

## Demencia viral transmisible. Confirmación de un caso de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Vladimir Zaninovic, M.D.<sup>1</sup> y Alvaro Dueñas, M.D.<sup>2</sup>

### EXTRACTO

**El laboratorio, mediante la inoculación en animal de una biopsia de cerebro, comprueba un caso de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que se había diagnosticado en Cali clínicamente. Se hace una reseña histórica de la entidad, de sus características clínicas y patológicas y se destaca el peligro potencial de transmisión a través de instrumentos utilizados en procedimientos quirúrgicos o autopsias a nivel del sistema nervioso central en pacientes con esta enfermedad.**

### INTRODUCCION

Zaninovic y Dueñas<sup>1</sup> informaron sobre un posible caso de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJ) en Cali, que se identificó con base en observaciones clínicas, electroencefalográficas y anatomopatológicas. Sin embargo, el diagnóstico definitivo de esta entidad sólo se puede hacer cuando se transmite experimentalmente inoculando tejido cerebral del enfermo a un animal de laboratorio, que debe desarrollar la enfermedad después de un largo período de incubación a partir del momento de ser inoculado.

### RESEÑA HISTORICA

En 1920, Creutzfeldt<sup>2</sup> publica el primer caso de la enfermedad. En 1921 Jakob<sup>3</sup> escribía: "...recientemente he observado tres pacientes cuyas manifestaciones clínicas y hallazgos neuropatológicos no corresponden con ninguna de las afecciones conocidas hasta ahora... actualmente he visto un caso enfer-

mo que, sin lugar a dudas, se relaciona con los otros tres. Por otra parte, el caso que Creutzfeldt acaba de describir como una particular afección del sistema nervioso central es idéntico en sus aspectos esenciales a mis cuatro casos..." Y agregaba: "...a primera vista, la etiología de esta enfermedad no parece ser uniforme... y no se puede excluir la posibilidad de un origen tóxico o post-encefalítico..."<sup>3</sup> Algún tiempo después, en 1923, el mismo Jakob en su libro "Las enfermedades extrapiramidales", publicó en detalle el estudio anatomoclínico de un quinto caso observado por él: "...la corteza cerebral mostraba neuronas en diversos grados de degeneración, había proliferación glial protoplasmática y fibrilar con satelitosis y algunas rosetas y, finalmente, era notable la existencia de un fino estado esponjoso. Era llamativa la normalidad de la sustancia blanca y de los vasos sanguíneos, así como la ausencia de alteraciones de tipo inflamatorio..." Aunque Creutzfeldt no volvió a comunicar nuevos casos, Spielmeyer<sup>4</sup> en 1922 distingue por primera vez con el epónimo de Creutzfeldt-Jakob a esta enfermedad. Desde entonces se han usado muchos otros nombres pero hoy en día casi universalmente se la llama enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Aunque casi todos los casos son de ocurrencia esporádica, la indiscutible incidencia familiar que se ha visto en un cierto número de familias afectadas por la enfermedad en una o varias generaciones hizo que, sin excluir un posible factor exógeno, se considerara la posibilidad de un mecanismo genético en su patogenia. Hasta 1968, la hipótesis de una causa vascular y la posibilidad de un factor tóxico exógeno, eran las únicas explicaciones provisionales en el terreno etiológico.

El largo debate entre los partidarios de la hipótesis unicista y los que consideraban que la enfermedad de CJ no era sino un complejo sindromático de etiología múltiple, quedó zanjado de manera espectacular en 1968 cuando Gibbs *et al.*<sup>5</sup> reprodujeron por primera vez en un chimpancé el cuadro patológico humano al inocular parte de una biopsia cerebral obtenida de un paciente de 59 años de edad que presentaba una forma cerebelosa de la enfermedad de CJ de 8 meses de duración. El inóculo se inyectó por vía intracerebral e intravenosa y 13

1. Profesor Auxiliar, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

2. Profesor, Departamento de Microbiología, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.

meses después, el animal de experimentación inició una ataxia progresiva, temblor, mioclonias, fasciculaciones, somnolencia, trastornos visuales y una demencia completa. Sacrificado por exsanguinación 3 meses más tarde, se comprobó severa espongirosis y pérdida neural, predominantes en la corteza cerebral y en los núcleos basales, además de proliferación e hipertrofia astrocitaria que afectaban preferentemente el cerebelo<sup>5</sup>.

Dos desgraciados accidentes médicos en los que ocurrió la transmisión iatrogénica accidental de hombre a hombre<sup>6,7</sup>, los casos observados en un matrimonio vienés<sup>8</sup>, otro en Inglaterra<sup>9</sup> y 3 casos más también en Inglaterra que según un reciente informe<sup>10</sup> quizás se relacionaban con procedimientos dentales, han confirmado en el hombre los resultados obtenidos en el animal de experimentación.

La publicación del presente informe se justifica por el hecho de ser el primer caso de Colombia que se confirma por el laboratorio y por la necesidad de alertar a los neurólogos, neurocirujanos, patólogos, etc., sobre los peligros de transmisión del agente causante de la enfermedad a otras personas que por razones diagnósticas, terapéuticas, o de manejo, se pueden exponer a este agente y adquirir la enfermedad.

## MATERIALES, METODOS Y RESULTADOS

El paciente (RMS, Historia Clínica Nº 646746), quizás el primero informado con enfermedad de CJ en la región, ingresó al Hospital Universitario del Valle (HUV) en octubre 4, 1976 y murió en diciembre 31 del mismo año, pero no se le practicó autopsia.

Durante la permanencia del paciente en el HUV, se le tomó una biopsia de cerebro parte de la cual se envió al Instituto Nacional de Salud en Bogotá para examen patológico<sup>1</sup>. El resultado de este examen fue compatible con enfermedad de CJ. Otra parte de la biopsia se almacenó a  $-70^{\circ}\text{C}$  en el Laboratorio de Virus del Departamento de Microbiología de la Universidad del Valle y se remitió algún tiempo después al Laboratorio de Estudios del Sistema Nervioso Central en los Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos. El siguiente es el informe de este laboratorio: "Intento de transmisión de cerebro de la paciente RMS. La biopsia se recibió en buenas condiciones. En febrero 28 de 1979, un 5% de la biopsia fue inoculado intracerebralmente en un mono araña. El período de incubación fue de 28 meses y el animal murió en junio 25 de 1981. Los tejidos de este animal, al examen, confirmaron patológicamente el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob".

## DISCUSION

La verdadera revolución que el descubrimiento del agente que causa la enfermedad de CJ ha significado para la medicina en general, y para la neurología en particular, puede tener alcances insospechados. En la actualidad se intenta demostrar, aunque todavía sin éxito, la etiología infecciosa de otras enfermedades consideradas hasta ahora como degenerativas, principalmente la esclerosis múltiple, la esclerosis lateral amiotrófica y el parkinsonismo. Sin embargo, la reciente producción experimental de un cuadro neurológico característico y de una encefalopatía espongiforme típica a partir de 2 casos de

enfermedad de Alzheimer de incidencia familiar<sup>11</sup>, y de 3 casos de heredoataxia espinoso-cerebelosa del tipo del síndrome de Gerstmann-Sträussler<sup>12</sup>, son pasos alentadores en el apasionante camino recorrido desde cuando Gajdusek *et al.*<sup>13</sup> transmitieron por primera vez al chimpancé un caso de kuru, enfermedad neurológica progresiva y rápidamente mortal que era endémica entre los miembros de las tribus Fore de Papua, Nueva Guinea, y que desde el punto de vista clínico y anatómopatológico, tiene una semejanza estrecha con la enfermedad de CJ.

Las alteraciones histopatológicas del modelo experimental de ambas enfermedades humanas, la enfermedad de CJ y el kuru, son idénticas a las observadas en el scrapie de las ovejas y cabras, y en la encefalopatía transmisible del visón, enfermedades animales en las que también se ha demostrado una causa infecciosa. Estas cuatro entidades constituyen el grupo de las encefalopatías espongiiformes subagudas, producidas por virus no convencionales, que se llaman así por no haber sido visualizados ni aun por microscopía electrónica, por el largo período pre-clínico de incubación (hasta varias décadas), por la ausencia de respuesta inmunológica descubrible en el organismo huésped y por su increíble resistencia a los agentes físicos y químicos que habitualmente inactivan a los virus convencionales.

Aunque se ha logrado transmitir la enfermedad de CJ usando tejido cerebral fresco procedente de autopsias y de biopsias, así como a partir de cultivos de explantes cerebrales infectados, de tejido cerebral mantenido en formalina durante varios años y también de riñón, hígado, pulmón y ganglios linfáticos, el virus ha resultado invisible a la observación microscópica electrónica aplicada a secciones de tejido cerebral y a suspensiones concentradas y purificadas con alto poder de infectividad.

Se ha acumulado, por tanto, evidencia suficiente para pensar que este y otros virus no convencionales bien pueden representar una nueva clase de microorganismos. En efecto, poco se sabe de su estructura molecular; su reservorio en la naturaleza y el mecanismo natural de transmisión de la enfermedad también permanecen desconocidos<sup>14</sup>. Por último, y quizás como consecuencia parcial de lo anterior, todos los intentos terapéuticos que se han hecho en pacientes con comprobación definitiva de la enfermedad han resultado hasta ahora infructuosos.

Además, no sobra insistir acerca de la resistencia que el agente presenta a los desinfectantes (formol, etc.) comúnmente usados para muchos utensilios quirúrgicos, que incluyen electrodos intracerebrales, y su completa estabilidad a las condiciones ambientales de temperatura y humedad. Estos factores le permiten permanecer activo por tiempo indefinido en instrumental o recipientes contaminados sobre todo con material proveniente del SNC de estos enfermos y no esterilizados al autoclave. En consecuencia, es imperativo advertir sobre el peligro potencial que representa para muchas personas que al tener heridas o lesiones cutáneas se pongan en contacto con tales implementos. También vale la pena recordar el concepto de Gálvez y Cartier<sup>15</sup> sobre la responsabilidad que tienen los médicos y enfermeras en "...la diseminación iatrogénica del virus, único mecanismo de producción de la enfermedad demostrado hasta ahora en la especie humana..."

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. D. Carleton Gajdusek, Director del Laboratorio de Estudios del Sistema Nervioso Central, Institutos Nacionales de Salud de los Estados Unidos y a sus colaboradores, haber aceptado la biopsia de la paciente para examen mediante inoculación en un primate y la subsiguiente observación del mismo durante dos años y medio, y por todas las pruebas de laboratorio realizadas para la confirmación diagnóstica del caso descrito.

## SUMMARY

A case of Creutzfeldt-Jakob disease previously reported in Cali and diagnosed on clinical basis was confirmed by laboratory procedures (conducted at the National Institutes of Health, US) including animal inoculation of biopsy material. Brief reviews of the historical background as well as of the clinical and pathological characteristics of the disease are presented. Emphasis is made about the potential danger of transmission of the disease to people becoming in contact with instruments utilized in surgical or autopsy procedures specially at central nervous system level in patients with this disease.

## REFERENCIAS

1. Zaninovic, V. y Dueñas, A.: Un caso de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Acta Méd Valle* 10: 131-136, 1979.
2. Creutzfeldt, H.G.: Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. *Z Gesamte Neurol Psychiatrie* 57: 1-18, 1920.
3. Jakob, A.: Über eigenartige Erkrankung des Zentralnervensystems mit bemerkenswerten anatomischen Befunde (Spastische Pseudosklerose-Enzephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). *Dtsch Z Nervenheilkunde* 70: 132-146, 1921.
4. Spielmeier, W.: *Histopathologie des Nervensystems*. Springer, Berlin, pp. 335-341, 1922.
5. Gibbs, C.J. Jr., Gajdusek, D.C., Asher, D., Alpers, M., Beck, E., Daniel, P.M. y Matthews, W.B.: Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* 161: 388-389, 1968.
6. Duffy, P., Wolf, J., Collins, G., De Voe, A., Streeten, B. y Cowen, D.: Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 290: 692-693, 1974.
7. Bernoulli, C., Siegfried, J., Baumgartner, G., Regli, F., Rabinowicz, T., Gajdusek, D.C. y Gibbs, C.J.: Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet* 1: 478-479, 1977.
8. Jellinger, K., Seitelberger, F., Heiss, W.D. y Holczabek, W.: Konjugale form der subakuten spongiosen Enzephalopathie (Jakob-Creutzfeldt Erkrankung). *Wien Klin Wochenschr* 84: 245-249, 1972.
9. Matthews, W.B.: Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 38: 210-213, 1975.
10. Will, R.G. y Matthews, W.B.: Evidence for case-to-case transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 45: 235-238, 1982.
11. Rewcastle, N.B., Gibbs, C.J. y Gajdusek, D.C.: Transmission of familial Alzheimer's disease to primates. *J Neuropathol Exp Neurol* 37: 679, 1978.
12. Masters, C.L., Gajdusek, D.C. y Gibbs, C.J. Jr.: Creutzfeldt-Jakob disease virus isolations from the Gerstmann-Straussler syndrome. With an analysis of the various forms of amyloid plaque deposition in the virus-induced spongiform encephalopathies. *Brain* 104: 559-588, 1981.
13. Gajdusek, D.C., Gibbs, C.J. Jr. y Alpers, M.: Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 209: 794-796, 1966.
14. Masters, C.L. y Gajdusek, D.C.: The spectrum of Creutzfeldt-Jakob disease and the virus-induced subacute spongiform encephalopathies (pp 139-163). In *Recent advances in neuropathology*. (W.T. Smith, & J.B. Cavanagh, eds) + 296 pp., Churchill Livingstone, Edinburg, London, Melbourne and New York, 1982.
15. Gálvez, S. y Cartier, L.: *La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Una demencia transmisible*. (p. 60). Editorial Universitaria, Santiago, 145 pp, 1982.