

# Un caso de Creutzfeldt-Jakob en el noreste de México y revisión de conceptos actuales sobre enfermedad por priones

Ana Laura Calderón-Garcidueñas,\* José Alberto Sagastegui-Rodríguez,\*\* Claudia Canales-Ibarra,\* Rodolfo Farías-García\*\*\*

Recepción: 11 de junio de 2001; aceptación: 7 de agosto de 2001

## Resumen

*Se presenta el caso de un hombre de 50 años originario y residente de Saltillo, Coahuila, México, con síndrome demencial y mioclonías de 15 meses de evolución, que había sido incorrectamente diagnosticado en diferentes instituciones. El electroencefalograma mostró descargas lateralizadas al hemisferio derecho con formación de espigas, poliespigas y ondas agudas con patrón periódico. La biopsia cerebral evidenció encefalopatía espon-giforme, con despoblación neuronal y astrocitosis reactiva. Se revisan los conceptos actuales sobre enfermedad por priones.*

## Summary

*The case reported here is that of a 50-year-old man from Saltillo, Coahuila, Mexico, who during the previous 15 months developed a demential syndrome and myoclonia. The brain biopsy led to establish a diagnosis of spongiform encephalopathy. The EEG showed periodic sharp wave complexes over the right hemisphere. A review on about prion diseases is included.*

**Palabras clave:** *Creutzfeldt-Jakob, priones, México*

**Key words:** *Creutzfeldt-Jakob, prions, Mexico*

## Introducción

El término encefalopatía espongiiforme (EE) se utiliza para describir los hallazgos histológicos de una serie de enfermedades transmisibles del sistema nervioso central, producidas por priones. Estas enfermedades son fatales y presentan periodos de incubación prolongados. Las EEs se clasifican en humanas y animales.<sup>1</sup> Las primeras se dividen en hereditarias y no hereditarias. Las hereditarias se

deben a mutaciones en el gen de la proteína del prion (PrP) localizado en el cromosoma 20 e incluyen la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) hereditaria, la enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker (EGSS) y el insomnio fatal familiar. Las no hereditarias son la ECJ (esporádica, iatrogénica y variante) y el Kuru. Las EEs de animales<sup>1</sup> incluyen la enfermedad desgastante del venado, la encefalopatía del mink, el scrapie y la encefalopatía espongiiforme bovina (EEB) o enfermedad de las vacas locas.

\*Departamento de Anatomía Patológica.

\*\*Departamento Neurología, Hospital de Especialidades Centro Médico del Noreste, IMSS, Monterrey Servicio de Neurología, Hospital Regional 33, IMSS, Monterrey. N.L.

Correspondencia y sobretiros: Dra. Ana Laura Calderón Garcidueñas, Departamento de Anatomía Patológica, Hospital de Especialidades 25, Av. Lincoln y Gonzalitos, Monterrey, Nuevo León, Email:acalder@mail.giga.com Fax. 01-8-371-23-44.

El objetivo de este trabajo es presentar un caso de ECJ esporádico y revisar la literatura sobre la enfermedad.

### Caso clínico

Hombre de 50 años, originario y residente de Saltillo, Coahuila, contador público, casado, que fue remitido al Hospital de Especialidades 25 por incapacidad para deambular e incontinencia anal y vesical.

El interrogatorio indirecto reveló historia de 15 meses de evolución con dificultad progresiva para expresarse hasta llegar al mutismo; 10 meses con movimientos anormales de la mano y pie izquierdos, cuatro meses con dificultad para caminar, con caídas frecuentes hasta llegar a la total incapacidad para la marcha; impotencia sexual, pérdida del control de esfínteres y disminución ponderal de 15 kg. El paciente había sido manejado en forma privada con haloperidol y clonazepam a dosis no especificadas.

A su ingreso, el examen clínico mostró paciente con apertura palpebral espontánea, postrado, incapaz de incorporarse o sentarse por sí solo. La cabeza mantenía postura forzada con giro hacia la derecha. Portaba catéter vesical. Habla espontánea escasa; era incapaz de recordar fecha y lugar de nacimiento, pudo repetir una de tres palabras recientemente expresadas, no pudo contar de manera regresiva del cinco al uno o deletrear una palabra en sentido inverso, no recordó tres palabras después de cinco minutos de haberlas repetido, ignoraba la fecha incluyendo día, mes, día de la semana, año y estación, así como el sitio, ciudad, estado y país donde se encontraba. Fue capaz de nombrar tres de cinco partes del cuerpo e incapaz de establecer similitudes entre categorías de palabras. Repitió dos palabras de una oración de cinco. Obedecía una orden sencilla posterior a insistirle, no pudo escribir letras, números o dibujar y fue incapaz de seguir una instrucción de tres actos. No se detectaron parafasias. El examen del olfato fue normal. No fue posible examinar la agudeza ni los campos visuales. Los reflejos pupilares y el fondo de ambos ojos se encontraron normales. El paciente presentaba incapacidad para la supravversión ocular. El resto de los movimientos oculares incluyendo la conver-

gencia fueron normales. El reflejo vestibulo-ocular estaba preservado. El examen de los nervios craneales del V al XII no demostró anomalías. Tenía tortícolis derecha y se demostró rigidez paratónica en las cuatro extremidades. Ambos brazos mostraron temblor de reposo y durante el movimiento voluntario. Se demostró hipermetría bilateral. La fuerza era simétrica en las cuatro extremidades. El paciente fue capaz de vencer la gravedad y la resistencia impuesta al movimiento por el examinador. Los reflejos de estiramiento muscular fueron simétricos y normales. Los reflejos cutáneos del abdomen estuvieron presentes y normales. La respuesta plantar fue flexora. El reflejo glabellar era hiperactivo, existía reflejo de succión y palmomentoniano bilateral. No fue posible examinar la marcha; la sensibilidad termoalgésica fue normal. Al examinar la propiocepción se obtuvieron respuestas inconsistentes. El paciente fue admitido para su estudio y diagnóstico. Dos días después de ser admitido ocurrieron movimientos mioclónicos generalizados, con predominio en cara y miembros inferiores y podía permanecer despierto hasta 20 horas de manera continua. Le fueron retiradas la levodopa/carbidopa que se habían administrado desde su ingreso. Se restableció el tratamiento con clonazepam (2 mg/día) y se agregó valproato de magnesio (1200 mg/día).

Estudios de laboratorio y gabinete: El EEG mostró descargas lateralizadas al hemisferio derecho consistentes con espigas, poliespigas y ondas agudas con patrón periódico. Química sanguínea: Urea 26 mg/dL, glucosa 89 mg/dL, creatinina 1 mg/dL; electrolitos séricos: sodio 145 mmol/L, potasio 3.5 mmol/L, fósforo 3.1 mg/dL; perfil de lípidos: triglicéridos 99 mg/dL, colesterol 152 mg/dL, HDL (lipoproteínas de alta densidad) 29 mg/dL, proteínas de baja densidad (LDL) 193 mg/dL (65-171), VLDL 20 mg/dL (9-33); enzimas hepáticas: ALT 8 U/L, AST 14 U/L. Biometría hemática: leucocitos (WBC) 15.1 K/ $\mu$ L (4.1-10.9), linfocitos 12.9%, granulocitos 80.4%, eritrocitos (RBC) 5.15 M/ $\mu$ L, Hb 17.4 g/dL, Hto. 45.9%, MCV 89.2 fl (80-97), MCHC 37.9 g/dL (31-36), plaquetas 256,000. Examen general de orina: pH 5, trazas de albúmina, hemoglobina +++, eritrocitos ++, sedimento con abundantes levaduras. VIH negativo. Grupo sanguíneo "O" negativo. Tiempos de coagulación: TP 14.2 seg (testigo 13 seg) con 84.7%. Urocultivo: examen en fresco con 1 leucocito por 2 campos,

cuenta de Kass 200 000 colonias/mL. Urocultivo positivo para *Enterococcus f.*; VSG 48 mm/h, proteína C reactiva +++, VDRL negativo, células LE y factor reumatoide negativos. LCR de envío referido como normal.

La tomografía axial computarizada de cerebro mostró atrofia difusa cortical (Figura 1).



Figura 1. Tomografía computada simple de cerebro que muestra atrofia generalizada. Se aprecian las cisternas Sylvianas amplias y la línea interhemisférica con surcos pronunciados.

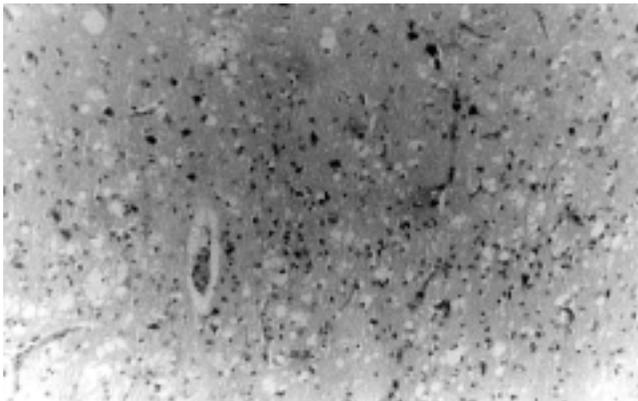


Figura 2. Corteza cerebral frontal que muestra cambio esponjiforme caracterizado por la presencia de numerosas vacuolas, en ocasiones confluentes (hematoxilina & eosina, 400X).

Se realizó biopsia de lóbulo frontal derecho. El corte histológico teñido con hematoxilina y eosina mostró degeneración esponjiforme cortical con vacuulación fina de la sustancia gris, especialmente en las capas profundas corticales. En algunas zonas las vacuolas coalescían y formaban microquistes. Se observó depleción neuronal moderada y astrocitosis reactiva (Figura 2). El estudio de ultraestructura mostró neuronas con cambios degenerativos nucleares y citoplasma con grandes espacios tabicados en el citoplasma (Figura 3). El diagnóstico de egreso fue de ECJ. El paciente se remitió a su hospital de adscripción para manejo subsecuente.

## Discusión

La ECJ es una patología poco frecuente, pero aún así, constituye la encefalopatía esponjiforme transmisible más común en humanos. En Estados Unidos se han reportado 4751 muertes por esta causa en el período de 1979 a 1998. Las cifras anuales de mortalidad se han incrementado en ese país, de 766 casos en el lapso de 1979-1982 a 1108 de 1995 a 1998.<sup>2</sup>

La ECJ es un modelo que combina el aspecto hereditario con el ambiental. Un 15% de los casos son familiares, con cifras que oscilan desde un 6% en Inglaterra, Escocia y Japón<sup>3</sup> hasta 45% en Chile.<sup>4</sup>

El término prion se introdujo para describir una partícula proteínica infecciosa.

Los protocolos de purificación del agente mostraron una molécula proteica denominada PrP<sup>27-30</sup>, pero sorprendentemente no detectaron ácidos nucleicos, lo cual sugirió que la proteína misma podía ser infecciosa. La PrP<sup>27-30</sup> proviene de una sialoglicoproteína de la superficie neuronal que es codificada por un gen localizado en el brazo corto del cromosoma 20 y que se denominó gen PrP.<sup>1</sup> La hipótesis que se maneja es que la ECJ y las otras enfermedades producidas por priones son iniciadas y propagadas por la conversión de la proteína de prion normal codificada por el huésped (PrP<sup>c</sup>) en una isoforma de conformación anormal (PrP<sup>sc</sup>).<sup>5</sup> La PrP<sup>sc</sup> aislada de los cerebros con scrapie y ECJ es diferente de la isoforma celular normal PrP<sup>c</sup>: la PrP<sup>c</sup> es digerida por proteinasa K mientras que la PrP<sup>sc</sup> se convierte en la PrP<sup>27-30</sup>.<sup>6</sup> Las formas heredadas se

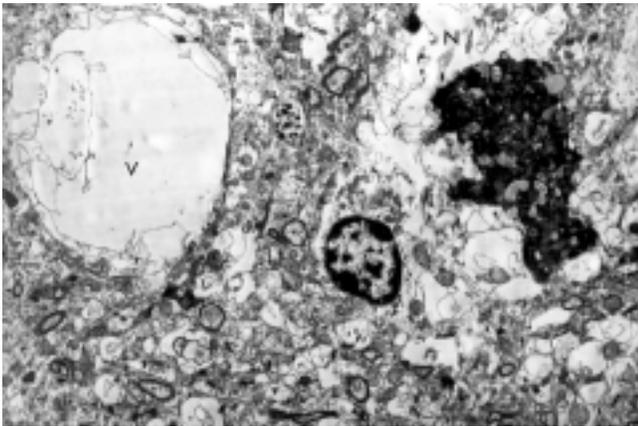


Figura 3. Se observa neurona con degeneración nuclear y vacuolas citoplásmicas (N). Adyacente a ésta se identifica una gran vacuola tabicada, unida a membrana (V), (acetato de uranilo y citrato de plomo, 2000 X).

deben a mutaciones en el gen PrP, mientras que para las formas no familiares inicialmente existían dos hipótesis. La hipótesis de *únicamente la proteína*, que es la que ahora se acepta, propone que estas enfermedades son consecuencia de la alteración espontánea de la proteína o por contaminación con proteína anormal. La hipótesis de *la nucleoproteína o del virión*, sugería que el agente estaba compuesto de un ácido nucleico pequeño que se replicaba normalmente (no detectable por los métodos disponibles) y que la proteína anormal era provista por el huésped.<sup>6</sup> La PrP<sup>c</sup> no sólo se expresa en sistema nervioso, sino que se distribuye ampliamente en la sangre periférica con una concentración de 100 ng/mL, 95% de la cual se localiza dentro de plaquetas y compartimento plasmático, y el resto en células mononucleares.<sup>7</sup>

Existen varios criterios de ECJ, que clasifican al diagnóstico como definitivo, probable y posible. Tanto los criterios de Master como los franceses y europeos coinciden en que el diagnóstico definitivo incluye la confirmación histopatológica de encefalopatía espongiiforme; los dos últimos, alternativamente incluyen la confirmación inmunocitoquímica de la PrP<sup>sc</sup> o un estudio de Western blot positivo.<sup>5</sup>

El diagnóstico diferencial en este paciente incluyó fundamentalmente a los diferentes síndromes

parkinsonianos. La parálisis supranuclear progresiva debe ser considerada en todo paciente con inicio alrededor de los 60 años de edad que muestra declinación de las funciones mentales más parkinsonismo progresivo con alteraciones en la motilidad ocular y extensión distónica del cuello. Sin embargo, la aparición de mioclonías y el trazo electroencefalográfico orientaron para establecer la decisión de hacer biopsia del cerebro. En este caso, el contexto clínico, los hallazgos del EEG y la biopsia cerebral son criterios suficientes para el diagnóstico definitivo de ECJ. No se realizó estudio de confirmación inmunocitoquímica de la PrP<sup>sc</sup> en el tejido, ni estudio de Western blot.

Cuando se diagnostica ECJ es importante tratar de definir si pertenece a la forma familiar o a las diferentes variedades de la enfermedad no hereditaria ya que esto tiene implicaciones pronósticas y epidemiológicas. Las formas hereditarias se transmiten en forma autosómica dominante.<sup>1</sup> En nuestro paciente no existen antecedentes de esta enfermedad en la familia, sin embargo, existe la posibilidad de mutaciones frescas, que no tienen por tanto, historia familiar positiva. Los estudios genéticos moleculares han demostrado al menos 20 mutaciones asociadas con las EE heredadas y es posible que existan muchas más. Entre estas mutaciones se incluyen la inserción de 144 pares de bases (pb) en el codón 53;<sup>8</sup> sustituciones de leucina por prolina en el codón 102, de valina por alanina en codón 117, asparagina por ácido aspártico en codón 178, lisina por glutamato en codón 200 y una mutación puntual en el codón 198.<sup>1</sup> En nuestro paciente no se realizaron estudios de genética molecular, pero desde un punto de vista práctico, su patología puede considerarse esporádica.

En el caso que aquí se presenta no existen antecedentes de cirugía cerebral previa, de un trasplante de órganos, de utilización de electrodos cerebrales, de uso de hormona de crecimiento ni de ningún otro procedimiento que pudiera sugerir transmisión iatrogénica de la enfermedad.<sup>9</sup>

Es importante remarcar que el producto proteico del gen PrP es polimórfico en el residuo 129 (metionina [Met] o valina [Val]) y en el 219 (ácido glutámico o lisina). El genotipo en el codón 129 afecta las características fenotípicas de las enfermedades por priones tanto esporádicas como hereditarias. Se sabe que el homocigoto para Met-Met o Val-Val en el codón 129 tienen una mayor

predisposición genética para desarrollar la forma esporádica de EC.<sup>11</sup> Se han estudiado pacientes con ECJ esporádica con diferentes polimorfismos y se ha analizado si existen diferencias entre ellos. Los homocigotos para Met-Met suelen iniciar la enfermedad con demencia temprana, presentan el EEG típico de la enfermedad y no suelen observarse placas de amiloide en las biopsias;<sup>10</sup> los homocigotos para Val-Val tienden a presentar inicialmente ataxia, los hallazgos EEG son menos típicos y existen abundantes placas de amiloide en el cerebro. Parece ser que la homocigocidad para valina causa afectación preferencial de sustancia gris profunda mientras que la de metionina favorece el daño cortical.<sup>11</sup> Si estas afirmaciones son válidas, es posible que nuestro paciente sea homocigoto para Met-Met. De cualquier manera, los hallazgos de correlación fenotípica y genotípica están siendo analizados en mayor número de casos por diferentes investigadores.<sup>11</sup>

Otro punto importante es definir si el paciente presenta la ECJ variante, causada por el agente de la EEB. Este agente se ha propagado a los humanos por exposición a carne contaminada.<sup>12</sup> La detección de esta variante se produjo en 1996 con la identificación de pacientes ingleses y franceses jóvenes, todos homocigotos para metionina en el codón 129 del gen PrP.<sup>13</sup> Las manifestaciones clínicas de la forma variante incluyen síntomas psiquiátricos y sensoriales seguidos por demencia rápidamente progresiva.<sup>14</sup> El diagnóstico definitivo requiere estudio histopatológico para demostrar la presencia de abundantes placas floridas, visibles con hematoxilina y eosina y mejor visualizadas con las tinciones de ácido periódico de Schiff y azul alciano.

Las placas son estructuras complejas constituidas por un centro eosinófilo rodeado de fibrillas radiantes; circunscritas por una corona de neurópilo con cambios espongiiformes. Estas placas están presentes en lóbulos frontales pero son más abundantes en la corteza occipital y la cerebelosa y afectan todas las capas corticales.<sup>13</sup> Con técnicas inmunocitoquímicas es posible demostrar que las placas floridas son intensamente positivas para la PrP, además se puede evidenciar la presencia de numerosas placas pequeñas que forman acúmulos en el neurópilo así como depósito amorfo de PrP pericelular y pericapilar en la corteza cerebral y

cerebelosa. La ECJv muestra tinción positiva para la PrP en las células dendríticas foliculares, en los centros germinales de las amígdalas (la biopsia amigdalina es útil para diagnóstico) y con menor intensidad en el apéndice, bazo y ganglios linfáticos cervicales, mediastinales, para-aórticos y mesentéricos. Esta positividad en células dendríticas fuera del SNC no se observa en la ECJ hereditaria ni en la esporádica.<sup>13</sup> Las placas de amiloide que se presentan en el kuru y ocasionalmente en la ECJ esporádica se distinguen fácilmente de las placas floridas por su distribución en la corteza cerebral y cerebelo, su tamaño más pequeño, el aspecto compacto de la placa y la ausencia de la corona de cambio espongiiforme en el neurópilo que rodea a la placa.<sup>13</sup> En nuestro caso no se realizó inmunocitoquímica, pero en la biopsia cerebral en cuña no se observó ninguna placa por lo que consideramos que no corresponde a la forma variante.

Aunque el diagnóstico definitivo de ECJ requiere biopsia, existen algunos exámenes que pueden resultar de utilidad para el diagnóstico diferencial cuando se toma en cuenta el contexto clínico. Uno de ellos es la determinación de la proteína humana 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo (LCR), mediante la técnica de inmunoensayo. Esta proteína celular normal se expresa en una amplia variedad de tejidos neurales y se libera al LCR en caso de destrucción tisular cerebral, incluyendo infarto cerebral y encefalitis.

La 14-3-3 liga fosfoserina y modula interacciones entre componentes de las vías de transducción de señales. En la ECJ se encuentra elevada, con una sensibilidad de 97% y especificidad del 87%.<sup>15</sup> En un paciente con demencia rápidamente progresiva, y exclusión de las causas obvias de positividad diferentes de ECJ, esta prueba es muy útil para el diagnóstico *antemortem* de esta patología. No se realizó esta prueba en el paciente descrito.

Finalmente, dado que los priones son proteínas infecciosas<sup>16</sup> se requiere un protocolo especial de manejo tanto de las muestras biológicas como de los instrumentos empleados. Los priones resisten los métodos estándares de esterilización. El tejido de biopsia debe colocarse en formol 10% por cuatro días, seguido de ácido fórmico (AF) 98% por una hora y concluir con formol 10% por dos días. En caso de bloques de parafina cuyo tejido no llevó el

protocolo adecuado de desinfección, se requiere colocarlo en AF 98% por 24 horas antes de cortarlo. En caso de tejido para inmunohistoquímica el protocolo incluye irradiación con microondas (1000 W por 10 minutos, tres veces), seguida de inmersión en AF 98% y posteriormente digestión enzimática (1/200) con proteinasa K por una hora. El LCR debe manejarse en forma protocolaria y el personal de laboratorio clínico debe estar informado. En el caso del personal de quirófano, se debe reducir al mínimo indispensable, debe haber información previa al procedimiento y el uniforme reglamentario de quirófano debe incluir el uso de goggles. Existen varios protocolos para la desinfección de instrumentos autoclave a 120°C, a dos atmósferas de presión por una hora, seguido de inmersión en solución de hipoclorito de sodio 1% o 1.5N de HCl, o 0.1N de NaOH por una hora. Es recomendable aplicar este protocolo de manejo en casos de biopsias cerebrales por demencia, aun cuando no se contemple de primera intención el diagnóstico de ECJ.<sup>17,18</sup>

## Referencias

1. **Llantos PL.** From slow virus to prion: a review of transmissible spongiform encephalopathies. *Histopathology* 1992;20:1-11.
2. **Gibbons R, Holman R, Belay E, Schonberger L.** Creutzfeldt-Jakob disease in the United States: 1979-1998. *JAMA* 2000;284(18):2322-2323.
3. **Yamamoto T, Nagashima K, Tsabaki T, Oikawa K, Akai J.** Familial Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. Three cases in a family with white matter involvement. *J Neurol Sci* 1985;67:119-130.
4. **Gálvez S, Cartier L, Monari M, Araya G.** Familial Creutzfeldt-Jakob disease in Chile. *J Neurol Sci* 1983;59:139-147.
5. **Brandel JP, Delasnerie-Laupretre N, Laplanche JL, Hauw JJ, Alperovitch A.** Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Effect of clinical criteria on incidence estimates. *Neurology* 2000;54:1095-1099.
6. **Weissmann C.** Spongiform encephalopathies. The prion's progress. *Nature* 1991;337:1019-1022.
7. **Turner M.** Universal leukodepletion to reduce potential risk of transmission of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Br J Haematol* 2000;110(3-1):745-747.
8. **Owen F, Poulter M, Lofthouse R.** Insertion in prion protein gene in familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1989;1:51-52.
9. **Brown P, Cervenakova L, Goldfarb LG, McCombie WR, Rubenstein R, Will RG, et al.** Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: an example of the interplay between ancient genes and modern medicine. *Neurology* 1994;44: 291-293.
10. **Tranchant C, Geranton L, Guiraud-Chaumeil C, Mohr M, Warter JM.** Basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1999;52:124-1249.
11. **Hauw JJ, Sazdovitch V, Lapanche JL, Peoc'h K, Kopp N, Kemeny J, et al.** Neuropathologic variants of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and codon 129 of PrP gene. *Neurology* 2000;54:1641-1646.
12. **Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttle A, et al.** Transmissions to mice indicate that "new variant" CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997;389(2):498-501.
13. **Ironside JW, Head MW, Bell JE, McCardle L, Will RG.** Laboratory diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Histopathology* 2000;37:1-9.
14. **Silverdale M, Leach JP, Chadwick DW.** New variant Creutzfeldt-Jakob disease presenting as localization-related epilepsy. *Neurology* 2000;54:2188.
15. **Lemstra AW, van Meegen MT, Vreyling JP, Meijerink P, Jansen G, Bulk S et al.** 14-3-3 testing in diagnosing Creutzfeldt-Jakob disease: A prospective study in 112 patients. *Neurology* 2000;55(4):514-516.
16. **Prusiner S.** Shattuck Lecture-Neurodegenerative diseases and prions. *N Engl J Med* 2001;344(20):1516-1526.
17. **Bell J, Gentleman S, Ironside J.** Prion protein immunocytochemistry-UK. Five centre consensus report. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1997;23:26-35.
18. **Brown P.** A simple and effective method for inactivating virus infectivity in formalin-fixed tissues samples from patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1990;40:887-890.