

## Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y otras enfermedades por priones (Revisión)

### *Creutzfeldt-Jacob Illness and Other Prion Diseases (Review)*

**Colina B., José L.<sup>1</sup> y Blanchard, Gabriela<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Hospital Universitario de Maracaibo, Servicio de Medicina Interna.

<sup>2</sup>Hospital Universitario de Maracaibo, Servicio de Pediatría

#### **Introducción**

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una encefalopatía humana sub-aguda y progresiva asociada con una degeneración espongiiforme del sistema nervioso central (SNC). La ECJ pertenece al grupo de encefalopatías espongiiformes transmisibles con un metabolismo aberrante de las proteínas priones (PrP). Su mecanismo fisiopatológico exacto todavía no se conoce claramente, pero se piensa que esta neurodegeneración está relacionada con la acumulación de proteínas prionicas alteradas (5, 13, 14, 24, 37). La proteína de priones identificada originalmente en roedores infectados con Scrapie, esta codificada por un gen cromosómico de copia única, este gen se encuentra altamente conservado y se ha identificado en más de 13 especies de mamíferos. Generalmente esta compuesto por dos exones no traducidos en 5 separados por un intron de 2 Kb. La incertidumbre reinante sobre la PrP y su maleabilidad confor-

macional dicto la búsqueda de genes vinculados y elementos reguladores que pudieran desempeñar un papel activo, pero hasta la fecha no ha sido posible identificar ningún gen relacionado (carabinas moleculares, etc.), pero si se han observado algunas características no esperadas dentro de los genes salvajes de PrP. Pero la incógnita durante muchos años fue, y continua siendo, la naturaleza precisa del agente responsable de estas enfermedades. La detección de fibrillas anormales en cerebros infectados de Scrapie por Merz et al, en 1981 la consideraron como la primera evidencia morfológica del agente infeccioso, pero, surgía un nuevo hito en la historia de estas enfermedades, otra intuición genial iba a llevar a un nuevo concepto absolutamente novedoso que prescindía de los postulados de KOCH. Prusiner propuso que el corazón del origen de estas enfermedades estaba una fracción proteica e introdujo el termino Prion para enfatizar su naturaleza tanto proteica como infecciosa.

La primera descripción de ECJ fue formulada por Jakob, en 1921, quien nombra a esta condición "Pseudoesclerosis espástica" (3). Este síndrome clínico era similar al descrito por Creutzfeldt anteriormente, el que no fue confirmado patológicamente (16), y en 1922, Spielmeyer introdujo el término de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

### Análisis de las enfermedades por priones

Se han descrito cuatro trastornos por priones humanos: 1. La ECJ 2. El Kuru 3. La enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) y 4. El insomnio familiar fatal (IFF) Tabla 1. Existen también varios trastornos por priones animales tales como la encefalopatía espongiforme bovina (EEB), el Scrapie, los trastornos por fatiga crónica, la encefalopatía transmisible del visón entre otras (1), Tabla 2.

El Insomnio familiar fatal (IFF) fue descrito por Lugaresi et al en 1986 (20, 21). Se

trata de una enfermedad hereditaria, de evolución muy rápida, caracterizada por la presencia de un insomnio progresivo y rebelde al tratamiento, que se acompaña de manifestaciones autónomas y somatomotoras (31). Se ha encontrado una degeneración casi selectiva de los núcleos talámicos ventral anterior y dorsomedial, junto a la presencia de depósito de proteína prionica anómala en el cerebro. Hasta hace poco tiempo se habían identificado 6 casos en Italia (3 familias, un caso con historia familiar negativa); 10 casos en Francia (3 familias); 9 casos muy interesantes en Alemania (8 familias, con historia familiar sugerente solo en 4 casos); 5 casos en Austria (una familia); 2 casos en Gran Bretaña (inicialmente diagnosticados como ECJ y con historia familiar poco detallada); 1 caso en Japón (con historia familiar negativa); 4 casos en Australia (2 familias), uno de ellos constituye el paciente más joven conocido con esta enfermedad, 20 años y su debut no incluyó aparentemente el insomnio; y al menos tres familias más en Estados Unidos, con

