

## Enfermedad de Creutzfeldt Jakob esporádica: Serie de casos en Perú

### Sporadic Creutzfeldt Jakob disease: Case series in Peru

Stefany Espinoza,<sup>1</sup>  Diego Canales,<sup>1</sup>  Cecilia Calderón,<sup>2</sup>  David Diaz,<sup>1</sup>  Elliot Barreto-Acevedo<sup>1</sup>

**1** Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Departamento de Neurología, Lima, Peru **2.** Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Departamento de Geriatría, Lima, Peru.

## Resumen

### Descripción de los casos:

Se presenta una serie de 6 casos con diagnóstico probable ECJ esporádica, atendidos en un hospital peruano de referencia nacional.

### Hallazgos clínicos:

Los signos clínicos relevantes fueron la demencia rápidamente progresiva y las mioclonias , seguidas del mutismo acinético y signos piramidales.

### Tratamiento y resultados:

De los casos presentados , el 80% fueron varones , con edad de presentación promedio a los 65 años y tiempo de duración desde el diagnóstico hasta el deceso de 6.5 meses . Se realizó examenes de laboratorio, imágenes ( Resonancia Cerebral) y dosaje de proteína 14.3.3 para apoyo a la sospecha clínica .No se cuenta con un tratamiento efectivo al momento para dicha patología.

### Relevancia Clínica:

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una enfermedad neurodegenerativa, progresiva, mortal, de baja prevalencia e incidencia . Se requiere de gran sospecha clínica y la exclusión de otras etiologías. Actualmente no hay un tratamiento para esta entidad y hay alta probabilidad de muerte antes del año.



**Citación:** Espinoza S, Canales D, Calderón C, Diaz D, Barreto-Acevedo E. Enfermedad de Creutzfeldt Jakob esporádica: Serie de casos en Perú. Colomb Méd (Cali),2024; 55(1):e2035821 .<http://doi.org/10.25100/cm.v55i1.5821>

**Recibido:** 24 Oct 2023

**Revisado:** 23 Ene 2024

**Aceptado :** 18 Mar 2024

**Publicado:** 30 Mar 2024

#### Palabras clave:

Enfermedades por Prión; Priones; Síndrome de Creutzfeldt-Jakob; Demencia; Perú.

#### Keywords:

Prion diseases; Prions; Creutzfeldt-Jakob syndrome; Dementia; Peru.

**Copyright:** © 2024 Universidad del Valle



**Conflictivo de interés:**

Ninguno

**Autor de correspondencia:**

**Stefany Espinoza.** Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Departamento de Neurología, Lima, Perú. E-mail: [stefany.espinoza@unmsm.edu.pe](mailto:stefany.espinoza@unmsm.edu.pe)

## Abstract

**Description of the cases:**

A series of 6 cases with a probable diagnosis of sporadic CJD, treated in a Peruvian national reference hospital, are presented.

**Clinical findings:**

The relevant clinical signs were rapidly progressive dementia and myoclonus, followed by akinetic mutism and pyramidal signs.

**Treatment and results:**

Of the cases presented, 80% were men, with an average age of presentation of 65 years and duration from diagnosis to death of 6.5 months. Laboratory tests, images (Brain Resonance) and protein dosage 14.3.3 were performed to support the clinical suspicion. There is no effective treatment at the moment for said pathology.

**Clinical Relevance:**

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a progressive, fatal, neurodegenerative disease of low prevalence and incidence. Great clinical suspicion and the exclusion of other etiologies are required. Currently there is no treatment for this entity and there is a high probability of death before one year

## Contribución del estudio

**1) ¿Por qué se realizó este estudio?**

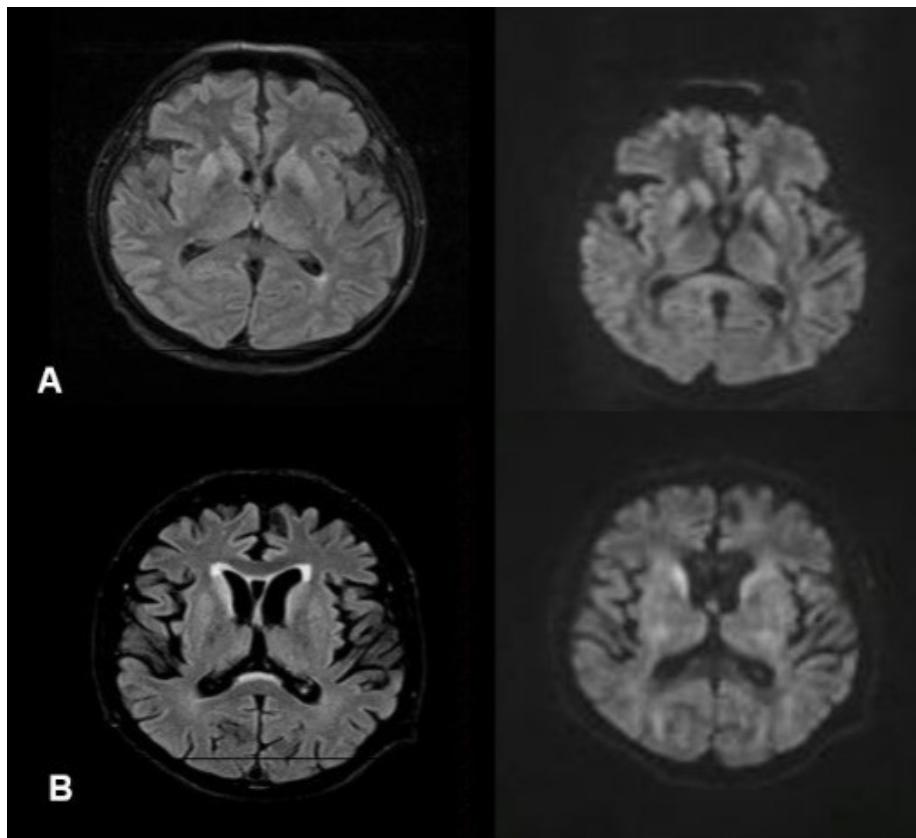
Para presentar la serie de casos de un Hospital de referencia Nacional haciendo uso de los criterios Diagnósticos actuales para esta enfermedad dado que la data actualizada de esta patología es pobemente reportada.

**2) ¿Cuales fueron los resultados más relevantes del estudio?**

- De los casos presentados, el 80% fueron varones.
- La edad de presentación promedio es los 65 años .
- El tiempo de duración desde el diagnóstico hasta el deceso de 6.5 meses.
- Las manifestaciones clínicas tempranas en nuestro estudio fueron cognitivas y conductuales
- Nuestra serie de casos el 100 % de los mismos presento un patrón FIRDA (actividad frontal delta intermitente) seguido de ondas agudas bifásicas 33%, ondas agudas trifásicas 50%.

**3) ¿Que aportan estos resultados?**

Ampliación del conocimiento respecto a esta patología y sus formas de presentación clínicas así como hallazgos en pruebas auxiliares.



**Figura 1.** A) RM de encéfalo FLAIR y difusión: Hiperseñal y restricción, respectivamente, en caudados y putámenes (Caso 1). B) RM de encéfalo: Leve incremento de intensidad en FLAIR a nivel de núcleos caudados bilaterales, mostrando restricción a la difusión. Moderada atrofia cerebral (Caso 4)

## Introducción

La Enfermedad de Creutzfeld Jakob (ECJ), es una enfermedad neurodegenerativa progresiva y fatal, causada por la conversión de la proteína priónica del cerebro normal (la forma celular de la proteína relacionada con priones PrP<sup>C</sup>), en una forma mal plegada, la proteína scrapie (PrP<sup>Sc</sup>) <sup>1</sup>.

Hay tres grupos principales: ECJ esporádica, ECJ genética y ECJ adquirida. La ECJ esporádica (ECJe) es la más común y representa alrededor del 85 % de los casos. Las formas genéticas representan entre el 10 y el 15 %, incluye ECJ familiar, insomnio familiar fatal y síndrome de Gerstmann-Schäussler-Scheinker. Las formas adquiridas representan del 1-5 % incluye Kuru (relacionado con el canibalismo ritual histórico en Papua Nueva Guinea), ECJ iatrogénica (ECJi) y ECJ variante (ECJv) <sup>2</sup>.

La incidencia global de la ECJ se estima que sería 1 a 2 casos por millón al año y que durante los últimos 20 años dicha incidencia pudo haberse incrementado. Esto se explicaría por la mejora de los métodos diagnósticos. La mayoría ocurren en la edad adulta tardía, entre los 50 a 70 años <sup>3</sup>.

Las presentaciones clínicas variables pueden dificultar el logro de un diagnóstico seguro. La necropsia sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico definitivo. El diagnóstico se basa en una historia clínica cuidadosa, el examen físico para buscar síntomas y signos clásicos, excluir otras causas posibles y pruebas de diagnóstico de apoyo que incluyen resonancia

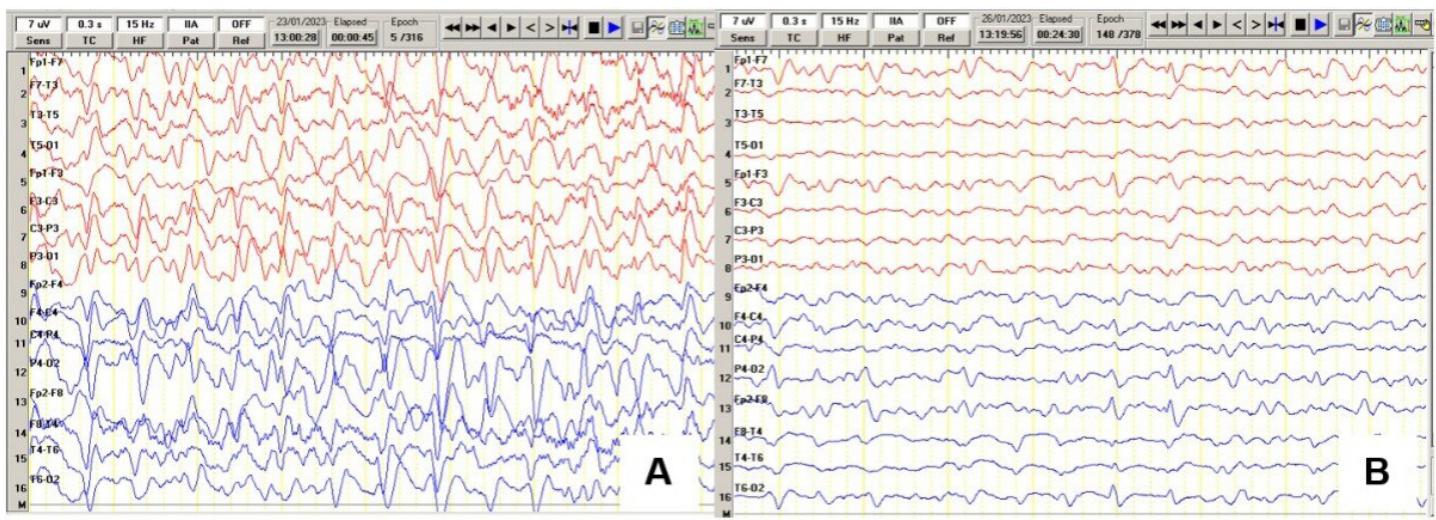


Figura 2. EEG de casos 2 (A) y 3(B). Sobre fondo lentificado (Ay B) y atenuado (B), descargas generalizadas periódicas a 0.5-1 Hz (A) y 0.8-1.2 Hz (B).

magnética cerebral (RM), electroencefalograma (EEG), estudio de la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y las pruebas genéticas<sup>4</sup>.

No existe un registro oficial en el Perú que contabilice estos pacientes, por lo que cada institución brinda reportes cada cierto tiempo según la frecuencia de esta patología. El objetivo principal del presente estudio fue identificar las principales manifestaciones clínicas y los métodos de diagnósticos de una serie de casos de pacientes que cumplieron con los criterios de ECJe probable, atendidos en un hospital de referencia nacional.

### Presentación de casos

#### Caso 1

Varón de 63 años, con un antecedente médico de hipotiroidismo, hepatitis B y amebiasis intestinal. Con un tiempo de enfermedad de un mes, caracterizado por inestabilidad progresiva para la marcha y para la prehensión de objetos, además alucinaciones visuales y episodios de confusión fluctuante. Al examen físico el paciente está despierto, inatento, orientado solo en persona, obedecía parcialmente a órdenes, hemiparesia izquierda, hipocinesia global, reflejos osteotendinosos conservados, reflejo de prehensión positivo, temblor postural y cinético a predominio de miembro superior izquierdo, no dismetría, no signos meníngeos. Tres semanas después presenta mioclonías en los miembros superiores con predominio derecho, estridor laringeo, mirada con desviación tónica a la izquierda, deterioro rápidamente progresivo del contenido de la conciencia, espasticidad e hiperreflexia bilateral, mutismo acinético. Ante este cuadro clínico se completa con estudios de resonancia del encéfalo el cual evidenció hiperintensidad de cabeza del núcleo caudado y putamen, con una leve restricción en difusión, además con atrofia de predominio frontotemporal (Figura 1), además EEG y resultado positivo para la proteína 14.3.3 en el líquido cefalorraquídeo. Falleció a los cinco meses de la enfermedad tras complicaciones respiratorias.

#### Caso 2

Mujer de 62 años, sin antecedentes patológicos, con un tiempo de enfermedad de un mes y medio, caracterizado por la alteración de contenido de la conciencia a corto plazo, déficit de atención, disforia y labilidad emocional. Además inestabilidad progresiva para la marcha y conducta pueril negativista. