

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Reporte de dos casos.

Oscar Méndez-Martínez¹, Gustavo Luzardo-Small¹, Omaira Molina-Viloria² y José Cardozo-Durán¹.

¹Cátedra de Neuroanatomía, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, ²Departamento de Neurología, Hospital Universitario, Maracaibo, Venezuela.

Palabras claves: Creutzfeldt-Jakob, virus lentos, demencia.

Resumen. Se reportan dos casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: una mujer de 48 años y un hombre de 60 años. Este trastorno demencial es transmitido por un virus no convencional y se caracteriza clínicamente por: demencia progresiva, mioclonías y convulsiones. Evoluciona en forma sub-aguda, con deterioro progresivo que lleva a la muerte del paciente. Las características neuropatológicas de esta entidad incluyen: pérdida neuronal, astrocitosis y vacuolización del neuropilo a nivel cortical. La revisión de la literatura médica mundial permite concluir que los pacientes reportados en el presente informe, constituyen el cuarto y quinto caso comunicados en Venezuela de este inusual trastorno neurológico. Este reporte hace énfasis en la presentación clínica y neuropatológica de esta enfermedad con la finalidad de que sea tomada en cuenta para el diagnóstico diferencial de los diferentes tipos de trastornos demenciales.

Disease of Creutzfeldt-Jakob. Report of two cases.
Invest Clin 36(1): 23 - 30, 1995

Keys words: Creutzfeldt-Jakob, slow virus, dementia.

Abstract. The authors report two cases of Creutzfeldt Jakob disease in a 48 year old woman and a 60 year old man. This demential disorder is induced by a non conventional virus and its characterized from a clinical point of view by progressive dementia, myoclonus and seizures, it follows a subacute course with progressive deterioration that invariably leads to death. Neuropathological features include: neuronal loss, astrocytosis and neuropil vacuolization in cortical areas of the brain. A review of the medical literature suggests that these constitute the fourth and fifth case respectively reported in Venezuela, of this unusual neurological disorder. This paper

emphasizes the clinical and neuropathological features of this entity and suggests its inclusion among the differential diagnoses of the different demential processes.

Recibido: 29-9-94. Aceptado: 1-3-95.

INTRODUCCION

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es un tipo de demencia progresiva poco común, transmitida por un virus lento (1, 3, 4, 8, 15) que fue descrita por primera vez por Creutzfeldt en 1921 (6) y posteriormente por Jakob en 1923 (14). Esta patología afecta a ambos sexos por igual usualmente en el período pre-senil, presentándose a nivel mundial una prevalencia de 1-2 casos por cada millón de habitantes (1, 3, 4, 8).

Clinicamente, esta entidad se caracteriza por alteraciones neurológicas que incluyen trastornos demenciales, mioclonías y convulsiones; presenta un curso sub-agudo o crónico que termina con la muerte del paciente en un período de 3 a 12 meses (11, 12, 16, 18).

Como resultado de una exhaustiva revisión de la literatura mundial, se concluye que los dos casos comunicados en el presente trabajo representan el cuarto y quinto caso venezolanos descritos en la literatura médica (4,7).

MATERIAL Y METODOS

Reporte de casos.

Caso 1: Mujer de 48 años, de nacionalidad italiana, que fué admi-

tida en el Hospital General del Sur, Maracaibo (Venezuela) por presentar desde tres meses antes de su ingreso, trastornos de conducta y del lenguaje; así mismo dificultad para la marcha. Al examen físico de ingreso se evidenció incoherencia en el lenguaje, ecolalia, pérdida de la memoria anterógrada y retrógrada, movimientos involuntarios de miembros superiores. La Tomografía Axial Computada reveló discreta dilatación del tercer ventrículo y de los ventrículos laterales; y una pequeña área hipodensa en la región parietal derecha. Durante su permanencia hospitalaria se observó un deterioro marcado y progresivo de sus condiciones generales. La paciente falleció 14 días después de su ingreso, y se corroboró el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, mediante el estudio neuropatológico del encéfalo obtenido por autopsia.

Caso 2: Hombre de 60 años, de nacionalidad italiana, que fué admitido en el Hospital General del Sur, Maracaibo (Venezuela) por presentar dos meses antes de su ingreso, trastornos de conducta, con agitación psicomotriz, rigidez, y convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Al examen físico de ingreso se evidenció estado de confusión, pérdida de pudor, desconexión con el medio ambiente, irritabilidad e hi-

pertonía. El paciente permanece siete días hospitalizado observándose un deterioro marcado y progresivo de sus condiciones generales, al cabo de los cuales falleció a causa de una insuficiencia respiratoria. El diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se hizo mediante el estudio neuropatológico del encéfalo obtenido por autopsia.

Exámen neuropatológico

En ambos casos, el encéfalo extraído del cadáver se colocó en formol al 10%, donde permaneció durante 15 días para lograr una fijación óptima. Los cortes se hicieron en el plano vértico-frontal a 1 cm. de espesor, en la región supratentorial, en tanto que las estructuras infratentoriales se cortaron en el plano horizontal a 0,5 cm. de espesor.

El muestreo para el estudio histológico incluyó corteza frontal, temporal y occipital, cuerpo estriado, tálamo e hipotálamo, mesencéfalo, puente, bulbo raquídeo, vermis y hemisferios cerebelosos. Estas muestras se sometieron a tratamiento en un procesador automático de tejidos Autotechnicon Duo, modelo 2A (Technicon Corp., Tarrytown, N.Y, U.S.A.); para su posterior inclusión en parafina y corte a un espesor de 5 micras con un microtomo de deslizamiento Jung. (C.G. Heidelberg, Alemania). Los cortes se colorearon con hematoxilina y eosina, Holzer y hematoxilina de ácido fosfotúngstico (P.T.A.H.).

RESULTADOS

El estudio macroscópico reveló una discreta atrofia cerebral, más evidente en la región fronto-parietal de ambos hemisferios (Fig. 1). En el caso 1 (Fig. 2) se observó una leve dilatación del sistema ventricular (ventrículos laterales y tercer ventrículo). En el caso 2, la dilatación ventricular fue a expensas de los ventrículos laterales.

Microscópicamente los cortes correspondientes a ambos encéfalos revelaron características similares: pérdida neuronal, vacuolización del neuropilo y de las células nerviosas de la corteza frontal, parietal y occipital, con adelgazamiento de la misma y una moderada astrocitosis (Fig. 3). La sustancia blanca subcortical no evidenció cambios (Fig. 4).

DISCUSION

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es infrecuente. Ha sido clasificada como una infección crónica del S.N.C. Esta entidad ha sido agrupada con la enfermedad de Alzheimer y la enfermedad de Pick en la categoría de los trastornos degenerativos (1, 15). Los eventos que permitieron entender la enfermedad de Creutzfeldt Jakob se remontan al año 1960 en Nueva Guinea, con el conocimiento de un trastorno neurológico llamado Kuru, cuyos hallazgos patológicos eran similares a los vistos en el Scrapie, una infección producida por un virus lento en ovejas. En base a la similitudes morfológicas se en-

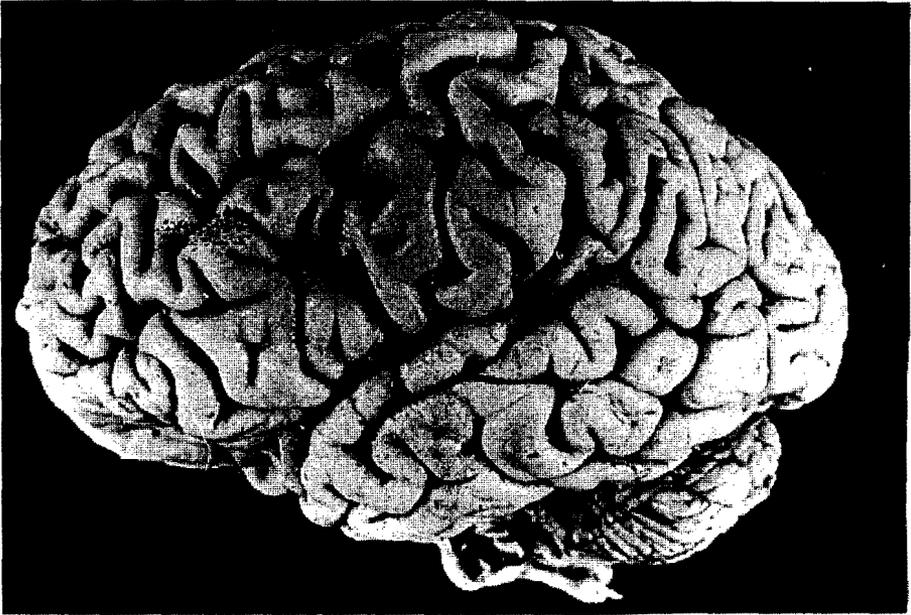


Fig. 1.: Vista lateral de hemisferio lateral izquierdo donde se aprecia un conspicuo adelgazamiento de las circunvoluciones, y ensanchamiento de los surcos en región fronto-parietal. (Caso 2).



Fig. 2.: Corte coronal de hemisferios cerebrales a nivel de cuerpo geniculado externo donde se aprecia atrofia cortical y discreta dilatación del sistema ventricular (Caso 1).

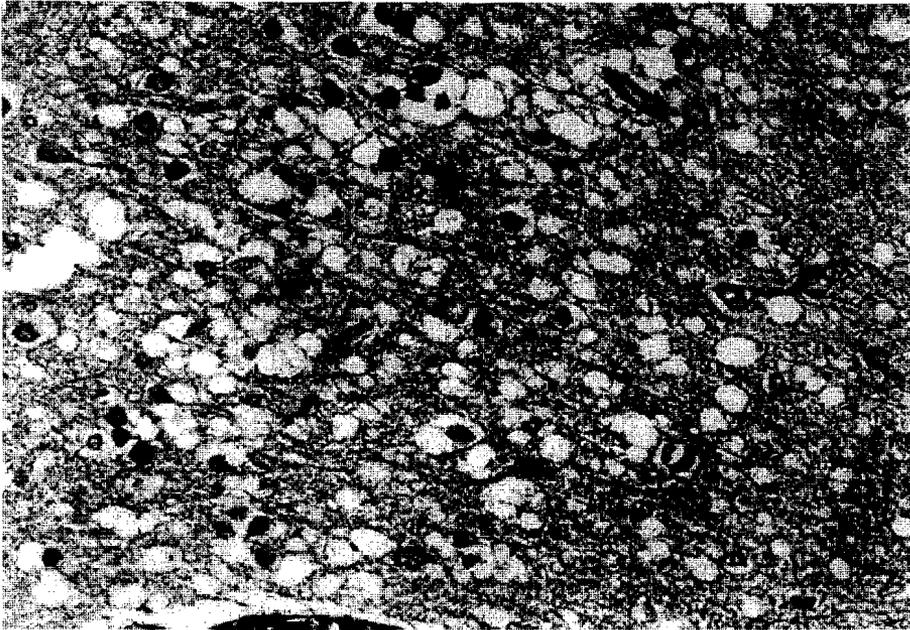


Fig. 3.: Corteza cerebral, que exhibe conspicua vacuolización del neuropilo y de algunas neuronas, pérdida neuronal y astrocitosis reactiva (Holzer x 200). (Caso 2).

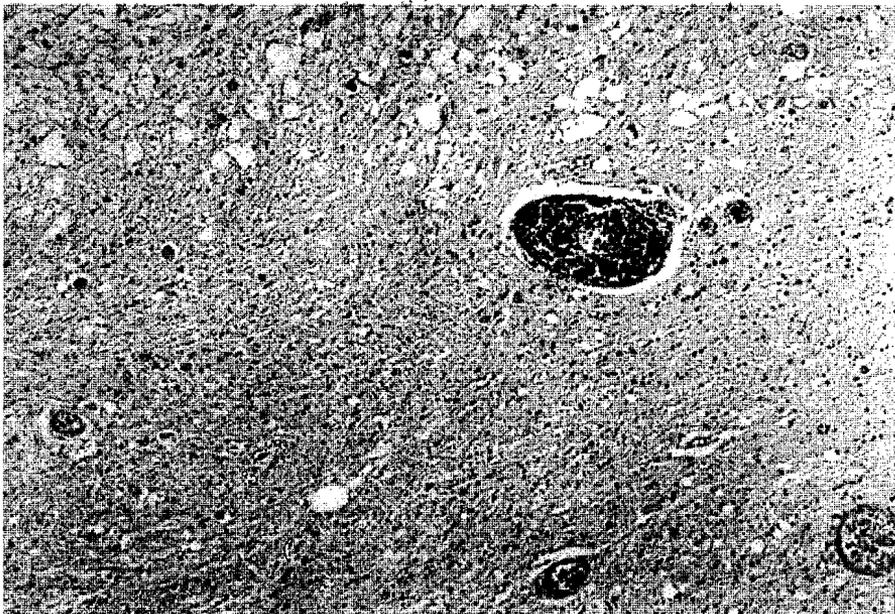


Fig. 4.: Amplia demarcación entre la corteza con cambios espongiiformes y la sustancia blanca subcortical microscópicamente indemne (HE x 100). (Caso 1).

