

Reporte de Caso

Subacute spongiform encephalopathy (Creutzfeldt Jakob Disease) Case report

# ENCEFALOPATÍA ESPONGIFORME SUBAGUDA O ENFERMEDAD CREUTZFELDT JAKOB

Dr. Marco Tulio Medina (1,2,4), Dr. Octavio Sánchez (4),  
Dra. Reyna Durón (1,2), Dra. Jeaneth Bu (1,2,3,4),

- (1) Sociedad Hondureña de Epilepsia
- (2) Asociación Hondureña de Neurología
- (3) Diagnósticos Médicos
- (4) UNAH

## RESUMEN

*Antecedentes:* La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es una patología neurodegenerativa infecciosa, heredada o esporádica de distribución mundial, pero hasta ahora no se han reportado casos en la literatura hondureña.

*Metodología:* Presentamos el caso de una paciente de 56 años, quien evolucionó con el cuadro clásico de demencia rápidamente progresiva, alteraciones visuales, espasticidad, ataxia y mioclonías segmentarias y generalizadas. Los estudios de sangre y LCR fueron normales y la IRM mostró atrofia cerebral. Un video-electroencefalograma mostró un patrón periódico característico de puntas u ondas agudas generalizadas bi o trifásicas de 1 a 2 ciclos por segundo. La paciente falleció a los 6 meses de inicio de la enfermedad y no fue posible realizar la autopsia.

*Conclusión:* Este es el primer caso compatible con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob de tipo esporádico reportado en la literatura hondureña.

## ABSTRACT

*Background:* Creutzfeldt-Jakob is an inherited, transmissible or sporadic neurodegenerative disease of worldwide distribution and there is no previous case report in the Honduran medical literature.

*Methodology:* We present the case of a 56 year-old female patient whose evolution was the classical syndrome of rapidly progres-

sive dementia, visual alterations, spasticity, ataxia, and generalized or segmental myoclonus. Routine blood and CSF tests showed no abnormalities and MRI showed brain atrophy. A video-electro-encephalogram revealed a characteristic pattern of generalized biphasic or triphasic spike and sharp waves of 1-2 cycles per second. The patient died within 6 months of manifesting clinical symptoms and it was not possible to perform an autopsy.

*Conclusion:* This is first case reported in Honduran literature that is compatible with sporadic CJD.

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una patología transmisible o hereditaria neurodegenerativa caracterizada por una demencia rápidamente progresiva y profunda, asociada con una ataxia cerebelosa, crisis mioclónicas y una variedad de anomalías visuales y neurológicas (1); así como anomalías electroencefalográficas patognomónicas (2).

En 1920, Creutzfeldt reportó el caso de una mujer de 23 años quien falleció de una enfermedad neurodegenerativa, y el año siguiente Jakob reportó cinco casos. Irónicamente, algunos investigadores dudan que Creutzfeldt haya descrito la enfermedad que ahora lleva su nombre (3).

Su prevalencia es de uno a dos casos por millón de habitantes en Europa y Estados Unidos, la distribución es mundial, con máxima incidencia entre judíos libios (4).

Su importancia desde el punto de vista epidemiológico y de salud pública, es su asociación con la Encefalopatía Espongiforme Bovina o Síndrome de la Vaca Loca (Mad Cow Syndrome), descrita en Inglaterra.

Previamente se postuló que la causa era compatible con virus lentos (5), pero recientemente se ha encontrado que la enfermedad es debida a priones, patógenos proteicos infectantes que difieren totalmente de los agentes basados en nucleótidos, tal como las bacterias, hongos, parásitos, virus y viroides (6).

En este reporte presentamos los hallazgos clínicos, neurológicos, de imagen y videoencefalografía del primer caso reportado en la literatura médica hondureña.

## CASO CLÍNICO

*Historia:* Se trata de una paciente de 56 años, diestra, residente en Tegucigalpa. Sin antecedentes personales y familiares de importancia. Presentó una evolución de cuatro meses caracterizada inicialmente, por disminución de la agudeza visual en forma bilateral seguida de alteraciones de la memoria reciente, alteración del afecto manifestada por tristeza.

En este momento se le indicó estudios de resonancia magnética, electroencefalograma y estudio de líquido cefalorraquídeo. Posteriormente inicia cuadros de agitación psicomotriz con alucinaciones visuales e ideas delirantes religiosas, por lo que fue manejada con haloperidol sin obtener mejoría.

Dos meses después presentó empeoramiento rápidamente progresivo que incluía tendencia al mutismo, mayor alteración del lenguaje, rigidez, marcha atáxica y movimientos mioclónicos que

comprometían musculatura facial, miembros superiores e inferiores, tanto en forma focal, segmental o masiva. Se acentuaron también los trastornos de memoria.

*Examen físico:* Paciente con edad aparente mayor que la cronológica, con signos vitales normales, normocéfala, aparato circulatorio, pulmones y abdomen no patológicos. Extremidades con frecuentes mioclonías focales y segmentarias. A la exploración neurológica se encontró aumento del tono, con espasticidad generalizada, sin respuesta a estímulos verbales pero sí a los dolorosos presentando incremento de las mioclonías al estímulo táctil en el vértex. Mantenía la mirada conjugada hacia la derecha. La campimetría por amenaza manifiesto reflejo visuo-palpebral en forma bilateral, fondo de ojo normal, reflejo palmomentoniano presente bilateralmente, maniobra de Foix con contractura facial simétrica, reducción del reflejo nauseoso y de deglución, por lo que frecuentemente se atraganta.

Moviliza las cuatro extremidades contra gravedad, reflejos de estiramiento muscular de +++ en forma generalizada, las respuestas plantares fueron extensoras (Babinski) en forma bilateral. No se pudo valorar la marcha. También había movimientos atetósicos reptantes en miembros superiores.

*Hallazgos de laboratorio:* Estudio citoquímico de LCR normal, ELISA para HIV negativo, Porfobilinógenos negativos, exámenes generales de laboratorio normales.

*Resonancia magnética:* normal en la primera ocasión y con discreta atrofia en la segunda.

*Estudios de electrofisiología:* Un electroencefalograma con Monitoreo por Circuito Cerrado de Televisión al inicio del cuadro, mostró discreta lentificación difusa. Un segundo EEG con video realizado al cuarto mes reveló un patrón periódico de puntas y ondas agudas generalizadas bi o trifásicas de 1 a 2 ciclos por segundo.

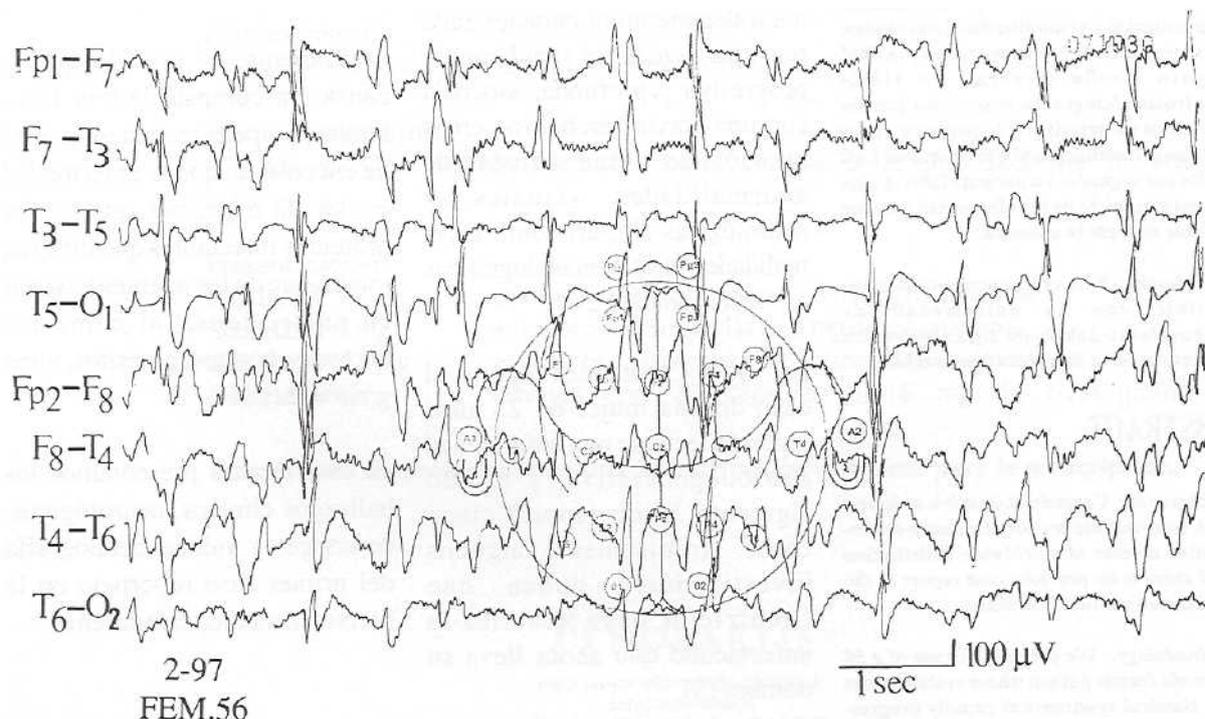


Figura 1. Electroencefalograma que muestra actividad periódica de puntas y ondas agudas de predominio frontal con tendencia a la generalización de un ciclo por segundo, con actividad de fondo lenta.

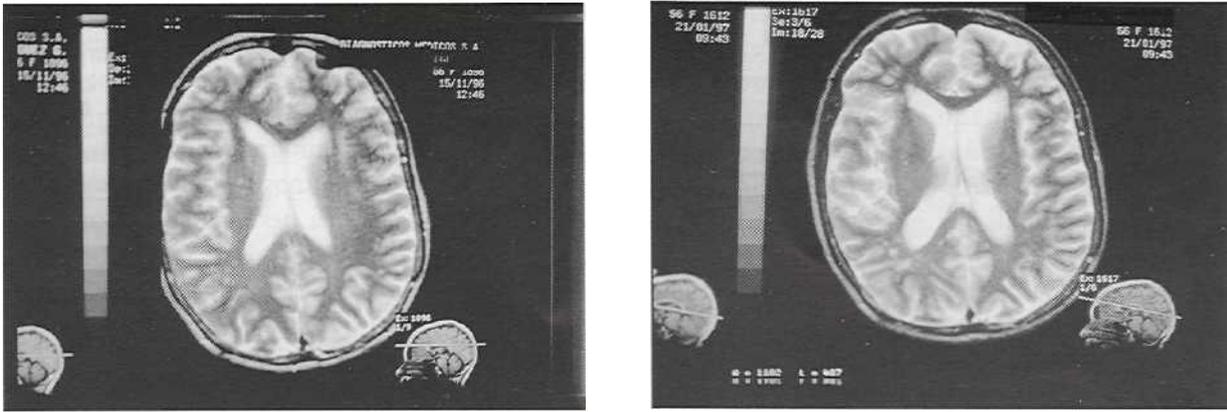


Figura 2. Imagen de resonancia magnética cerebral normal en la primera ocasión y en la segunda tomada tres meses después, se observó atrofia cerebral leve.

El manejo fue sintomático con medidas generales (alimentación por sonda nasogástrica, terapia respiratoria, prevención de escaras), valproato, tioridazina y clorpromacina. La paciente falleció al sexto mes del inicio de los síntomas y no fue posible practicar la autopsia.

## DISCUSIÓN

Las encefalitis espongiformes se presentan en el hombre y en animales. La enfermedad ha sido transmitida a partir de humanos a varios animales de laboratorio, incluyendo primates, roedores y cabras (7). También se ha documentado la transmisión yatrógena entre humanos a través de trasplantes corneales, injertos de duramadre, implantación de electrodos corticales previamente utilizados en afectados y en receptores de hormona del crecimiento preparada a partir de hipófisis de cadáveres (8).

Se han reconocido tres formas de *ECJ*: infecciosa, esporádica y heredada. Los únicos casos de la forma infecciosa son yatrógenos. La gran mayoría son esporádicos, mientras que 10-15% son familiares con un patrón autosómico dominante con penetrancia variable. Se ha

intentado sin éxito identificar una exposición común a algún agente causal para las formas esporádicas o familiares (3). El caso presentado parece tratarse de un caso esporádico, el primero reportado en la literatura médica hondureña.

En 1982 Prusiner propuso el término prion para denominar al agente infeccioso responsable del scrapie, la entonces enigmática enfermedad de ovejas y cabras. Prusiner define los priones como partículas proteínicas infectantes que resisten la activación por procedimientos que modifican los ácidos nucleicos.

Están constituidos principalmente si no totalmente de moléculas proteicas llamadas PrP<sup>Sc</sup> (3). Su peso molecular es de 10,000 a 50,000 daltons y se han encontrado en fracciones purificadas de cerebros de pacientes y reaccionan con anticuerpos contra el agente del scrapie (9).

Las moléculas PrP<sup>C</sup> constituyen la isoforma normal, y aún está por establecerse si la *ECJ* puede surgir sin la inoculación desde una fuente exógena de priones, pero la mutación somática del gen PrP parece ser el mecanismo más probable (3).

Los priones se multiplican por un mecanismo de autorreplicación desconocido y convierten las proteínas normales en anormales al inducir cambios en la forma de sus moléculas (sustitución de aminoácidos). Las observaciones *in vitro* muestran que la conversión de las moléculas normales (PrP normal) a la forma patológica ocurre dentro de las neuronas, donde las moléculas patológicas (PrP<sup>Sc</sup>) se acumulan en lisosomas. El consecuente daño neuronal promueve la formación de las porosidades en el cerebro, desde donde los priones invaden a otras células. También ocurren agregados parecidos a las placas de la enfermedad de Alzheimer, aunque esta presenta otro tipo de proteínas. El gen que codifica para los priones (PRNP) en los humanos se ha identificado en el cromosoma 20 (3).

Aunque inicialmente la hipótesis sobre estas partículas proteicas fue motivo de controversias, actualmente se han identificado al menos diez enfermedades (3,5) que son producidas por priones o por mutaciones del gen PrP; seis en animales (scrapie de los cameros y cabras, encefalopatía transmisible bovina, de los visones, del ciervo wapití y del ante) y cuatro en humanos: Kuru,

ECJ, Enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker y la Insomnina Fatal Familiar. Mientras el Kuru está confinado a las montañas de Papua Nueva Guinea, las otras tres son de distribución mundial y no tan fácilmente diferenciables entre sí en parte por el descubrimiento de que son enfermedades autosómico-dominantes causadas por mutaciones en el gen PrNP (3).

La paciente evaluada presentó el cuadro clínico ya bien determinado para la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, que se presenta como una demencia profunda y rápidamente progresiva acompañada de ataxia cerebelar, trastornos piramidales y extrapiramidales, visuales y mioclonos difusos que por lo general aparecen tardíamente en el curso de la enfermedad. Ocurre también espasticidad, emaciación y coma. La edad en los afectados está generalmente en el rango de 16 a 70 años de edad, aunque la mayoría suele tener de 40 a 70 años (1), como en el caso descrito.

