El segundo EEG realizado 21 días después, mostró una actividad de base en el rango theta-delta con ondas trifásicas generalizadas de mayor amplitud en regiones posteriores con una clara periodicidad (Fig.2).

Resonancia magnética cerebral (RMC), secuencia T2, presentó atrofia cortico-subcortical con hiperintensidades cortico-subcorticales en regiones occipitales bilaterales (Fig. 3).



**Figura 2.** 2º EEG con ondas agudas trifásicas periódicas generalizadas, con mayor amplitud en regiones parieto-occipitales.

### Comentarios

Se ha postulado como mecanismo patogénico de la ECJ la acumulación deletérea de PrPSc, producto de la proteólisis incompleta de la proteína prión, debido a su defectual disposición espacial.<sup>8,9</sup> El área resistente a la degradación es designada como PrP27-30, que puede también polimerizarse formando depósitos de amiloide.<sup>10,11</sup> Las cadenas polipeptídicas del prión y de la proteína normal serían esencialmente idénticas y se diferenciarían sólo por su configuración espacial. La proteína prión PrPSc surgiría de la proteína normal PrPc que está presente en todos los seres. La PrPc puede ser transformada en PrPSc mediante una modificación que le confiere resistencia a las proteasas, y que aún no ha sido bien definida. De esta manera PrPSc continuaría exponencialmente la producción de priones.<sup>12</sup> Se ha identificado un área en los residuos 115-122 de la PrPc, como el sector vulnerable de esta proteína para la acción de PrPSc.<sup>13,14</sup> La estructura espacial de la proteína PrPc es rica en hélices alfa y dispone de escasos plegamientos beta. En cambio PrPSc tiene más pliegues beta y menos hélices alfa.<sup>15</sup> El paso de los pliegues hélices alfa a pliegues beta sería la base molecular en el proceso de la formación de priones.<sup>16</sup>

Hay más de 30 mutaciones hereditarias del gen de la proteína PrPc, que al permitir diferentes plegamientos expresaría distintas formas de la enfermedad, de acuerdo con la estructura espacial del prión.<sup>17,18</sup>

Entre las formas humanas de las enfermedades por priones debemos mencionar el Kuru, que es la encefalopatía espongiiforme desarrollada entre habitantes indígenas de Nueva Guinea y que clínicamente se caracteriza por intenso temblor, síntomas cerebelosos y demencia, cuya propagación se ha relacionado a canibalismo ritual.<sup>19</sup>

La ECJ es la demencia subaguda más conocida que originan los priones. Aparece en todas partes del mundo y en todas las estaciones del año, con una incidencia anual de 1 a 2 casos por un millón de personas. Incluyen las formas esporádicas, familiar, iatrogénica o variante. Aproximadamente un 85% de enfermedad por priones en humanos corresponde a la forma esporádica de ECJ, ligada a variantes del codón 129 del gen de la proteína prión. Ocurre espontáneamente, con un promedio de supervivencia de 4 a 8 meses, el 90% de pacientes mueren dentro de 1 año. Aparece entre 55 y 75 años, con un promedio de 61 años. Cerca del 15% de las enfermedades humanas por priones resultan por mutaciones familiares del gen de

la proteína prión (autosómicas dominantes), localizado en el cromosoma 20. El síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker es una demencia lentamente progresiva con ataxia que es heredada en forma autosómica dominante debido a mutaciones en el gen de la proteína prión. Se caracteriza por diseminación de placas de proteínas priónicas en el sistema nervioso central. Se asocia con metionina en el codón 129.<sup>20,21</sup> El insomnio fatal familiar (IFF), es una alteración del sueño autosómica dominante con lesiones en el hipotálamo; se encuentra insomnio refractario, alucinaciones, signos motores y disautonomía, pudiendo llegar a la demencia y presentar mioclonías;<sup>22</sup> cuando el codón 129 es homocigoto para metionina, el paciente se presenta como IFF. Se han descritos la formas iatrogénicas, que ocurren luego de trasplantes de córneas o injertos duros provenientes de individuos infectados, tras la implantación de electrodos profundos infectados y luego de inyección de hormona de crecimiento o gonadotropinas de origen humano que se prepararon a partir de la recolección de estas hormonas en cadáveres. Se conoce al menos el caso de un neurocirujano que adquirió la enfermedad.<sup>23</sup> En Octubre de 2009, se encontraron 214 casos de una variante nueva de la ECJ, ocurriendo la mayoría en el Reino Unido, seguido por Francia.<sup>24</sup> Comparada a la variante esporádica clásica de la ECJ, la variante nueva, tiende a afectar gente joven, con un promedio de inicio de 28 años, con un rango entre 12 a 74 años, y tiene una duración más larga (14 meses en promedio). El EEG de la nueva variante, generalmente no presenta el EEG clásico de ondas trifásicas periódicas de 1 Hz. que se observa en la variante esporádica clásica. La secuencia en T2 de la RMC, presenta el “signo del pulvinar” que ocurre cuando el pulvinar muestra una mayor hiperintensidad que el putamen anterior. La mayoría de casos de la variante nueva, presenta síntomas psiquiátricos meses antes de la aparición de manifestaciones neurológicas. El diagnóstico de esta nueva variante se realiza por la historia clínica, EEG y RMC. El diagnóstico definitivo de la nueva variante de la ECJ, se realiza patológicamente ya sea por biopsia (amígdala o cerebro) o autopsia.<sup>24</sup> A diferencia de otras formas de enfermedades por priones, la nueva variante de ECJ se transmite por transfusiones sanguíneas.<sup>25</sup>

Desde el punto de vista clínico, tanto la forma esporádica como la familiar de la ECJ afectan a pacientes entre la 5ª y 6ª década de la vida sin diferencia de sexo.<sup>26</sup> La enfermedad se inicia con síntomas de la esfera afectivo-cognitiva, con alteraciones del ánimo, cambios de carácter, que suelen interpretarse como fenómenos depresivos (40% de casos). En otros se observa un claro deterioro cognitivo, especialmente alteraciones de la memoria, que está presente en la mitad de los casos. Solo el 10% de los pacientes inicia la enfermedad con desajuste conductual o psicosis.<sup>27</sup> En algunos casos la ataxia cerebelosa (variante de Brownell-Oppenheimer) o los trastornos

visuales (variante de Heidenhain) preceden a los cambios mentales (como fue el caso de nuestro paciente). Así pueden iniciarse con alteraciones de la agudeza visual, alteraciones del campo visual, alucinaciones visuales y terminar en la ceguera cortical, progresión que se fue dando en nuestro paciente.<sup>28</sup> Los síntomas neuropsicológicos pueden ser de corta duración (semanas) o prolongarse por meses. La aparición de síntomas como inestabilidad de la marcha, temblor en extremidades superiores y disartria, suelen definir el comienzo del período de estado de la enfermedad, agregándose paresias, síntomas extrapiramidales, cerebelosos, visuales e infrecuentemente crisis convulsivas. Las mioclonías suelen aparecer en la etapa del compromiso motor. Así, generalmente encontramos un perfil clínico de la enfermedad definido con, síndrome piramidal y extrapiramidal, alteraciones cerebelosas y visuales, con alteraciones de lenguaje y cognitivos, en proporción variable, rápidamente cambiantes y de evolución progresiva. Inicialmente el EEG puede mostrar lentitud difusa. Usualmente dentro de los 3 primeros meses del inicio de la ECJ, presenta complejos de ondas agudas periódicas, bifásicos o trifásicos, cada segundo; hay un 20% de pacientes que nunca las presentan.<sup>29</sup> El primer EEG de nuestro paciente realizado a aproximadamente al 3º de inicio de su enfermedad mostró escasos complejos de onda aguda trifásica asimétrica de predominio frontal, sin periodicidad clara, pero luego de 1 mes presentó el típico EEG con ondas agudas trifásicas simétricas con frecuencia de 1 Hz, con mayor amplitud occipital. En la progresión de la enfermedad se van perdiendo funciones hasta llegar a un mutismo acinético y a la muerte. Nuestro paciente permanece al momento en estado de mutismo acinético aproximadamente a los 4 meses de haberse iniciado su enfermedad. Llama la atención que la mayoría de estos pacientes a pesar de los serios daños motores y cognitivos suelen mantener la vigilancia y prácticamente nunca se encuentran trastornos sensitivos.<sup>29</sup> La RMC ha adquirido mucha importancia en el diagnóstico de ECJ a pesar de no estar considerada en los criterios diagnóstico de la ECJ de la Organización Mundial de la Salud (OMS);<sup>30</sup> ya que permite observar cambios en etapas precoces de la enfermedad y realizar un diagnóstico diferencial con demencias rápidamente progresivas no-priónicas. El uso de secuencias FLAIR, pero sobretodo difusión permite la observación de hiperintensidades de señal en las circunvoluciones corticales, caudado, putamen y tálamo. Las imágenes en T2 permite observar hiperintensidades muy sutiles, y frecuentemente sólo en ganglios basales,<sup>31</sup> aunque en nuestro paciente observamos hiperintensidad de señal en las regiones corticales, especialmente en la corteza occipital en secuencia T2. El estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR) es normal o presenta proteínas levemente aumentadas (menor de 100 mg./dl).

