

Presentación Atípica de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Reporte de Caso en la Patagonia Chilena

Atypical Presentation of Creutzfeldt-Jakob Disease. A Case Report in Chilean Patagonia

Eduardo Segovia-Vergara,¹ Daniela Veloso,¹ Álvaro Arredondo-Barría,² Gustavo Gutiérrez-Castillo^{1,3}

Resumen

Introducción: La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una enfermedad neurodegenerativa fatal. Sus síntomas incluyen demencia de rápida progresión, mioclonías y alteraciones motoras. En Chile, se observa una incidencia notablemente alta, lo cual, junto con su letalidad, resalta la importancia del diagnóstico precoz. **Reporte de caso:** Mujer de 64 años, que consultó por vértigo, inestabilidad de la marcha, disartria y diplopía. El examen físico reveló ataxia, dismetría y disidiadococinesia. Se solicitaron resonancia magnética y electroencefalograma, cuyos hallazgos fueron sugestivos de ECJ. La condición de la paciente se deterioró rápidamente, desarrollando demencia a los 3 meses y falleciendo al cuarto mes. **Discusión y conclusión:** Las variantes de ECJ pueden presentarse sin alteración de funciones cognitivas y con pródromos inespecíficos. El diagnóstico requiere un alto índice de sospecha, considerando como pruebas esenciales la resonancia magnética nuclear y la medición de la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo. El aumento de incidencia en Chile podría deberse a mutaciones y factores ambientales, sugiriendo la necesidad de investigar a fondo las causas y desarrollar tratamientos adecuados.

Palabras clave: Demencia, Enfermedades por prión, Síndrome de Creutzfeldt-Jakob, Trastornos Neurocognitivos

Abstract

Introduction: Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a fatal neurodegenerative disease. Symptoms include rapidly progressive dementia, myoclonus and motor impairment. In Chile, there is a remarkably high incidence, which together with the lethality of it highlights the importance of early diagnosis. **Case report:** A 64-year-old woman presented with vertigo, gait instability, dysarthria and diplopia. Physical examination revealed ataxia, dysmetria and dysidiadochokinesia. Magnetic resonance imaging and electroencephalogram were ordered, with findings suggestive of CJD. Patient's condition deteriorated rapidly, developing dementia after 3 months and dying in the fourth month. **Discussion and conclusion:** CJD variants may present without alteration of cognitive functions and nonspecific prodromes. Diagnosis requires a high index of suspicion, taking as essential tests the nuclear magnetic resonance and the measurement of 14-3-3 protein in cerebrospinal fluid. The increased incidence in Chile may be due to mutations and environmental factors, suggesting the need to thoroughly investigate the causes and develop appropriate treatments.

Keywords: Dementia, Prion Diseases, Creutzfeldt-Jakob Syndrome, Neurocognitive Disorders

Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 35, N° 1, 2026

Introducción

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una enfermedad priónica neurodegenerativa, de rápida progresión y desenlace fatal.^{1,2} Está causada por el mal plegamiento de la proteína priónica (PrP^c), que cambia su conformación de alfa hélices a una estructura con más hojas beta plegadas, volviéndola más resistente a la proteólisis y denominándose proteína priónica scrapie (PrP^{Sc}).^{1,3} Esta PrP^{Sc} se deposita en la corteza cerebral, los ganglios

basales, el tálamo y el cerebelo, donde activa la microglia y la cascada inflamatoria del sistema nervioso central, lo cual finalmente lleva a la neurodegeneración.²

Clínicamente, se caracteriza por demencia de rápida progresión acompañada de mioclonías, síntomas cerebelosos, piramidales y/o extrapiramidales.¹ Esta enfermedad conduce al paciente en un breve periodo a un déficit cognitivo y motor global, y típicamente fallecen por neumonías por aspiración.⁴

¹Facultad de Medicina y Ciencia, Universidad San Sebastián. Puerto Montt, Chile.

²Facultad de Ciencias Sociales, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

³Servicio de Imagenología, Hospital de Puerto Montt, Puerto Montt, Chile

Correspondencia:

Eduardo Segovia Vergara

Lago Panguipulli 1390, Facultad de Medicina y Ciencia, Universidad San Sebastián, Puerto Montt, Chile.

E-mail: edusegovia23@gmail.com

El diagnóstico se realiza basado en la clínica y exámenes de imagen y laboratorio, como resonancia magnética (RM), electroencefalograma (EEG) y presencia de la proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo (LCR).² A pesar de que clásicamente la proteína 14-3-3 ha sido parte de los criterios diagnósticos de la ECJ, se han desarrollado nuevas técnicas como la Conversión Inducida por Temblores en Tiempo Real (RT-QuIC), que permiten detectar la proteína priónica en LCR o incluso en otras muestras como mucosa nasal con similar eficacia diagnóstica.⁵ El diagnóstico definitivo es histopatológico y se realiza post-mortem, mediante la detección de degeneración espongiiforme y agregados de PrPsc.^{1,6} A partir del diagnóstico, la supervivencia promedio es de 8 meses, con desenlace fatal en todos los casos.²

La ECJ es parte de las encefalopatías espongiiformes, junto con el Kuru, la encefalopatía espongiiforme bovina (EEB), el insomnio familiar fatal, entre otras.³ Puede clasificarse en nueva variante, transmitida por el consumo de carne contaminada por EEB, y en la forma clásica, que a su vez se subdivide en esporádica (85%), familiar (10-15%) e iatrogénica (<1%).²

A nivel mundial, su incidencia ronda de 1 a 2 casos por 1.000.000 de habitantes. En Chile, se ha reportado una incidencia de entre 3,5 a 4,7 casos por 1.000.000 de habitantes,² siendo este el país con mayor incidencia a nivel mundial. Sumado a esto, recientemente se ha reportado un aumento en la incidencia en la Patagonia argentina,⁷ presuntamente debido a la forma familiar de la enfermedad.

Considerando su alta incidencia en esta zona geográfica y la importancia de un diagnóstico temprano, presentamos el siguiente caso, caracterizado por una presentación atípica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Presentación del caso

Se trata de una paciente femenina de 64 años, proveniente del sur de Chile, con antecedentes de hipertensión arterial y Diabetes Mellitus 2 en tratamiento, sin antecedentes familiares de relevancia.

Inició de manera subaguda un cuadro de dos semanas de evolución, caracterizado por sensación vertiginosa al adoptar la bipedestación, inestabilidad de la marcha, disartria y diplopía. Por estos síntomas consultó en tres oportunidades al servicio de otorrinolaringología, donde, tras la evaluación clínica y la realización de exámenes de laboratorio con resultados dentro de parámetros normales, se descartó una causa vestibular periférica y fue derivada al servicio de neurología del Hospital de Puerto Montt.

La paciente fue evaluada en el policlínico de neurología cinco semanas después del inicio del cuadro. Al momento de la consulta, se encontraba orientada, con signos vitales normales. En el examen físico destacaban ataxia, signo de Romberg positivo, dismetría y disidiadococinesia bilateral. No presentaba nistagmo, compromiso

de pares craneanos, alteraciones cognitivas ni conductuales, ni déficit motor, sensitivo, de reflejos o tono. Se calculó un índice de Barthel de 70/100 puntos, con mayor compromiso en la movilidad. En base a lo anterior, se decidió su hospitalización para estudio de un síndrome cerebeloso.

Se realizaron exámenes de laboratorio generales, incluyendo hemograma, creatinina, electrolitos plasmáticos, calcio, perfil hepático y hormonas tiroideas, todos dentro de rangos normales. Se solicitaron anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos extractables del núcleo (ENA), ambos negativos, al igual que los marcadores tumorales antígeno carcinoembrionario (CEA) y antígeno cancerígeno 125 (CA-125). Se realizó además serología para virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus linfotrópico humano tipo 1 y 2 (HTLV-1/2) y sífilis, sin hallazgos patológicos. Se complementó con tomografía de tórax, abdomen y pelvis, sin evidencia de masas ni linfadenopatías sospechosas, con el objetivo de descartar patología neoplásica paraneoplásica.

La resonancia magnética cerebral mostró una hiperintensidad bilateral en secuencia FLAIR a nivel de ambos tálamos y del núcleo caudado izquierdo, e hipointensidad en el mapa ADC, con signos de secuela isquémica en el tálamo izquierdo (Figura 1). En la secuencia DWI se observó restricción a la difusión en estas mismas estructuras, hallazgo considerado altamente sugestivo de ECJ esporádica. El electroencefalograma (EEG) mostró lentitud frontotemporal con ondas theta polimorfas (Figura 2), sin actividad periódica trifásica.

En base a los hallazgos clínicos, el perfil de progresión, la neuroimagen compatible y la exclusión de otras etiologías, se planteó como diagnóstico más probable una enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), en su variante esporádica. No obstante, la paciente y su familia decidieron no realizar punción lumbar ni estudios genéticos, por lo que no fue posible confirmar la presencia de proteína 14-3-3 ni prionopatías hereditarias. Ante la ausencia de antecedentes familiares y dada la edad de presentación, se clasificó el caso como ECJ esporádica probable.

Tras conversar el diagnóstico con la familia, la paciente fue dada de alta con indicación de hospitalización domiciliaria, planificándose terapias de rehabilitación funcional mediante kinesioterapia, fonoaudiología y terapia ocupacional.

La paciente continuó con controles neurológicos ambulatorios. A los tres meses de seguimiento, presentó deterioro progresivo, con un puntaje de Barthel de 15/100, MoCA de 11 puntos, desorientación temporoespacial, apraxia de la mirada y aparición de mioclonías frecuentes. Ante el rápido deterioro neurológico, se indicó manejo paliativo. Un mes después, falleció por complicaciones respiratorias asociadas a neumonía aspirativa.

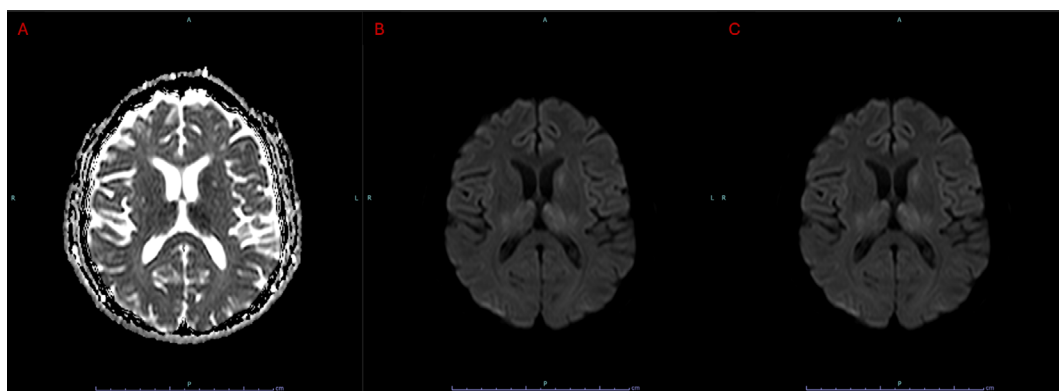


Figura 1. Resonancia magnética cerebral. A: Mapa ADC. Se observa hiposeñal en ambos tálamos y en el núcleo caudado izquierdo, lo que confirma restricción verdadera a la difusión, descartando efecto T2 shine-through. B: Secuencia T2-FLAIR. Secuencia de inversión que suprime el líquido cefalorraquídeo, permitiendo visualizar aumento de señal en los tálamos y el núcleo caudado izquierdo. C: Secuencia DWI (b1000). Se identifica hiperintensidad en los tálamos y el núcleo caudado izquierdo, hallazgo compatible con restricción a la difusión.



Figura 2. Electroencefalograma que describe lentitud en electrodos FP-T 1 y 2, con ondas theta en rangos de frecuencia de 4 - 7 Hz.

Discusión

A pesar de no contar con la confirmación mediante biomarcadores en líquido cefalorraquídeo como la proteína 14-3-3, ni con hallazgos típicos en el electroencefalograma (como complejos periódicos trifásicos), el diagnóstico de ECJ fue considerado como la hipótesis más probable debido al perfil clínico compatible, progresión rápida, hallazgos característicos en la resonancia magnética y exclusión de otras causas infecciosas, autoinmunes, metabólicas y paraneoplásicas. No obstante, reconocemos que el caso no cumple con los criterios diagnósticos clásicos para ECJ esporádica definidos por la Universidad de California en San Francisco (UCSF), por lo que esta limitación debe ser considerada al interpretar el caso. La ausencia de estudios confirmatorios refleja una limitación relevante, especialmente en regiones donde el acceso a técnicas avanzadas, como RT-QuIC, puede estar restringido.