Por otra parte, en los casos familiares se ha encontrado mutaciones en el codón 200 Lys (10,11). Los hallazgos apoyan la tesis de que la homocigocidad para el codón 129 aumenta la susceptibilidad a la infección esporádica (8). Se ha encontrado que 15% de los casos son familiares con transmisión autosómica dominante (12,13). El cuadro inicia a edad más temprana en estos casos. El intervalo de tiempo entre los afectados sugiere que el período de incubación es de 1 a 4 décadas (12).

Aunque no se logró realizar autopsia a la paciente, los hallazgos esperados se presentarían con la triada neuropatológica de las

enfermedades por priones: (1) degeneración neuronal espongiiforme, (2) gliosis astrocítica severa que generalmente parece fuera de proporción con el grado de pérdida neuronal, y (3) formación de placas amiloideas. La ausencia de respuesta inflamatoria es un aspecto notable del trastorno (3).

El aspecto macroscópico del cerebro de los pacientes va desde un aspecto normal hasta atrofia moderada con ensanchamiento de los ventrículos; a veces la atrofia es más pronunciada en lóbulos occipitales. En general la afectación es difusa. Las alteraciones histopatológicas características son vacuolización (status spongiosus) en corteza, putamen, núcleo caudado, tálamo y capa molecular del cerebelo, gliosis de materia gris y pérdida neuronal.

En algunos casos aparecen placas amiloideas, especialmente en el cerebelo. Estas se encuentran también en el síndrome de Gerstmann-Straussler, que es una forma familiar de la enfermedad con mutación a nivel del codón 102, y se componen de agregados paracrystalinos de priones infectantes (14).

El diagnóstico se basa en la historia, signos clínicos, electroencefalograma, técnicas de neuroimagen, biopsia, autopsia y transmisión de la enfermedad a animales. Los primeros cuatro fueron los que tuvimos disponibles para nuestro diagnóstico.

Se espera que en el futuro pueda hacerse detección inmunológica de proteínas amiloideas anormales en el tejido encefálico y LCR que podrían corroborar el diagnóstico, pero aún no se han desarrollado estas técnicas. El

diagnóstico postmortem puede hacerse utilizando antiseros para PrP (3).

La tomografía computarizada puede mostrar varios grados de atrofia cerebral o no mostrar anomalías. Como pudimos observar, es característico que la sangre y los estudios de laboratorio corrientes de LCR aporten datos normales y no hay fiebre (1).

El valor diagnóstico del encefalograma es alto en aquellos trastornos rápidamente progresivos de los hemisferios cerebrales. En el caso de CJD, pueden aparecer ondas lentas focales por un corto período de tiempo antes de generalizarse y que aparezcan los complejos periódicos de ondas agudas de 1 a 2 Hz con ritmo de fondo con tendencia a aplanarse ("burst suppression"), que también cursan de focales a generalizados con el tiempo, usualmente asociados a contracciones mioclónicas. En casos avanzados ocurre disminución de la amplitud de toda la actividad, que puede volverse casi plana con desintegración del ritmo alfa (2).

La paciente en referencia presentó un cuadro rápidamente progresivo característico, aunque la mayoría de sus estudios iniciales se reportaron normales, el primer electroencefalograma que mostraba lentificación difusa y el segundo manifestó las ondas que aparecen en el estadio inicial o intermedio de la enfermedad, y que son el patrón característico de ECJ. Debe mencionarse que este patrón se presenta en muchos, pero no en todos los pacientes, y que el encefalograma cambia en el curso de la enfermedad.

En cuanto al tratamiento, no hay ninguno específico. Los agentes

antivirales no han mostrado efectividad. El manejo médico consiste en control general del paciente, de los contactos y del ambiente inmediato. Debe evitarse la exposición a líquidos corporales, a tejidos de pacientes infectados y a instrumentos quirúrgicos contaminados. La desinfección es segura con esterilización en autoclave por vapor (2 horas a 121 grados centígrados o más). El hipoclorito de sodio al 5% (cloro casero) y el hidróxido de sodio 1N a 2N son eficaces también (5). Trabajadores expuestos a materiales infectados deben lavarse generosamente con jabón ordinario y la realización de biopsia o autopsia requieren precauciones especiales.