**Tabla 1.** Clasificación de las enfermedades por priones en humanos.

Esporádicas	Adquiridas	Familiares
Enfermedades de Creutzfeldt Jacob	Kuru	Enfermedad de Creutzfeldt Jakob Familiar
Clásica	Enfermedades de Creutzfeldt Jacob iatrogénica	Síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker
Variante de Heidenhain	– Hormona de crecimiento	Insomnio familiar fatal
Variante de Brownell-Oppenheimer	– Gonatrofina	Enfermedades por priones atípicas
Panecefalopática	– Trasplante de cornea	
	– Electrodo (EEG) de implatación directa	
	– Implantes de duramadre	
	– ¿Neurocirugía?	
	Nueva variante británica (¿Encefalopatía espongiforme bovina?)	

**Tabla 2.** Encefalopatía espongiformes transmisibles de animales.

Nombre de la Enfermedad	Huesped natural	Prion	Abreviatura de la PrP patogénica	Abreviatura alternativa de la PrP
Scarpie	Oveja y cabra	Scarpie	ShePrP	ShePrP
Encefalopatía transmisible del visón	Visón	Prion Tme	MkPrP	MDePrP
Enfermedad del desgaste crónico (CWD)	Ciervo, mula y alce	Prion CWD	MdePrP	MDePrP
Encefalopatía espongiforme bovina (BSE)	Vaca	Prion BSE	BovPrP	BovPrPB
Encefalopatía espongiforme felina (FSE)	Gato	Prion FSE	FePrP	FePrP
Encefalopatía de ungulados exóticos (EUE)	Antilope (nyala y gran kudu)	Prion EUE	NyaPrP	NyaPrP

6 casos documentados como mínimos. Aunque la mayoría de los casos de IFF son hereditarios (patrón autosómico dominante), algunos parecen presentarse de forma esporádica (19, 32). La edad media de inicio de la enfermedad es de 49 años (20 a 70 años), la enfermedad progresa irremediablemente hasta la muerte del paciente, con una media de 15 meses desde el inicio del proceso (7 a 37 meses). El síntoma más frecuente de inicio es el insomnio progresivo, que empeora hasta llegar a una situación de pérdida casi absoluta del sueño, los trastornos neurovegetativos son también precoces, pueden aparecer hipertermia, hipersudoración, miosis, impotencia sexual, elevación de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial, alteraciones urinarias y estreñimiento. La actividad de base electroencefalográfica se caracteriza inicialmente por ritmos alfa lentos que, progresivamente, se van extendiendo a las regiones cerebrales anteriores. Posteriormente la actividad cerebral se hace más lenta y difusa así como menos reactiva a estímulos. En algunos pacientes, en fase terminal, se han podido observar descargas periódicas o pseudoperiódicas a 1-2 Hz, sincronizadas con las mioclonias. Las

pruebas de neuroimágenes (TAC y RMN) son normales. Los hallazgos genéticos y anatómopatológicos de esta enfermedad sugieren que las demencias agrupadas hasta ahora bajo el término de demencias talámicas podrían ser en realidad casos de insomnio familiar fatal u otras variantes clínicas relacionadas con las enfermedades por priones (22).

La transmisión entre especies ha sido demostrada en varias enfermedades por priones humanos y animales, aunque las características de estas enfermedades pueden cambiar con el paso de una especie a otra (11, 13). La ECJ es un trastorno poco frecuente con una incidencia anual aproximadamente de 1:1.000.000. La mayoría de los casos son esporádicos, aunque en un 10-15% son mutaciones autonómicas hereditarias (5, 24). Las formas de transmisión no están claras todavía y no hay evidencia real de una transmisión directa de caso a caso o conyugal (12). La transmisibilidad de los trastornos humanos por priones fue experimentalmente (4). La relación entre la ruta oral y la encefalopatía espongiforme está claramente demostrada en la enfermedad del Kuru (10, 11, 13). Se trata de un trastorno neurodegenerativo fatal cau-

sado por priones y el cual es endémico en algunas áreas de Papua, en Nueva Guinea (18). Al Kuru se le asocia con el canibalismo ritual practicado entre individuos de la etnia Farao de estas islas (11, 18). Es importante destacar que se han descrito episodios aislados de gente que, tras haber consumido cerebros animales, desarrollaron la ECJ (35). Existe una variante de la ECJ descrita después de un brote de EEB en Inglaterra en el año de 1985-86 y alcanzo su punto mas alto en 1992 (29). El plazo de la incubación de la nueva presentación es de 5 a 10 años, el cual es similar al de ECJ iatrogénica (36).

