

Demencia de rápida progresión en enfermedad esporádica por priones: reporte de inédito caso en Ecuador y actualización

Rapidly progressive dementia in sporadic prion disease: report of unprecedented event in Ecuador and update

Juan Miguel Alemán-Iñiguez (1), Pedro José Alemán-Iñiguez (2), Fernando Guillén (3)

RESUMEN

Es escasa literatura sobre la enfermedad por priones en poblaciones latinoamericanas. La etiología es la alteración genética que origina una proteína aberrante mal plegada, que se acumula en distintas estructuras encefálicas, generando demencia de rápida instauración y posteriormente déficits neurológicos variables. El objetivo es presentar un particular deterioro multisistémico relacionado con la variante esporádica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que por este hecho lo convierte en un reto diagnóstico.

PALABRAS CLAVE: ataxia, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia rápidamente progresiva (DeCS).

SUMMARY

Sporadic prion disease is an unusual condition in Latin American populations. The etiology is genetic alteration that causes an aberrant misfolded protein that accumulates in various encephalic structures, generating rapid dementia and subsequently variables neurological deficits. The aim is to present a particular multisystem impairment related to the sporadic variant of Creutzfeldt-Jakob disease that this fact makes it a diagnostic challenge.

KEY WORDS: Creutzfeldt Jakob, dementia, rapidly progression dementya (MeSH).

INTRODUCCIÓN

Una de las encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET) en el ser humano, es la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). En la década de 1920, se publicaron estudios de patología en animales y seres humanos con degeneración microscópica espongiiforme cortical y en ganglios basales¹, entre 1960 y 1980 se comprobó la existencia de una proteína con plegamiento patológico entre las sinapsis neuronales, a esta cadena de aminoácidos se le denominó prion (PrP)²⁻⁴. La ingeniería genética permitió caracterizar la ultra-estructura secundaria de la molécula priónica aislada en lesiones corticales, subcorticales y en líquido céfaloaraquídeo (LCR) de pacientes con demencias rápidamente progresivas y que microscópicamente estaban relacionados a degeneración espongiiforme del tejido cerebral, esta organización molecular poseía múltiples hojas plegadas beta con gran

capacidad de replicación²⁻⁵. Entre las variantes de ECJ, la forma esporádica posee una clínica, imagenología e histopatología distinta al resto de las encefalopatías priónicas⁵; el diagnóstico se fundamenta en comprobar la actividad de plegamiento y replicación de PrP en los tejidos del SNC o en LCR con técnicas inmuno-histoquímicas⁵. En Ecuador, la única base de datos con casos de ECJ es la del hospital Eugenio Espejo, que reportó seis afectados en un periodo de dos años⁶, los dos primeros reportes fueron en Quito^{7,8}, todos estos corresponden a la variedad esporádica de ECJ.

Presentamos un caso del hospital José Carrasco Arteaga (HJCA) en Cuenca; se trata de una paciente femenina, sin antecedentes patológicos; residente durante quince años en los Estados Unidos de Norteamérica (EE. UU.); el cuadro debutó con cambios de comportamiento, posteriormente se instauró una demencia rápidamente progresiva. Se rea-

(1) Docente de la Universidad de Cuenca, Ecuador

(2) Hospital José Carrasco Arteaga, Universidad de Cuenca, Ecuador

(3) Fernando Guillén, Jefe del servicio de neurología, Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca, Ecuador.

lizaron los estudios de neuro-imagen, finalmente la inmunohistoquímica de LCR confirmó la replicación priónica.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 64 años, que se dedicaba al comercio, desde hace siete meses padecía abulia, adinamia, insomnio y sentimientos de discapacidad. Posteriormente presentó amnesia retrógrada de corto plazo con temblor distal bilateral en manos, que no cedía en el reposo; además apareció trastorno de la marcha e inestabilidad postural; finalmente sus familiares notaron alteraciones del lenguaje. En el examen físico se encontró actividad psicomotora disminuida y lentitud de movimientos, actitud encorvada y expresión hipomímica. En la investigación neurológica se observó a una paciente vigil, desorientada en tiempo y persona, bradipsiquia y distraibilidad; la aplicación de *Mini Mental Test* (MMST) clasificó a la paciente con deterioro cognitivo moderado (18 puntos); en sus producciones se evidenció mala interpretación del esquema corporal y espacial con amnesia anterógrada y procedimental, apraxia visoconstructiva, acalculia y disgrafía. En la evaluación del lenguaje se destacó una bradilalia y mutismo acinético. Sus procesos atencionales de mantenimiento estaban alterados, se encontró anomías y parafasias semánticas, memoria declarativa semántica alterada en sus procesos de almacenamiento y evocación, tanto en el recuerdo inmediato como en el diferido; semiología negativa (intrusiones y perseveraciones), alteración en los procesos frontales (funciones ejecutivas, memoria de trabajo, comprensión compleja, impulsividad).

En el examen de nervios craneales no se identificó alteración. En el examen motor presentó: hipertonia muscular y espasticidad de manera global (en rueda dentada), fuerza muscular normal en todos los miembros; hipereflexia rotuliana y aquilea en miembro inferior izquierdo; presencia de respuesta plantar indiferente en miembros inferiores, temblor fino de moderada frecuencia y poca amplitud con componente de reposo y en acción. El examen sensitivo sin anormalidad. Los hallazgos en el examen cerebelar fueron la presencia de bradicinesia leve a moderada simétrica, alteración en marcha con disminución del braceo de predominio izquierdo, imposibilidad de marcha en tándem, presencia de signo de Romberg; y ataxia con lateropulsión izquierda y dismetría bilateral de predominio izquierdo en miembros superiores. No existieron signos de meningismo, ni de liberación frontal y ni de disfunción autonómica.