La enfermedad es invariablemente fatal, sobreviniendo la muerte en 3 a 12 meses, con una media de 7. Un cierto número de pacientes ha reportado sobrevida de 2 a 10 años, pero estos casos deben aceptarse con reserva, pues en algunos casos la enfermedad se sobreimpone a Alzheimer, Parkinson u otra enfermedad crónica, que son también diagnósticos diferenciales.

Otros diagnósticos diferenciales incluyen estadios iniciales de intoxicación por litio, encefalopatías metabólicas, meningitis carcinomatosa, enfermedad de Schilder, encefalitis límbica y cerebelar en

pacientes con tumores ocultos y la demencia por SIDA.

La panencefalitis esclerosante subaguda es clínicamente similar que es causada por el virus del sarampión y tiene un patrón electroencefalográfico diferente, siendo esta una enfermedad de niños o adultos jóvenes con elevación de la IgG en LCR (1).

Dado que las personas en riesgo de formas heredadas por priones pueden ser identificadas décadas antes de que presenten una disfunción neurológica, el desarrollo de una terapia efectiva es imperativa, la reducción del nivel de mRNA PrP con oligonucleótidos podría ser una maniobra terapéutica que retrase el inicio del cuadro (3).

El presente caso hace pensar en las dimensiones insospechadas de las enfermedades por priones, las cuales pueden ser tanto genéticas como infecciosas. Probablemente los principios aprendidos acerca de los priones sean aplicables para elucidar las causas de enfermedades neurodegenerativas más comunes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Adams R, Víctor M. *Principles of Neurology*, 5ed. New York: McGraw Hill, 1994:56-60.
2. Fisch B. *Spehlmann's EEG Primer*. 2 ed. Elsevier Science Publishers, 1991:277, 316,428.
3. Prusiner S. Genetic and infectious prion diseases. *ArchNeurol* 1993;50:1129-53.

4. Kahana E, Zilber N, Abraham M. Do Creutzfeldt-Jakob disease patients of Jewish Libyan origin have unique clinical features? *Neurology* 1991;41:1390-2.
5. Benenson A. El control de las enfermedades transmisibles en el hombre: Informe Oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública. 15 ed., Washington, D.C.:OPS, 1992:118-21.
6. Rosenberg R. An introduction to the molecular genetics of neurological diseases (Editorial). *Arch Neurol* 1993;50:1123-27.
7. Gibbs D, Gajdusek D, Asher D, et al. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* 1968;161:388-9.
8. Brown P, Cervenáková L, Goldfarb L, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: an example of the interplay between ancient genes and modern medicine". *Neurology* 1994;44(2) :291-3.
9. Bockman J, Kingsbury D, Mckinley M, et al. Creutzfeldt-Jacob disease prion proteins in human brains. *NewEngJMed* 1985;312:73-78.
10. Chapman J, Arlazoroff A, Goldfarb L. et al. Fatal insomnia in a case of familial Creutzfeldt-Jakob disease with the codon 200Lys mutation. *Neurology* 1996;46(3):758-61
11. Inoue Inoue I, Kitamoto T, Doh-ura K, et al Japanese family with Creutzfeldt disease with codon 200 point mutation of the prion protein gene. *Neurology* 1994; 44(2):299-301.
12. Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Bemoulli C, Asher DM. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol* 1979;5:137-49.
13. Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr. The familial occurrence of Creutzfeldt-Jakob disease and Alzheimer's disease. ***Brain* 1981;104:535-9.**
14. Schochet S, Nelson J. *Atlas of clinical neuropathology*. Connecticut:Appleton &Lange, 1989:292-4.