Con respecto a la presentación clínica de la ECJ no hay diferencia significativa entre la familiar, esporádica o iatrogénica (25, 36). No obstante, cuando se compara con la ECJ esporádica, los casos familiares muestran un curso mas prolongado del síndrome demencial (2, 6, 9). La presentación clínica típica incluye una demencia rápidamente progresiva, mioclonias y ataxia cerebelosa. Sin embargo, la presentación de los síntomas puede variar de esta enfermedad. La mayoría de los pacientes con la ECJ (aprox. el 60% de los casos) presentan la sintomatología clínica clásica (demencia, mioclonias y hallazgos anormales en el EEG). El EEG es un elemento diagnostico de gran importancia en la ECJ, aunque sus cambios evolutivos, vinculados a cada una de las diferentes fases clínicas de la enfermedad, obligan a considerar otros patrones de EEG básicos que pudieran presentarse, además conviene resaltar aspectos como la practica de registro en serie, el prestar atención a cambios poligráficos relacionados con las variaciones del grado de conciencia y la minuciosidad en las activaciones a efectuar. Los estudios polisomnograficos, sobre todo aquellos efectuados de forma precoz ante una sospecha clínica, pueden resultar de gran ayuda (17).

Existe una fase premorbida que ha sido descrita en más de un tercio de los pacientes con la ECJ y que se caracteriza por fatiga, malestar, trastornos del sueño y alimentarios. En la ECJ, los pacientes se deterioran progresivamente semana a semana. La duración media de los trastornos dura entre 5 a 7 meses aprox. En un paciente con un cuadro de demencia rápidamente progresivo, la presentación de la proteína 14-3-3 en el LCR confirma el diagnostico (7, 8, 14, 15). Las neuroimagenes son fundamentalmente útil para excluir otras posibles causas de deterioro neurológico subagudo, pero en general son inespecíficos (7, 29, 30, 34), a pesar que desde hace varios años se intenta introducir a la resonancia magnética nuclear como un marcador diagnostico no invasivo (27, 28, 35). Las características neuropatologicas de los trastornos por priones son 1. Degeneración espongiiforme de las neuronas 2. Grave gliosis astrocitica que no guarda relación con la severidad de la perdida neuronal 3. Formación de placas amiloides y 4. Falta de procesos inflamatorios (2).

### Casos Venezolanos

En Venezuela existen varios casos de ECJ (4, 6, 26, 36), los últimos dos casos se presentaron en una mujer de 48 años y un hombre de 60 años, representando el cuarto y quinto caso descrito en la literatura medica (36), siendo ambos de nacionalidad Italiana, en el caso de sexo femenino se conoce según describen los autores, que el inicio de la clínica comenzó en su país de origen y en el caso masculino se desconoce el inicio de la clínica.

### Conclusiones

Hecho que es muy importante la presentación de casos Venezolanos por el escaso numero de autopsias que se realizan en Vene-

zuela, a pesar de la presencia de este grupo de enfermedades que para otros países como el Británico representa un problema grave de salud pública, un hecho muy importante de detalle es que debido al tiempo prolongado de incubación que posee esta enfermedad, es posible que aparezcan más casos o que sean sub-diagnosticados por el bajo número de autopsias que realizan en Venezuela y que nunca justificaría una continua alerta sanitaria como esta planteado en otros países de la Unión Europea. Además hay que destacar la variante esporádica la cual ocupa gran tiempo de los investigadores para poder realizar un diagnóstico oportuno (36,38) y que en algunos casos ha arrojado buenos resultados como lo es la detección en el neuroepitelio nasal de la proteína de priones (39).