La utilidad de los marcadores biológicos del LCR: 14-3-3, enolasa neuronal específica (ENE) y tau fosforilasa, es controversial. Es importante notar que estos marcadores no son específicos para priones. Geschwind M.D. et al encontraron que estos marcadores no tienen una sensibilidad muy alta para ECJ. Aunque ENE y tau fosforilasa tienen una relativamente alta especificidad, no llegarían a la especificidad que tiene la RMC. Encontrándose falsos positivos para 14-3-3 en 26%, ENE en 11% y tau 5%, en pacientes con demencia rápidamente progresiva producida por otras causas que la ECJ.<sup>32</sup>

La confirmación del diagnóstico de la ECJ se realiza por estudio histopatológico del tejido cerebral. La genotipificación del codón 129 del gen de la proteína prión (MM, MV y VV) y el análisis por western blot de la proteína priónica en el parénquima cerebral (tipo I y tipo II), permite subtipificar la enfermedad en 6 grupos: MM1, MM2, MV1, MV2, VV1 y VV2.<sup>33</sup>

No existe tratamiento específico, sólo se ha propuesto el uso de sustancias que retrasarían la multiplicación de los priones como Acridina y Fenotiazinas. Aún no hay estudios randomizados que justifiquen su uso en esta enfermedad.<sup>34</sup>

Finalmente, aunque la ECJ es siempre inevitablemente fatal, es importante su consideración en el diagnóstico diferencial de demencia rápidamente progresiva, ya que su diagnóstico oportuno, además de su valor pronóstico, implica la prevención de su eventual transmisión iatrogénica accidental, el único mecanismo conocido de adquisición de la enfermedad en humanos.