lazarón la forma humana y experimental de Kuru a la enfermedad de Creutzfeldt Jakob, estableciéndose la etiología viral no convencional de esta entidad (5, 9, 13, 18, 19). Esto ha sido igualmente sustentado por estudios que reportan contagio luego de trasplantes de córneas infectadas, implantación de duramadre y administración de hormona de crecimiento (7, 10, 20, 22, 23). El agente causal ha sido clasificado como un virus lento o atípico, resistente a la luz ultravioleta y a la fijación con formol, a pesar de nunca haber sido reconocido ultraestructuralmente ni inmunológicamente (7, 11, 19, 21). También se ha demostrado el compromiso hereditario bajo la forma autosómica dominante. El agente infeccioso ha sido relacionado a una proteína priónica (P.R.P.), una isoforma de proteína codificada por un gen situado en el cromosoma 20 (17, 19, 21).

El diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se hace en base a las manifestaciones clínicas y exámenes complementarios como el electroencefalograma (E.E.G), estudios por imágenes, evaluación del líquido cefalorraquídeo y los hallazgos neuropatológicos obtenidos por biopsia y/o necropsia. Clínicamente se presenta como una vaga enfermedad prodromal cuyos signos y síntomas incluyen: confusión, falta de atención, pérdida de la memoria, y crisis mioclónicas. La gran variedad de trastornos que acompañan a este tipo de demencia sugiere que en cualquier adulto que presente una demencia progresiva, sin lesión

intracraneal ocupante de espacio se debe sospechar la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; suposición que aumenta grandemente por la presencia de mioclonos (11, 12, 16, 18). El E.E.G. presenta alteraciones en la mayoría de los casos; inicialmente se observa un enlentecimiento focal y difuso y posteriormente paroxismos de ondas amplias acuminadas, conformando un patrón periódico (2, 7). Los estudios por imágenes muestran únicamente dilatación del sistema ventricular, secundario a grados variables de atrofia cortical. La evaluación del líquido cefalorraquídeo presenta pocas anomalías, principalmente elevación del contenido de proteína. Desde el punto de vista microscópico resaltan la degeneración y pérdida neuronal, la degeneración esponjosa y la gliosis (11, 12, 17).

La prevalencia de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es de 1-2 casos por cada millón de habitantes, siendo 30 veces mayor en los judíos Libios; y en la zona central de Checoslovaquia y zona adyacente a Hungría donde también existe una alta prevalencia. En los Estados Unidos de Norteamérica ocurren más de 200 muertes por esta enfermedad por año (1, 5, 15). En Venezuela la incidencia de esta entidad no concuerda con la reportada en la literatura mundial, y a juicio de los autores, se considera notorio que los dos casos que motivan esta comunicación hayan sido de nacionalidad italiana, y en el caso 1, se conoce a ciencia cierta que adquirió la enfermedad en su país de origen, ya que desde su

arribo a Venezuela padecía la enfermedad-según interrogatorio a familiares-, en el caso 2, no se pudo obtener información al respecto.

Existen dos comunicaciones previas de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob estudiados en Venezuela. La primera de ellas describe dos casos de la entidad, estudiados en Caracas (7), en el cual se hace énfasis en los hallazgos electroencefalográficos, hasta el punto de concluir que el estudio neuropatológico no es necesario para confirmar el diagnóstico. Esta conclusión no es compartida por los autores, por cuanto los cambios electroencefalográficos no son patognomónicos de la enfermedad y hasta ahora, los cambios neuropatológicos permanecen como requisito *sine qua-non* para hacer el diagnóstico (18). El segundo reporte se comunicó a la literatura brasileña (4). De lo anterior resulta atractivo hipotetizar que la enfermedad está siendo subdiagnosticada, debido a su infrecuencia y el poco conocimiento que se tiene acerca de esta patología, lo que conlleva a que no sea tomada en cuenta en el diagnóstico diferencial de los diferentes tipos de trastornos demenciales ó simplemente está siendo ignorada.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- BROWN P., CATHALA F., RAUBERTAS R.F., GAJDUSECK P.C., CASTAIGNE P.: The epidemiology of C.J.D.: conclusion of a 15 - year investigation in France and review of the world literature. *Neurology* 37:895-904, 1987.
- 2- BROWN P.: EEG findings in Creutzfeldt-Jakob disease. *Jama* 269 (24):3168-3170, 1993.
- 3- BROWN L., CENIENA L.G., GOLDFARB W.R., COMBIE R., RUBENSTEIN R.G., WILL M., POCCHIAXI J.F., MARTINEZ C., SCCALICI C., MASALLO G., GRAUPERA J., LIGAN B.S., GAJDUSEK M.D.: Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: An example of the interplay between ancient genes and modern medicine. *Neurology* 44:291-293, 1994.
- 4- CARABALLO H., A.J.: Creutzfeldt-Jakob disease in Venezuela: a case report.: *Arq. Neuropsiquiatric* 49 (2):218-221, 1991.
- 5- CHAPMAN J., BROWN P., RABEY J.M., GOLDFARB., RINZELBERG, GIBBS C.J., KORENZYN A.D.: Transmission of spongiform encephalopathy from a familial CJD. Patient of Jewish Libyan origin carrying the PRNP codon mutation. *Neurology* 42:1249-1250, 1992.
- 6- CREUTZFELDT H.G.: Uber eine eigenartige Erkrankung des Zentralnervensystems, in *Histologische und Histopathologische Arbeiten uber die Grosshirnrinde*: (Eds. Nissl, F. and Alzheimer), Suppl. vol 6:1-48, 1921.
- 7- 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* 1:17-20, 1987.
- 8- GAJDUSECK D.C., GIBBS C.J. Jr., ASHER D.M.: Precautions in medical care of, and in handling materials from, patients with transmissible virus

- dementia (C.J.D). *N Engl J Med* 297:1253-1258, 1977.
- 9- GAJDUSCK D.C.: Unconventional viruses and the origin and disappearance of Kuru. *Science* 197:943-960, 1977.
 - 10- GIBBS C.J. Jr, ASHER D.M., BROWN P.W., FRADKIN J.E., GAJDUSEK D.C.: Creutzfeldt Jakob disease infectivity of growth hormone derived from human pituitary glands. *N Engl J Med* 328(5):358-9, 1993.
 - 11- GORMAN D.G., BÉNSON D.F., VOGEL D.G., VINTERS H.V.: Creutzfeldt-Jakob in a Pathologist. *Neurology* 42:463-465, 1992.
 - 12- HAASE G.R.: Disease presenting as dementia. En Wills, C.E, (Ed.): *Dementia*, pp.114-189. F.A. Davis Co. Philadelphia, USA, 1971.
 - 13- HADLOW W.J., PRUSINER S.B., KENNEDY R.C., RACE R.E.: Brain tissue from persons dying of Creutzfeldt-Jakob disease causes scrapie-like encephalopathy in goats. *Ann Neurol*. 5:628-631, 1980.
 - 14- JAKOB A.: Über eigenartige Erkrankungen des Zentrálnervensystems mit bemerkenswerteñ anatomischen Befunden mit disseñinierten degenerationsherden. *Zeitschrift für die gesamte. Neurologie und Psychiatrie* 64:147-228, 1923.
 - 15- KOVANEN J., HALTIA M.: Descriptive epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in Finland. *Act. Neurol Scand* 77:474-480, 1988.
 - 16- KOVANEN J.: Clinical characteristics of familial and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Finland. *Acta Neurol Scand* 87(6):469-74, 1993.
 - 17- LIBERSKI P.P., KWIECINSKI H., BARCIKOWSKAM., MIRECKA B., KULCZYCKI J., KIDA E., BROWN P., GAJDUSEK D.C.: Creutzfeldt-Jakob disease of a short duration with prion protein (PrP) plaques. *Patol Pol* 42(4):115-118, 1991.
 - 18- MANUELIDIS E.E., MANUELIDIS L.: Clinical and morphological aspects of transmissible Creutzfeldt-Jakob disease. *Prog Neuropathol* 41:1-26, 1979.
 - 19- MANUELIDIS E.E., MANUELIDIS L.: A transmissible Creutzfeldt-Jakob disease-like agent is prevalent in the human population. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 90(16): 7724-8, 1993.
 - 20- MIYASHITA K., INUZUKA T., KONDO H.: Creutzfeldt Jakob disease in a patient with a cadaveric dural graft. *Neurology* 41: 940-941, 1991.
 - 21- PRUSINER S.B., HSIAO, BREDESEN D.N., DE ARMOND S.J.: Prion disease. pp. 543-580. In: Mc Kendall RR, ed. *Handbook of clinical neurology*, vol.12. Elsevier Science. Amsterdam, Netherlands, 1989.
 - 22- TAKAYAMA S., HATSUDA N., MATSUMURA K., NAKASU S., HANDA J.: Creutzfeldt-Jakob disease transmitted by cadaveric dural graft: a case report. *No Shinkei Geka* 21(2):167-170, 1993.
 - 23- TAYLOR D.M., BELL J.E.: Prevention of iatrogenic transmission of Creutzfeldt-Jakob. *Lancet* 341 (8859):1543-1544, 1993.