La forma clásica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob involucra demencia rápidamente progresiva y cambios en el comportamiento. Aun así, hay variantes que tienen menos síntomas cognitivos al momento de presentarse.⁸ Las manifestaciones cerebelosas representan el 70% de las alteraciones clínicas en la ECJ,² tal como en la paciente que presentamos. Existe una proporción de pacientes que, en etapas tempranas, pudiera cursar sin alteraciones de las funciones cognitivas. Los primeros síntomas que se observan en estos pacientes son principalmente psiquiátricos, como depresión e insomnio,⁷ y pródromos inespecíficos como cefalea, astenia y cambios en el comportamiento,⁹ algo relevante a considerar en el estudio retrospectivo de pacientes con sospecha de ECJ. Aun así, es poco frecuente que se presente sin demencia.

El diagnóstico de la enfermedad requerirá de un alto índice de sospecha. Un cuadro de características cerebe-

losas, con alteración de funciones cognitivas superiores, sin causa vascular o infecciosa evidente, debe ser estudiado por una posible ECJ.⁴ La variante Brownell-Opppenheimer es una forma distintiva de la enfermedad asociada al fenotipo VV2, en que se presentan con síntomas como ataxia durante las primeras semanas, en ausencia de síntomas cognitivos.¹⁰ Diagnósticos diferenciales incluyen vasculitis del sistema nervioso central, encefalitis, demencia por cuerpos de Lewy e intoxicaciones.

Los pacientes con ECJ pueden tener una combinación variada de síntomas, lo que hace que las presentaciones sin demencia puedan demorar el diagnóstico. Hoy en día, la RM puede tener sensibilidad y especificidad de más de un 90% para el diagnóstico de ECJ, superando los estudios de LCR como proteína tau, proteína 14-3-3 y PrPsc.^{4,11} El inconveniente es que muchos de estos cambios pueden pasarse por alto o incluso interpretarse como artefactos, lo que hace que solo sean identificados retrospectivamente.⁸ Por lo mismo se recomienda dentro de los exámenes complementarios una combinación de 14-3-3 y patrón de la proteína prión.¹¹

En Chile, estudios como RM o EEG no están disponibles en todos los centros de salud ni son accesibles para todas las personas, debiendo derivar a estos pacientes a especialistas y centros de mayor complejidad. En contraste, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se incluye en el programa de Acceso Universal de Garantías Explícitas (AUGE), lo que garantiza el estudio y confirmación diagnóstica dentro de plazos establecidos.¹²

La forma familiar se hereda de manera autosómica dominante y se manifiesta a una edad promedio de 64 años, aunque tiende a aparecer en edades más jóvenes con cada generación.⁷ La mutación principal en el gen PRNP se denomina E200K,⁷ siendo la más prevalente en Chile y Argentina.¹³ Otras mutaciones prevalentes incluyen D178N, P102L y V210I.¹⁴

Dentro del territorio chileno, la forma esporádica de ECJ es la más común, pero la forma familiar es responsable de hasta el 30% al 45% de los casos,^{2,3,12} más del doble que en otros lugares del mundo. Estudios recientes han revelado un aumento en la incidencia en zonas de la patagonia argentina y chilena,⁶ lo que sugiere una mayor prevalencia de mutaciones como E200K,^{2,7,15} posiblemente relacionada con clusters familiares entre países como España, Italia, Chile y Argentina.⁷ Otros autores sugieren la influencia de posibles factores ambientales en la etiopatogenia.³ Adicionalmente, se han descubierto dos genes posiblemente involucrados en la patogenia de la ECJ esporádica, localizados en los cromosomas 1 y 22.¹⁶

En esta paciente, se determinó el diagnóstico de variante esporádica debido a la ausencia de antecedentes familiares de ECJ y demencias. Sin embargo, no se puede descartar la posibilidad de que se trate de una forma familiar de la enfermedad, ya que no se realizó estudio gené-

tico ni a ella ni a su familia. Muchos casos pueden presentarse como parkinsonismo, insomnio fatal o con síntomas psiquiátricos, lo que complica el diagnóstico al simular otras enfermedades neurodegenerativas.^{7,14}

Actualmente, no existe un tratamiento específico disponible para la ECJ. Es una enfermedad incurable, y su manejo se centra en la prevención de complicaciones como infecciones y convulsiones, cuidados de fin de vida y acompañamiento familiar.²

Es importante dilucidar la causa de la alta incidencia en Chile, ya que esto abre la posibilidad de desarrollar tratamientos que puedan mejorar no solo el tiempo de sobrevida sino también la calidad de vida de los pacientes.

Conclusión

La ECJ es una encefalopatía rara pero rápidamente fatal, por lo que la sospecha clínica a través de sus manifestaciones más frecuentes, como demencia o manifestaciones cerebelosas, es uno de los pilares fundamentales en nuestro contexto. Chile presenta una alta incidencia en comparación al resto del mundo, lo cual se explica en parte por una mayor prevalencia de mutaciones relacionadas con la enfermedad. La ECJ sigue siendo una patología incurable pese a múltiples ensayos clínicos, subrayando la importancia de un diagnóstico precoz para mejorar la calidad de vida del paciente.

Referencias

1. Ramírez M, Gallardo A, Vidal A, Cornejo S, Ramírez D, Medinas D, et al. Desafíos en el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: Caso clínico. *Rev Med Chil.* 2016;144(6):796–806. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872016000600016>
2. Legua-Koc S, Castillo-Torres P, León-Mantero A, Alvarado-Pastenes M, Godoy-Reyes G, Sáez-Méndez D, et al. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: experiencia de 5 años en un hospital terciario de Chile. *Rev Med Chil.* 2021;149(9):1285–91. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872021000901285>
3. Cartier-Roviroso L. Enfermedad por priones, encefalopatía espongiiforme humana y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Rev Med Chil.* 2019;147(9):1176–83. <http://dx.doi.org/10.4067/s0034-98872019000901176>
4. Sitammagari KK, Masood W. Creutzfeldt Jakob Disease. StatPearls Publishing; 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507860/>
5. Green AJE. RT-QuIC: a new test for sporadic CJD. *Pract Neurol.* 2019;19(1):49–55. <http://dx.doi.org/10.1136/practneurol-2018-001935>
6. Setti SA, Meoli JE, Jacob HR, Rodriguez ME. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: presentación atáxica. *Neurol Argent.* 2016;8(3):196–200. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2016.01.006>
7. Díaz G, Costa M, Salman J, Ávila S. Creutzfeldt-Jakob Syndrome of genetic origin: Series of cases

- in the Argentinian Patagonia. *BAG J Basic Appl Genet.* 2020;31(1):7–13. <http://dx.doi.org/10.35407/bag.2020.31.01.01>
8. Marinides ZO, Malone TR, Ma Y, Hawley J. Pearls and oysters: Typical atypical Creutzfeldt-Jakob disease: A case presenting as a rapidly progressive corticobasal syndrome without dementia. *Neurology.* 2021;97(22):1045–8. <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.00000000000012613>
 9. González M G, Galván Marín Á, Vargas P N, Beltrán E C, Amaya E V. Forma esporádica de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: reporte de dos casos. *Acta Neurol Colomb.* 2015;31(3):291–8. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482015000300011&lng=en.
 10. Appleby BS, Appleby KK, Crain BJ, Onyike CU, Wallin MT, Rabins PV. Characteristics of established and proposed sporadic Creutzfeldt-Jakob disease variants. *Arch Neurol.* 2009;66(2). <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2008.533>
 11. Torres M, Cartier L, Matamala JM, Hernández N, Woehlbier U, Hetz C. Altered prion protein expression pattern in CSF as a biomarker for Creutzfeldt-Jakob disease. *PLoS One.* 2012;7(4):e36159. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0036159>
 12. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Garantías explícitas en salud. Ministerio del Interior y Seguridad Pública. 2019. <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2019/10/decreto-auge-85.pdf>
 13. Begué C, Martinetto H, Schultz M, Rojas E, Romero C, D’Giano C, et al. Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Argentina, 1997–2008. *Neuroepidemiology.* 2011;37(3–4):193–202. <http://dx.doi.org/10.1159/000331907>
 14. González AP, Escribano PM, Gracia LM, Martínez-Menéndez B, Benito YA, Rodríguez AM, et al. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob genética fulminante asociada a mutación E200K y polimorfismo M129V. *Neurol Argent.* 2011;3(4):210–3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuarg.2011.09.002>
 15. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Vigilancia de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en Chile. Ministerio de Salud de Chile. 2007. <https://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2016/01/Circular-B51-15-Vigilancia-epidemiologica-de-enfermedad-de-Creutzfeldt-Jakob-en-Chile.pdf>
 16. Jones E, Hummerich H, Viré E, Uphill J, Dimitriadis A, Speedy H, et al. Identification of novel risk loci and causal insights for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a genome-wide association study. *Lancet Neurol.* 2020;19(10):840–8. [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(20\)30273-8](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30273-8)