### Referencias Bibliográficas

- (1) A. Brun, J. Castilla, JM Torres. *Encefalopatías espongiiformes transmisibles en animales*. Rev Neurol 31(2); 133-137.
- (2) Brown P., Cathala F, Castaigne P: *Creutzfeldt-Jakob disease: a clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases*. Ann Neurol 1986; 20:597-602.
- (3) Brown P, Cervenakova L, McShane L, Goldfarb LGG, Bishop K, Bastian F, et al. *C-J disease in a husband and wife*. Neurology 1998;50:684-8.
- (4) Brown P, Gibbs Cj Jr, Rodgers-Johnson P, Asher DM, Sulima MP, Bacote A, et al. *Human spongiform encephalopathy. The NIH series of 300 cases of experimentally transmitted disease*. Ann Neurol 1994;35:513-29
- (5) Brown P, Cathala F, Raubertas RF, Gajdusek DC, Castaigne P. *The epidemiology of C-J disease: conclusion of the 15 year investigation in France and review of the world literature*. Neurology 1987;37:895-904.
- (6) Creutzfeldt H.G.: *Ubre eine eigenartige Erkrankung des Zentralnervensystems, Arbeiten ubre die Grosshirnrinde*: (Eds. Nissl, F. And Alzheimer), Suppl. Vol 6:1-48, 1921.
- (7) De Silva R.: Human spongiform encephalopathy. Clinical presentation and diagnostic test. In Baker HF, Ridley RM, eds Prion diseases Totowa: Humana Press; 1996: 15-33.
- (8) Douglas J. Lanska *Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: Effect of clinical criteria on incidence estimates Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease*. Neurology 56:10.
- (9) Faoro A., Filomena M., Perna E., Borges J.: *Importancia del E.E.G. en el diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob: a propósito de dos casos*. Rev Ven Neurol Neurocir 1987;1:17-20,.
- (10) Gajdusek DC. *Unconventional viruses and the origin of Kuru*. Science 1977;197:943-60.
- (11) 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.
- (12) Gargani G.: *Transmissible spongiform encephalopathies. History, epidemiology, etiological, hypotheses*. Minerva Med 2002;93(1):59-73.
- (13) Horwich Al, Weissman JS, *Deadly conformations: protein misfiling in prion disease*, Cell 1997;89,499-510.
- (14) Hsich G., Kenney K., Gibbs C. J., Lee K. H., Harrington M. G. *The 14-3-3 Brain Protein in Cerebrospinal Fluid as a Marker for Transmissible Spongiform Encephalopathies*, N Engl J Med 1996; 335:924-930.
- (15) I. Zerr, M. Pocchiari, S. Collins, J. P. Brandel, J. de Pedro Cuesta, R. S. G. Knight, H. Bernheimer, N. Delasnerie-Lauprêtre, N. Cuadrado Corrales, A. Ladogana, M. Bodeimer, A. Fletcher, T. Awan, A. Ruiz Bremón, H. Budka, J. L. Laplanche, R. G. Will, S. Poser. *Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease*. Neurology 2000;55:6.
- (16) Jacob A.: *Ubre eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswerten anatomischen Befunden mit disseminierten degenerationsherden*. Zeitschrift fur die gesamte. Neurologie und Psychiatrie 1923;64: 147-228.