### Referencias

- Gajdusek DC, Gibbs CJ, Alpers M. Experimental transmission of a Kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966;209:794-6.
- Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC, Asher DM. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* 1968;161:388-89.
- Schoene W, Masters C, Gibbs C, Gajdusek DC, Tyler HR, Moore FD, et al. Transmissible spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *Arch Neurol* 1981; 38:473-77.
- Prusiner SB. Shattuck lecture. Neuridegenetative diseases and prion. *N Engl J Med* 2001; 344:1516-24.
- Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216:136-44.
- Gálvez S, Cartier L. Análisis clínico de una serie de 69 casos definitivos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob reunidos en Chile entre 1960-1985. *Rev Med Chil* 1987;115:1148-54.
- F. Alarcón, R. Salinas, A. Rábano. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob Esporádico: Presentación del primer caso clínico patológico en el Ecuador. *Revista Ecuatoriana de Neurología* 2009;18(3): 71-75.
- Kitamoto T, Shin R-W, Dph-Ura K, Tomokane M, Miyazono M, Muramoto T, et al. Abnormal isoform of prion proteins accumulates in the synaptic structures of the central nervous system in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Pathol* 1992;140:1285-94.
- X YG, Cardone F, Pochiari M. Detection of proteinase-resistant protein (PRP) in small protein tissue samples from Creutzfeldt-Jakob disease patients. *J Neurol Sci* 1994;124:171-173.
- Oesch B, Westaway D, Walchli, McKinley MP, Kent SB, Aerborsold R, et al. Cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. *Cell* 1985;40:735-46.
- Bockman JM, Kingsbury DT, McKinley MP, Bendheim PM, Prusiner SB, et al. Creutzfeldt-Jakob disease prion proteins in human brains. *N Engl J Med* 1985;312:73-78.
- Clarke A, Jackson GS, Collinge J. The molecular biology of prion propagation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356:185-95.
- Liu H, Farr-Jones S, Ulyanov NB, Llinas M, Marqusee S, Groth D, et al. Solution structure of Syrian hamster prion protein PrP(90-231). *Biochemistry* 1999;38:5362-5377.
- Soto C, Kascak R, Saborío G, Aucouturier P, Wisniewski T, Prelli F, et al. Revision of prion protein conformational changes by synthetic B-sheet breaker peptides. *Lancet* 2000;355(15):192-97.
- Cohen FE, Prusiner JB. Pathologic conformations of prion proteins. *Ann Rev Biochem* 1998;67:793-819.
- Pan KM, Baldwin M, Nguyen J, Gasset M, Serban A, Groth D, et al. Conversion of alpha helices into B-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:10962-66.
- Parchi P, Capellari S, Chen SG. Typing prion isoforms. *Nature* 1997;386:232-3.
- Prusiner SB, Prions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:1363-83.
- Gajdusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea: the endemic occurrence of "kuru" in the native population. *N Engl J Med* 1957;257:974-78.
- Tanaka Y, Minematsu K, Moriyasu H, Yamaguchi T, Yutani C, Kitamoto T, et al. A Japanese with a variant of Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997;62:454-7.
- Dlouhy SR, Hsiao K, Farlow MR, Foroud T, Conneally PM, Johnson P, et al. Linkage of the Indiana kindred of Gerstmann-Straussler-Scheinker disease to the prion protein gene. *Nat Genet* 1992;1:64-7.
- Zerr I, Giese A, Windl O, Kropp S, Schulz-Schaeffer W, Riedemann C, et al. Phenotypic variability in fatal familial insomnia (DI78N-129M) genotype. *Neurology* 1998;51:1398-405.

23. Stejan K, Walter J, Schulz S, Michael F, Christian R, Otto W, Bernhard J, Inga Z, Hans K, Sigrid P. The Heidenhain Variant of Creutzfeldt-Jakob Disease. *Arch Neurol* 1999;56:55-61.
24. Heath CA, Cooper SA, Murray K, Lowman A, Henry C, McLeod MA, Stewart G, Zeidler M, McKenzie JM, Knight R, Will R. Diagnosing Variant Creutzfeldt-Jakob disease: a retrospective analysis of the first 150 cases in the UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:646-651.
25. UK National CJD Surveillance Unit. UK Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit (NCJDSU). [www.cjd.ed.ac.uk](http://www.cjd.ed.ac.uk). Accessed November 1, 2009.
26. Brown P, Gibbs CJ, Rodgers-Johnson P, Asher DM, Sulima MP, Bacote A, et al. Human spongiform encephalopathy: the National Institutes series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 1994; 35:513-29.
27. Masters CL, Gajdusek DC. The spectrum of Creutzfeldt-Jakob disease and the virus-induced subacute spongiform encephalopathies. In Smith WT, Cavanagh JB. *Recent advances in neuropathology*. N°2. Edinburgh. Churchill Livingstone. 1982;139:63.
28. Appleby S.B, Appleby K. K, Crain B, Onyike Ch, Wallin M, Rabins P. Characteristics of Established and Proposed Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Variants. *Arch Neurol* 2009,66(2):208-15.
29. Luis Cartier R. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, pag. 389-392. *Tratado de Neurología Clínica*, 2005, Santiago de Chile. Editor: Jorge Nogales. Editores asociados: Archibaldo Donoso y Renato Verdugo. Editores asistentes: Sáez D, Valenzuela D, Carrasco X, Cea G.
30. World Health Organization. Global surveillance, diagnosis and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies: report of a WHO consultation. 1998:9-11.
31. Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004;63(3):443-449.
32. Huang N, Marie SK, Livramento JA, Chammas R, Nitrini R. 14-3-3 protein in the CSF of patients with rapidly progressive dementia. *Neurology* 2003; 61:354-7.
33. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heneman U, et al. Update clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009;132:2659-68.
34. Korth C, May BC, Cohen FE, Prusiner SB. Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion disease. *PNAS* 2001;98:9836-41.