En la resonancia magnética nuclear de cráneo (RMN) se vio hiperintensidad heterogénea simétrica de ribete cortical, del núcleo caudado, en el putamen y en tálamo en la secuencia T2 y en la de difusión hiperintensidad a nivel de lóbulo derecho en cerebelo (figura 1).

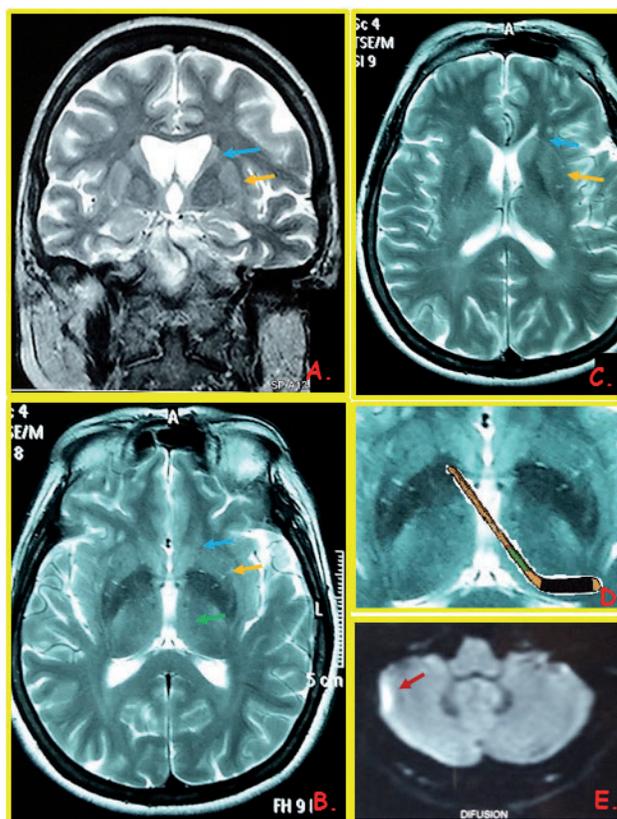


Figura 1. Descripción de las lesiones hiperintensas en la RMN cerebral halladas en la paciente y sus patrones imagenológicos.

Figura 1.A. Corte coronal secuencia T2 de la RMN de la paciente, flecha celeste: hiperintensidad del núcleo caudado y flecha naranja: captación patológica en putamen. **Figura 1.B:** Corte transversal a nivel de ganglios basales secuencia T2 de la RMN de la paciente, flecha celeste: hiperintensidad del núcleo caudado y flecha naranja: captación patológica en putamen, además flecha verde: hiperintensidad heterogénea de núcleos del pulvinar dorsomedial. **Figura 1.C.** Corte transversal a nivel de ganglios basales secuencia T2 de la RMN de la paciente, flecha celeste: hiperintensidad del núcleo caudado y flecha naranja: captación patológica en putamen, **Figura 1D.** Visión ampliada y esquematizada de la imagen del pulvinar de la figura 1B, donde se muestra la hiperintensidad heterogénea del pulvinar dorsomedial en "palo de hockey". **1E.** Corte transversal a nivel cerebelar imagen de difusión de la RMN de la paciente, flecha roja: lesión hiperintensa del lóbulo derecho del cerebelo. (Elaborado por Juan Miguel Alemán I., Tomado del Centro de Imágenes HCAM).

El examen bioquímico y bacteriológico de LCR fue normal; la citología de LCR dio negativo para células neoplásicas. El LCR fue enviado a los laboratorios *Quest Diagnostic Nichols Institute* en Valencia, California para cuantificación de proteína 14-3-3 los cuales mostraron positividad y los

niveles de proteína Tau total con valor de 13360 pg/ml, (por encima del punto de cohorte que es 1150pg/ml).

En los siguientes dos meses el deterioro cognitivo fue progresivamente rápido, llegando al estupor, se realizó un electroencefalograma (EEG) que mostró un trazo lento difuso dominado por actividad theta polimórfica a 6-7 hz de mediano y alto voltaje con trenes theta a 4 hz intercalado artificialmente muscular con trazo lento difuso (figura 2). Producto de su condición contrajo una neumonía adquirida en la comunidad (NAC); esto debilitó aún más la condición, solo mostrando respuesta a estímulos dolorosos, se realizó TC de control con atrofia cortical en forma de cinta “ribboning cortical” que hace cuatro meses no estaba pronunciada (figura 3); después de cinco días con antibiótico-terapia de amplio espectro, la paciente falleció con un rápido deterioro cognitivo, se realizaron estudios patológicos post mortem de tejido cerebral donde se observó amplia atrofia cortical y subcortical.

Los criterios usados en el diagnóstico fueron los propuestos en 1998 por la OMS y modificados en el 2009 para el diagnóstico de ECJ, catalogando los casos como definitivos, probables, o posibles⁹:

- **Definitivo:** cuadro clínico compatible y detección de la PrP en el tejido cerebral obtenido por biopsia, ya sea por Western Blot o por histopatología.
- **Probable:** demencia rápidamente progresiva (< 2 años) asociada la presencia de proteína 14-3-3 en el LCR y/o

cambios EEG típicos, y que presenta por lo menos dos de los siguientes: mioclonías, ataxia y/o signos y síntomas visuales, mutismo akinético o signos y síntomas piramidales o extrapiramidales

- **Posible:** signos y síntomas de ECJ pero sin cambios EEG o en el LCR (o que no fueron evaluados).

Se plantearon diagnósticos diferenciales a partir de otras patologías que causen demencia progresivamente rápida y afectación multisistémica variante, tales como:

1. Causas de afectación multisistémica, enfermedades neurodegenerativas con acumulación de productos de metabolismo: demencia por cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica (AMS), parálisis supranuclear progresiva (PSP), demencia frontotemporal, degeneración cortico basal.
2. Vasculopatías cerebrales, con demencias de curso subagudo según afectación: vasculopatía por acumulación de cuerpos de amiloide, arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL)¹⁰.
3. Encefalopatías autoinmunes: encefalopatía por anticuerpos ANTI-MNDA, y por anticuerpos ANTI-Canales de potasio¹⁰.
4. Neoplasias: linfoma primario del sistema nervioso central (LPSNC)¹⁰.
5. Encefalomiелitis paraneoplásicas¹⁰.

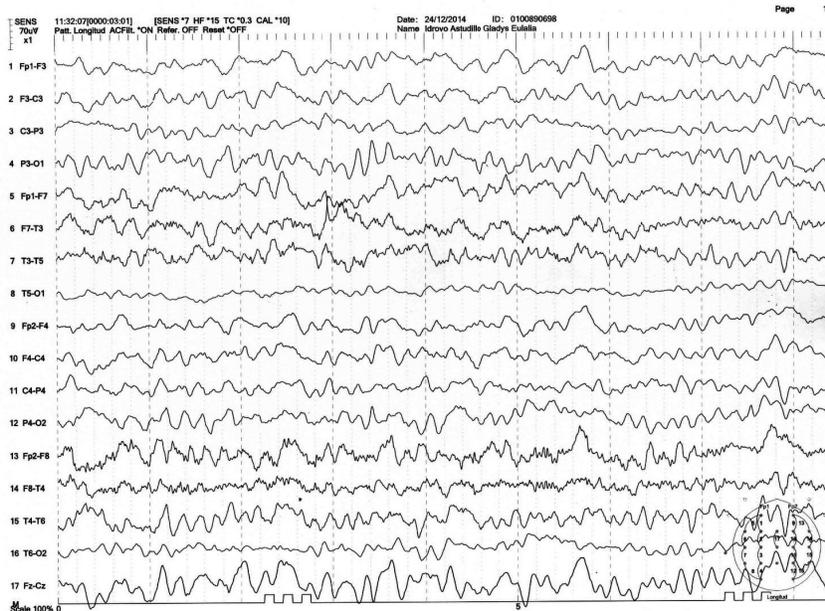


Figura 2. EEG patológico de daño encefálico moderado.

Figura 2. EEG de paciente estuporosa trazo lento difuso dominado por la actividad theta polimórfica a 6-7 hz de mediano y alto voltaje con trenes theta a 4 hz intercalado artificialmente muscular, que concuerda con el estado clínico de la paciente (Elaborado por Juan Miguel Alemán I., tomado del servicio electrofisiología HJCA).

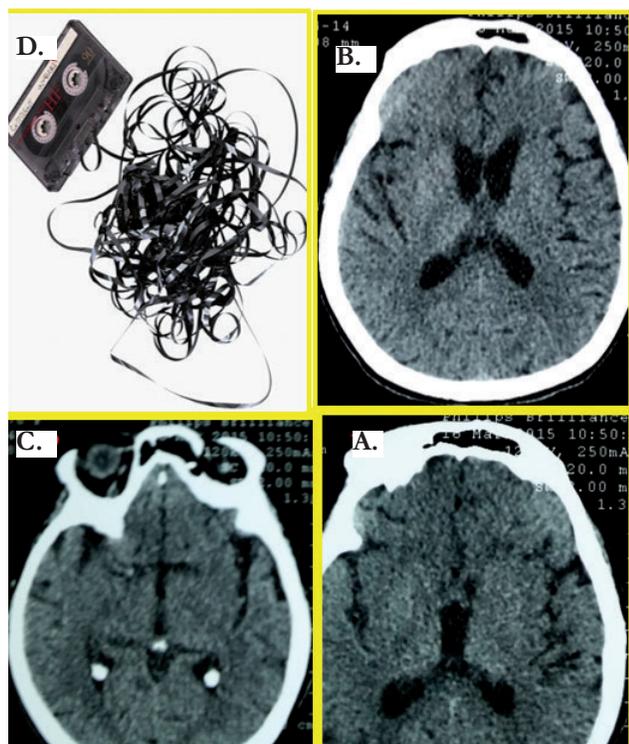


Figura 3. Descripción de la tomografía computarizada en etapa letal de la ECJ.

Figura 1. 3A. Corte transversal de TC simple de control de la paciente en estado de estupor, se evidencia marcada atrofia cortical bilateral parietal y amigdalina. Figura 3B. TC de cráneo corte transversal se muestra marcada atrofia froto temporal más pronunciada lado derecho. 3-C: TC de cráneo simple corte transversal se muestra marcada atrofia temporal además agrandamiento del sistema ventricular. 3-D: Comparación de la atrofia cortical de la ECJ con la cinta de un casette signo del “ribboning cortical” (Elaborado por: Juan Miguel Alemán I, Tomado de: Centro de imágenes HJCA).

6. Alteración morfológica: síndromes por fístulas durales¹¹.
7. Patologías que produzcan el llamado síndrome de Creutzfeldt-Jakob caracterizado por demencia rápidamente progresiva: el hiperparatiroidismo, toxicidad por litio, el delirio e intoxicación con bismuto¹².

DISCUSIÓN

Las enfermedades priónicas pertenecen a las alteraciones por acumulación de metabolitos aberrantes (taupatías y amiloideopatías). En contraste con otras entidades neurodegenerativas relacionadas con priones como el Alzheimer o la enfermedad de Huntington, en las enfermedades priónicas transmisibles (EET) como la ECJ, la proteína priónica se encuentra en su isoforma anormal y es un componente esencial de los agregados que se ubican en las zonas corticales

superiores de la sustancia gris del tejido afecto. En 1920 se había descrito la ECJ, que más tarde, en la década de 1950, fue clasificada como enfermedad por virus lentos. En la década de 1980 y 1990 con la llegada de la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) relacionada con casos de ECJ en Reino Unido y algunos lugares de Europa se sospechó de la transmisión zoonótica del ganado al ser humano. Experimentos en primates, los cuales fueron sometidos transmisión controlada a través de varias rutas confirmaron la hipótesis¹³. En este artículo reportaremos una variante de la ECJ, como lo es la forma esporádica, muy poco común en la epidemiología del Ecuador, siendo éste el tercer caso reportado; así mismo, argumentamos la actualización en el diagnóstico y los principales problemas en la detección de esta inusual patología.

EPIDEMIOLOGÍA

Las EET incluyen en el ser humano al *kuru* reportada en Papua y Nueva Guinea (por canibalismo) y la ECJ. La importancia de la ECJ tomó su alto interés a finales de 1970, cuando el Reino Unido alteró el proceso por el cual los cadáveres de animales se prestaron para proporcionar un suplemento proteico a los ganados; años más tarde, una nueva enfermedad fue reconocida en el ganado bovino con características histológicas e inmunohistoquímicas de EET. La nueva enfermedad fue nombrada como encefalopatía espongiforme bovina (EEB) (“enfermedad de las vacas locas”), años después la EEB fue relacionada con una nueva variante de la ECJ en seres humanos (NV-ECJ)¹⁴.

La variante esporádica de la ECJ, tiene epidemiología variante con mayor incidencia en países del norte de Europa; además existe un fenotipo clínico de acuerdo a un determinado genotipo, no posee un patrón como la variante familiar que es heredado o la variante por contacto con tejido de SNC contaminado de ganado bovino o la forma iatrogénica que se produce con transmisión en cirugías o procedimientos quirúrgicos del SNC. La paciente en discusión no tuvo antecedentes de cirugías previas ni indicios de contaminación con ganado bovino.

FISIOPATOLOGÍA

La manera de transmisión es diferente, la forma familiar, se asocia con mutaciones heredadas en el gen de la proteína priónica, causadas por sustituciones e inserciones en la secuencia de aminoácidos; por otro lado los casos de zoonosis de NV-ECJ son homocigotos metionina en el codón 129¹³. En la ECJ esporádica se encuentran implicadas alteraciones en el proceso de replicación según el genotipo y producen variabilidad fenotípica¹³.

Se han realizado búsquedas en las últimas décadas, para hallar ácidos nucleicos en los priones, sin embargo se han aislado glicoproteínas simples, por lo tanto la etiología no está relacionada a un organismo viviente propiamente dicho. La proteína priónica (PrP) está codificada por un gen presente en todas las células nucleares de los seres humanos y en otros mamíferos, pero se expresa en mayor magnitud en las membranas plasmáticas de las neuronas, sobre todo en las sinapsis y en las uniones neuromusculares¹⁵.

Normalmente las PrP son sensibles a las proteasas y así son degradadas y no son patógenas, pero por diferentes mecanismos crean una glicoproteína patológica (PrP^{Sc}) que es resistente a las proteasas nucleares neuronales¹⁵.

La agregación de estas glicoproteínas mal plegadas en el cerebro es el fundamento central de la fisiopatología, las mismas actúan como agente infeccioso. Hace un año, se demostró que en la enfermedad priónica, la neurodegeneración es resultado de la desregulación de los mecanismos proteostáticos genéricos, específicamente, la respuesta de la proteína desplegada¹⁶.

La teoría de neurotoxicidad consiste en la respuesta sostenida de sobre-activación de la rama de la proteína desplegada (UPR) que controla la iniciación de la síntesis de proteínas y conduce a una replicación priónica descontrolada; este proceso ocasiona pérdida de proteínas esenciales que conducen al fracaso y muerte neuronal¹⁷. Otro fundamento de esta teoría es la síntesis de prostaglandina F_{2α}, asociada con insuficiencia sináptica y con pérdida neuronal en ratones infectados con priones¹⁸.

Otra teoría es la disfunción mitocondrial por un severo agotamiento de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD (+)). Las células neuronales con priones exhiben reducciones dramáticas de NAD intracelular que conduce a un proceso de apoptosis neuronal¹⁹.

Últimamente se ha estudiado el rol de la regulación de Bcl-2, Bax, y la caspasa-3 en la apoptosis neuronal, esto conforma otra hipótesis independiente de la presencia de PrP patológico²⁰.

Quizás el mecanismo más agresivo de la actividad priónica corresponda a la de neurotoxicidad, en la paciente documentada el deterioro cognitivo tan agresivo y la evidencia de gran pérdida de sustancia subcortical se relacionó con una enfermedad priónica avanzada, se infiere que la neurotoxicidad produce clínicamente un significativo déficit multisistémico.

Clasificación

De acuerdo con la nueva clasificación existen seis variantes esporádicas de la ECJ, y se basa en las características de la estructura de aminoácidos^{21,22}; cabe mencionar que las

variantes tienen un fenotipo determinado por su aspecto histopatológico, su evolución clínica, imagenología y hallazgos del EEG. Estas variantes son: homocigoto de metionina, tipo 1 (MM1) y tipo 2 (MM2), homocigoto valina tipo 1 (VV1) y tipo 2 (VV2) y finalmente heterocigoto metionina/valina tipo 1 (MV1) y tipo 2 (MV2)²².

Cuadro clínico

El signo cardinal del síndrome de ECJ es el deterioro cognitivo y funcional rápidamente progresivo; sin embargo otros hallazgos clínicos incluyen: mioclonías; alteraciones visuales y cerebelosas, signos piramidales además signos extrapiramidales²³.

Los estudios de fenotipos variantes de la ECJ, han permitido caracterizar al genotipo clínicamente²³⁻²⁶ (tabla 1 y figura 4).

La paciente que se documenta en este artículo cumple con los criterios clínicos de pertenecer a una forma clásica de ECJ esporádica con predominio de síndrome cerebelar hemisférico y extrapiramidal, y de una característica alteración en el EEG; además están presentes la afectación sensorial y motora de lenguaje, en un inicio no se presentó la demencia ya que fue posterior a la inestabilidad postural, los cambios conductuales iniciales fueron mal interpretados como trastornos depresivos; el espectro fenotípico del caso se encuentra entre la forma clásica y la forma vacuolar; pero

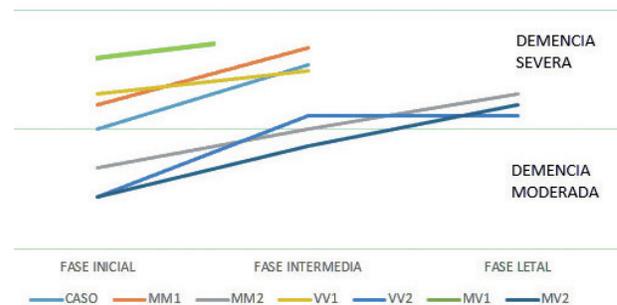


Figura 4. Gráfico de la evolución clínica y severidad de los fenotipos de la ECJ comparados con el caso.

*ECJ: Enfermedad de Creutzfeldt Jakob

Figura 4: Líneas de los fenotipos MM1, VV1 y del caso cursan con demencias severas, rápidamente progresivas que no alcanzan la fase letal ya que en la fase intermedia desarrollan su máxima letalidad, en este contexto el fenotipo MV1 es la demencia más letal; el resto de subvariantes MM2, VV2 y MV2 son demencias de cursos moderados que alcanzan las tres fases, la conclusión es que el caso está en el espectro clínico entre las variantes MM1 y VV1 (Elaborado por: Juan Miguel Alemán I, Tomado de: 23. Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, et al. Classification of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Based on Molecular and Phenotypic Analysis of 300 Subjects, 1999; 46: 224-233).

Tabla 1. Características clínicas, imagenológicas, inmunohistopatológicas y patológicas de los fenotipos de la ECJ esporádicas comparadas con el caso.

Subvariante	CASO Clásica	MM1,	MM2 Vacuolar	VV1, Atáxica	VV2, Handeinhain	MV1, Placas	MV2, Kuru
Edad de inicio	64 años	5ta y 6ta décadas	5ta década	Jóvenes	5ta y 6ta décadas	5ta y 6ta décadas	5ta década
Duración de la enfermedad	1 año 2 meses	1 año 6 meses	2 años	1 año	1 año, 6 meses	5 a 6 meses	2 años
Demencia	Severa	Severa	Moderada	Severa	Severa	Severa	Moderada
Lenguaje	Mutismo Acinético	Incoherente	Normal	Incoherente	Empobrecido.	Disartria	Ecopraxia.
Comportamiento	Abulia	Inespecífico	Normal	Heretico, bizarro	Irritabilidad	Intranquilidad	Preservación
Alteraciones visuales	No	Presentes	No	No	No	Si, amaurosis,	No
Mioclonías	++	++	+/0	+/0	+/0	+/0	No
Alteraciones piramidales	No	Presentes	No	No	Presentes	No	No
Alteraciones cerebelares	Ataxia	Ataxia	No	No	Síndrome vermiano	Síndrome bi-hemisférico	Ataxia
Alteraciones extrapiramidales	++	++	+	+++	++	+++	++
Fase inicial	Cambios de comportamiento	Cambios de comportamiento	Normal	Demencia rápida	Ataxia	Demencia potración precoz	Amnesia
Fase intermedia	Demencia	Demencia	Aparición lenta tardía	Mutismo	Demencia	Rápida	Demencia
Fase letal	Rápida	Rápida	Demencia.	Rápida	Postración	Rápida	Lenta
EEG: ondas de	Característico alto voltaje	Característico	No	No	No	No	No
RMN: Hiperintensidad T2, FLAIR O DWI	Alteración putamen, caudado y pulvines	Cortical y ganglios basales	Cortical y ganglios basales	Corteza fronto-temporal	Ganglios basales	Ganglios basales y corteza	Ganglios basales y corteza
Inmunohistoquímica	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva	Positiva
Histopatología: gliosis y vacuolización	Atrofia cortical y subcortical marcada	Tálamo, Ganglios basales corteza cerebelar y cerebral.	Cortical	Daño Núcleo estriado, sistema límbico y corteza fronto-temporal	Alto daño talámico, vermis cerebeloso.	Compromiso en corteza occipital y temporal, tálamo y hemisferio cerebelar	Placas de Kuru en cerebelo, tálamo, sustancia nigra, corteza frontal

Tomada de Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, et al. 199923.

la característica alteración en EEG es muy común en los homocigotos MM1 (tabla 1 y figura 4).

Patología estructural

La biopsia cerebral y el estudio patológico post mórtem definen depósitos extracelulares e inclusiones intraneurales, que se asemejan con las lesiones de otras encefalopatías no transmisibles, por ejemplo los cúmulos extracelulares de A β y las ovillos interfibrilares de proteína TAU en la enfermedad

de Alzheimer, o las inclusiones intracelulares de α -sinucleína en la demencia por cuerpos de Lewy y de la enfermedad de Parkinson²⁷. Un punto importante para diferenciar la ECJ de otras enfermedades neurodegenerativas, es el hecho de que la ECJ es una taupatía por excelencia sin tener acúmulo de otras proteínas²⁸.

Las características neuropatológicas de la enfermedad priónica esporádica son el cambio esponjiforme, la pérdida neuronal que produce vacuolización microscópica en las

capas corticales superiores (a diferencia de otras como el Alzheimer donde la acumulación es en capas basales e intermedias), la proliferación de astrocitos y la acumulación de la isoforma anormal de la proteína priónica (PrP). El patrón de afectación cerebral es muy variable y está influida por el genotipo priónico^{29,30}.

Imagenología

La RMN en secuencia T2 es la herramienta más útil en la ECJ, pero son importantes la secuencia FLAIR y la técnica de difusión, donde se puede apreciar hiperintensidades en el ribete cortical y la sustancia gris profunda. También se describe el signo pulvinar y el llamado de “palo de hockey”, que consiste en la hiperintensidad de los núcleos talámicos dorsomediales (figura 1). El tiempo medio desde el inicio de los síntomas hasta la aparición de imágenes patológicas es de aproximadamente de cuatro meses³¹.

En un estudio multicéntrico se describieron las características imagenológicas a través de RMN secuencias FLAIR y técnica de difusión (DWI) de cada variable genotípica de ECJ esporádica; las hiperintensidades de ganglios basales ocurrieron con mayor frecuencia en MV2, VV2 y MM1; el aumento de la señal cortical cerebral era más común en VV1, MM2 y MV1; las hiperintensidades talámicas se produjeron con mayor frecuencia en VV2 y MV2, en estos casos es importante el diagnóstico diferencial con casos de NV-ECJ ya que todos ellos exhiben hiperintensidad en el tálamo. El hallazgo presente en la mayoría de los subtipos fue la hiperintensidad en los ganglios basales³².

En un estudio comparativo prospectivo entre la RMN de difusión multifocal confinado a regiones de materia gris versus la dosificación de proteína 14-3-3, sugieren que las hiperintensidades corticales y subcorticales pueden ser un marcador diagnóstico no invasivo más útil para la ECJ esporádica que la dosificación inmunohistoquímica de la proteína 14-3-3³³. Además las imágenes con hiperintensidad cortical tienen mayor correlación con la alteración en EEG; de aquellos casos donde la hiperintensidad se encuentra en localizaciones subcorticales³⁴.

En el análisis imagenológico del caso se apreciaron hiperintensidades heterogéneas simétricas a nivel del ribete cortical, además en el núcleo caudado, en el putamen y en los pulvines; de esta manera se correlaciona con el fenotipo imagenológico de MM1, conocida como forma clásica.

Estudios electrofisiológicos

El EEG es el estudio indicado para la ECJ esporádica; los registros consisten en ondas agudas periódicas lateraliza-

das o focales que representan disfunción cerebral clínica³¹. En el caso se evidenció una marcada actividad teta difusa intercalada con ondas de alto voltaje agudas correlacionadas con daño encefálico clínico; por lo tanto el fenotipo clásico es el que más corresponde con EEG del caso.

Inmunohistoquímica en LCR

Los marcadores de ECJ en LCR son: la neuro-enolasa específica (NSE), proteína asociada a microtúbulos Tau, S-100beta, beta-amiloide y la proteína 14-3-3. Múltiples estudios han confirmado que la detección de la proteína 14-3-3 por Western blot es el mejor biomarcador para ECJ esporádica con una sensibilidad media y especificidad de 92 %, siempre y cuando la enfermedad tenga una evolución de menos de un año, el 14-3-3 es el mejor biomarcador diferencial en etapas tempranas. Desafortunadamente, la proteína 14-3-3 tiene una sensibilidad más baja si la duración de la enfermedad excede más allá de 1 año, en todos los tipos de ECJ³⁵.

En otro estudio se correlacionó la proteína Tau total con la RMN por difusión con una sensibilidad del 98 % como los dos métodos de elección más ampliamente sugeridos en fases tempranas³⁶. Sin embargo, en la comparación de los distintos marcadores inmunohistoquímicos la proteína TAU total es el marcador más sensible de la progresión de la enfermedad, y es la que más perdura en las distintas etapas³⁷. En el caso ambos marcadores estaban elevados tras siete meses de evolución desde la aparición de los síntomas de cambios conductuales; además se correlaciona con los cambios imagenológicos; la paciente tuvo una evolución de aproximadamente un año dos meses desde el inicio de su sintomatología hasta su máximo deterioro cognitivo, donde se espera que la proteína Tau continúe elevada pero no así la proteína 14-3-3.

Historia natural

En un estudio en Finlandia se compararon la progresión clínica entre un grupo de pacientes con forma familiar de la ECJ con un grupo de pacientes con forma esporádica; se observó que la mediana de edad en el inicio de la enfermedad fue de 62 años y la mediana de duración de la progresión de la demencia era de 5 meses en los pacientes esporádicos, mientras en la forma familiar fue de 49 años y 21 meses, respectivamente³⁸.

En el caso presentado la enfermedad tuvo una evolución de un año tres meses, sin embargo, la rápida progresión de la demencia fue a partir del séptimo mes donde la paciente tuvo postración parcial y en los tres meses posteriores tuvo una postración completa.

Tratamiento

Los estudios experimentales basados en los hallazgos fisiopatológicos y en el descubrimiento de las rutas de neurotoxicidad, la neurodegeneración de disfunción mitocondrial y de señales que inician la replicación anormal de PrP han sido los ejes fundamentales para entender el comportamiento de estas moléculas, el hecho más importante de estudiar el tratamiento es descubrir vías que farmacológicamente sean reversibles, los estudios más prometedores se mencionarán a continuación, como futuras dianas farmacológicas en ECJ.

Un ejemplo alentador es la inhibición genética localizada de la rama URP de los PrP que comanda la síntesis de proteínas mal plegadas, que puede prevenir la neurodegeneración¹⁷. Otra diana farmacológica es la sobreexpresión de la coenzima GADD³⁴ y de una fosfatasa específica para la prostaglandina F_{2α}, que produce la reducción de los niveles de proteína priónica por la interferencia de ARN, y al reducir los niveles de F_{2α} se vio un rescate de sinapsis y la disminución de pérdida neuronal¹⁸, otro objetivo es actuar sobre la disfunción mitocondrial con la administración de NAD (+) que mejora significativamente la actividad sináptica y retrasa el deterioro motor¹⁹.

Finalmente, se menciona la inclusión de anticuerpos terapéuticos, los cuales pueden ser desarrollados para ser utilizados en el bloqueo de la captación neuronal de agregados de proteínas y de la misma manera promover su aclaramiento y eliminación³⁹.

En el caso, así como en la tendencia mundial, la ECJ esporádica tiene un curso letal, después de la rabia, quizás es la patología del SNC con mayor letalidad reportada; aún no se han optimizado los tratamientos con seguridad terapéutica que permitan administrarse en seres humanos; sin embargo la búsqueda de la diana farmacológica tiene que obedecer a objetivos tales como: detener la replicación priónica, conservar la mayor cantidad de neuronas sanas libres de priones, recuperar las sinapsis neuronales y detener la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo. Saber que los pacientes afectados tendrán etapas terminales es evitar complicaciones de postración como: neumonías, úlceras de decúbito y tromboembolismos que son problemas que pondrán en riesgo la vida.

Conclusiones

La ECJ esporádica es una entidad muy poco frecuente en países latinoamericanos, y Ecuador no es la excepción, el caso no corroboró ninguna exposición de riesgo a material contaminado, o una zoonosis, como puertas de entrada que indiquen una forma adquirida, por lo tanto la forma esporá-

dica es la más concordante con la paciente; el caso presentó un síndrome de Crutzfeldt Jakob típico, cuyo signo cardinal es la demencia de rápida instauración, que fue antecedido por cambios conductuales, abulia y síndrome cerebelar hemisférico. Después del análisis casuístico se puede decir que el caso obedece todos los criterios diagnósticos para garantizar la correcta etiología del cuadro. Como se vio en varios estudios, se identifican fenotipos clínicos, imagenológicos e inclusive en el electroencefalograma que permiten el diagnóstico de subvariantes genotípicas. La peculiaridad y la inespecífica afectación multisistémica con el debut de síntomas psiquiátricos son quizás los mayores causantes de confusión diagnóstica, por lo tanto los psiquiatras son los profesionales de salud que más familiarizados deben estar con la ECJ y su sospecha clínica. Es obligatorio complementar el estudio con inmunohistoquímica de LCR, además el de perfil de marcadores tumorales y de indicadores autoinmunes, pues ante la negatividad se descartarán otras causas de demencias similares. La presencia de la proteína Tau y de la proteína 14-3-3 evidencian actividad priónica en el tejido cerebral; la presentación atípica en el caso se refiere a la afección multisistémica variante antes de aparecer la demencia de rápida progresión, el EEG tuvo trazos típicos y las imágenes de la RMN también compaginan con los casos reportados en la literatura; la historia natural desde el inicio de los síntomas hasta el fallecimiento fue de un año y dos meses con una demencia de cuatro meses desde su inicio hasta producir postración; por lo tanto el caso puede ser dividido en tres etapas, desde el comienzo de los cambios conductuales hasta el inicio de la de la demencia y el mutismo, luego desde el mutismo acinético a la postración y posteriormente la fase máxima de letalidad con la exacerbación de la afección a los sistemas piramidales y extrapiramidales. Finalmente en el estudio post mortem se evidenció marcada atrofia cortical temporal y subcortical, una vez más característica distinguible de la subvariante clásica de la enfermedad por priones. La situación del Ecuador con la investigación de ECJ, recién comienza, pero se han implementado políticas de salud para completar los estudios de patologías priónicas con laboratorios de inmunohisto-neuropatología, como avance en el conocimiento de este grupo de entidades poco frecuentes.

Dedicatoria

A la memoria del señor Miguel Ernesto Alemán Espinosa que en paz descansa, por ser guía trascendental en el crecimiento profesional de los autores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. POLO JM. The history and classification of human prion diseases, *Rev Neurol* 2000; 31 (2):137-4.
2. GAJDUSEK DC, GIBBS CJ JR, ALPERS M. Experimental transmission of a Kurulike syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966; 209:7946.
3. GIBBS CJ JR, GAJDUSEK DC, ASHER DM, ALPERS MP, BECK E, DANIEL PM, ET AL. Creutzfeldt Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* 1968;161:3889.
4. PRUSINER SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216:136-144
5. CLARKE A., JACKSON GS., COLLINGE J. The molecular biology of prion propagation *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356:185-95.
6. ANDINO A., ARÍZAGA E. Enfermedades neurodegenerativas en el Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, período 2000-2012. (Tesis de Grado). Quito: Universidad Central del Ecuador; 2013.
7. ALARCÓN F, SALINAS R, RÁBANO A. Enfermedad de Creutzfeldt Jakob Esporádico: Presentación del Primer Caso Clínico – Patológico en Ecuador. *Rev Neuro* 2009; 18(3):45-48.
8. SÁNCHEZ J, CENTANARO M, KUON YENG J, LUCERO S, LARA T. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Presentación de un caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Neuro* 2009; 21(3):36-39.
9. ZERR I, KALLENBERG K, SUMMERS DM, ROMERO C, TARATUTO A, HEINEMANN U, BREITHAUPT M, ET AL. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2009;132(10):2659-68.
10. IRONSIDE JW. Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain Pathol* 1996;6:379-88.
11. VAN DIJK JMC, BRUGGE KC, WILLINSKY RA, WALLACE MC. Clinical course of cranial dural arteriovenous fistulas with long-term persistent cortical venous reflux. *Stroke* 2002; 33:1233-6.
12. KANO S, OGAWA K. Auris Creutzfeldt-Jakob disease, hyperparathyroidism presentation *Nasus laringe*. 2000; 27(3):281-3.
13. BODEMER W, KAUP FJ. Basic research on the transmission of BSE to humans. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*. 2002;109(8) 338-41.
14. PRIOLA SA, VORBERG I. Molecular aspects of disease pathogenesis in the transmissible spongiform encephalopathies. *Methods Mol Biol*. 2004;268:517-40.
15. FERENČÍK M1, NOVÁK M, MIKULA I, J. Sokol. Prions - neurodegenerative diseases caused by prions, protein molecules infectious. *Bratisl Lek Listy*. 1998; 99 (8-9):486-98.
16. HALLIDAY M, RADFORD H, MALLUCCI GR. Prions: the generation and spread against neurotoxicity. *J Biol Chem*. 2014; 289 (29):19862-8.
17. MORENO JA, HALLIDAY M, MOLLOY C, RADFORD H, VERITY N, AXTEN JM, ET AL. Oral therapy targeting the unfolded protein response prevents clinical disease and neurodegeneration in prion-infected mice. *Sci Transl Med*. 2013;5(206): 206-138.
18. MORENO JA, RADFORD H, PERETTI D, STEINERT JR, VERITY N, MARTIN MG, ET AL. Supported by translational repression eIF2 α -P half prion neurodegeneration *Science*. 2012; 485(7399):507-11.
19. ZHOU M, OTTENBERG G, SFERRAZZA GF, HUBBS C, FALLAHI M, RUMBAUGH G, ET AL. Induced by misfolded prion protein is neuronal death due to depletion of NAD + and can be relieved in vitro and in vivo replacement for NAD + *Brain*. 2015; 138 (4): 992-1008.
20. YUAN Z, YANG L, CHEN B, ZHU T, HASSAN MF, YIN X. Protein misfolding cyclic amplification induces the conversion of recombinant prion protein PrP oligomers cause neuronal apoptosis. *J Neurochem*. 2015; 133(5):722-9.
21. PEDERSEN NS, SMITHE. Prion diseases: epidemiology in man. *APMIS*. 2002;110(1):14-22.
22. SAMMAN I, SCHULZ-SCHAEFFER WJ, WÖHRLE JC, SOMMER A, KRETZSCHMAR HA, HENNERICI M. Clinical and magnetic resonance range in Creutzfeldt-Jakob heterozygosity at codon 129 and Type 2 prion protein. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 67(5):678-81.
23. PARCHI P, GIESE A, CAPELLARI S, BROWN P, SCHULZ-SCHAEFFER W, WINDL O, ET AL. Classification of Sporadic Creutzfeldt- Jakob Disease Based on Molecular and Phenotypic Analysis of 300 Subjects. *Ann Neurol*. 1999; 46(falta mencionar el número): 224-233.
24. CASTELLANI R.J., COLUCCI M, XIE Z, ZOU W, LI C, PARCHI P, ET AL. Sensitivity of 14-3-3 protein test varies in subtypes of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2004; 63: 436-442.
25. ZERR I, SCHULZ-SCHAEFFER W, GIESE A, BODEMER M, SCHROTER A, HENKEL K, ET AL. Current Clinical Diagnosis in Creutzfeldt-Jakob Disease: Identification of Uncommon Variants. *Ann Neurol* 2000; 48:323-329.
26. KOJIMA G1, TATSUNO BK, INABA M, VELLIGAS S, MASAKI K, LIOW KK. Creutzfeldt-Jakob disease: a case report and differential diagnosis. *Hawaii J Med Public Health*. 2013; 72(4):136-9.
27. GOEDERT M. Alzheimer's and Parkinson's diseases: The prion concept regarding A β assembly, tau and α -synuclein. *Science*. 2015; 349 (6248):1255-555.
28. SZWED A1, MIŁOWSKA K. The role of proteins in neurodegenerative disease. *Postepy Hig Med Dosw*. 2012; 66: 187-95.
29. IRONSIDE JW, JEFE MW. Neuropathology and molecular biology of variant Creutzfeldt-Jakob. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2004; 284:133-59.
30. VAN EVERBROECK B, BENDICIONES J, CRAS P. Cerebrospinal fluid biomarkers in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurol Neurosurg*. 005; 107(5):355-60.
31. CAMBIER DM, KANTARCI K, WORRELL GA, WESTMORELAND BF, AKSAMIT AJ. Lateralized abnormalities and focal clinical, EEG and MRI FLAIR Creutzfeldt-Jakob. *Clin Neurophysiol*. 2003; 114(9):1724-8.
32. MEISSNER B1, KALLENBERG K, SÁNCHEZ-JUAN P, COLLIE D, SUMMERS DM, ALMONTI S, ET AL. Profiles MRI lesions Creutzfeldt-Jakob sporadic. *Neurol*. 2009; 72(23):1994-2001.
33. MÉNDEZ OE, SHANG J, JUNGREIS CA, KAUFER DI. Diffusion weighted MRI in Creutzfeldt-Jakob disease: better diagnostic marker CSF 14-3-3 protein?. *J Neuroimagen*. 2003; 13 (2):147-51.
34. KANDIAH N, TAN K, PAN AB, AU WL, VENKETASUBRAMANIAN N, TCHOYOSON, ET AL. Creutzfeldt-Jakob disease: that the diffusion-weighted images anomaly is associated with complex EEG papers?. *J Neurol*. 2008; 255(9):1411-4.

35. VAN EVERBROECK B, BENDICIONES J, CRAS P. Cerebrospinal fluid biomarkers in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2005;107(5): 355-60.
36. SATOH K, SHIRABE S, TSUJINO A, EGUCHI H, MOTO-MURA, HONDA H, ET AL. Total tau protein in the cerebrospinal fluid and diffusion-weighted MRI as an early diagnostic marker of Creutzfeldt-Jakob. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;24(3):207-12.
37. SATOH K, SHIRABE S, EGUCHI H, TSUJINO A, MOTOMURA M, SATOH A, ET AL. Chronological changes on MRI and CSF biochemical markers in patients with Creutzfeldt-Jakob. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;23(6):372-81.
38. KOVANEN J. Clinical characteristics of familial and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Finland. *Acta Neurol Scand.* 1993; 87(6):469-74.
39. HOLMES BB, DIAMANTE MI. Prion protein Tau properties as: the importance of the extracellular Tau as a therapeutic target. *J Biol Chem.* 2014; 289(29):19855-61.