- (17) J.J. Ortega-Albas, A.L. Serrano-Garcia. *Neurofisiología en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob*. Rev Neurol 2003;36(4):376-380.
- (18) Klatzo I, Gajdusek DC, Zigas V. *Pathology of Kuru*. Lab Invest 1959;8:799-847.
- (19) Kretzschmart H, Giese A, Zerr I, Windl O, Schulz-Schaeffer W, Skworc K, et al. *The German FFI Cases*, Brain Pathol 1998;8:559-61.
- (20) Lugaresi E, Medori R, Montagna P, Baruzzi A, Cortelli P, Lugaresi A, et al. *Fatal Familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei*. N Engl J Med 1986; 315:997-1003.
- (21) Lugaresi E, Medori R, Montagna P, Baruzzi A, Cortelli P, Tinuper P, Zucconi M, et al. *Familial insomnia with a malignant course: a new thalamic disease*. Rev Neurol 1986;142:791-2
- (22) M.A. Mereno-Ramirez, M. Escudero Torella. *El sueño en la enfermedades Prionicas*. Rev Neurol 31(2):2000; 147-151.
- (23) Man-Sun Sy, Pierluigi Gambetti, Boon-Seng Wong. *Human prion diseases*. Medical Clinics of North America. 2002: 56:3.
- (24) Master CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ, Bemoulli C, Asher DM. *C-J disease.: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering*. Ann Neurol 1979;5:177-88.
- (25) Medori R., Tritschler H. J., LeBlanc A., Villare F., Manetto V., Chen H. Y., Xue R., Leal S., Montagna P., Cortelli P., et al. *Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene*, N Engl J Med 1992; 326:444-449,
- (26) Mendez-Martinez O; Luzardo-Small G; Molina-Viloria O; Cardozo-Duran J. *Creutzfeldt-Jakob disease. Report of 2 cases*. Invest Clin 1995; 36(1):23-30.
- (27) Mendez OE; Shang J; Jungreis CA; Kaufner DI. *Diffusion-weighted MRI in Creutzfeldt-Jakob disease: a better diagnostic marker than CSF protein 14-3-3?*. J Neuroimaging 2003;13(2):147-51.
- (28) Mitrova E, Mayer V *Inherited Susceptibility, ovine brain consumption and C-J disease*. J Neurol 1981; 226:216-20.
- (29) Mittal, S., Farmer, P., Kalina, P., Kingsley, P. B., Halperin, *Correlation of Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging With Neuropathology in Creutzfeldt-Jakob Disease*, J. Arch Neurol 2002;59: 128-134.
- (30) Mittal S, Farmer P, Kalina P, Kingsley PB, Halperin: *Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging with neuropathology in Creutzfeldt-Jakob disease*. J. Arch Neurol 2002; 59(1):128-34.
- (31) Montagna P. Cortelli P, Gambetti P, Lugaresi E. *Fatal familial insomnia: sep neuroendocrine and vegetative alterations*. Adv Neuroimmunol 1995;5:13-21.
- (32) Pocchiari M, Ladogana A, Petraroli L, Cardone F, D'Alessandro M, *Recent Italian FFI Cases*. Brain Pathol 1998;8:564-6.
- (33) S. Collins, A. Boyd, Dip. Gen. Coun.; J. S. Lee, V. Lewis, A. Fletcher, C. A. McLean, M. Law, J. Kaldor, M. J. Smith, C. L. Masters, *Creutzfeldt – Jakob disease in Australia 1970–1999*. Neurology. 59; 9-12.
- (34) Schroter, A., Zerr, I., Henkel, K., Tschampa, H. J., Finkenstaedt, M., Poser, S. *Magnetic Resonance Imaging in the Clinical Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease*, Arch Neurol 2000;57: 1751-1757
- (35) Tyler K, *Creutzfeldt–Jakob Disease* N Engl J Med 2003; 348:681-682.
- (36) Valleron AJ, Boelle PY, Will R, Cesbron JY: *Estimation of epidemic size and incubation time based on age characteristics of vCJD in the United Kingdom*. Science 2001 Nov; 23:1726-8.
- (37) Wisniewski T., Frangione B. *Prion Biology and Diseases*. N Engl J Med 2000; 30: 342:983.
- (38) Will RC, Ironside JW, Zeidler M, Cousenss, Estibeiro K, Alperovitch A, et al. *A new variant of Creutzfeldt–Jakob disease in the UK*. Lancet 1996 347:921-5.
- (39) Zanusso G., Ferrari S., Cardone F., Zampieri P., Gelati M., Fiorini M., Farinazzo A., Gardiman M., Cavallaro T., Bentivoglio M., Righetti P. G., Pocchiari M., Rizzuto N., Monaco S. *Detection of Pathologic Prion Protein in the Olfactory Epithelium in Sporadic Creutzfeldt–Jakob Disease* N Engl J Med 2003; 348:711-719.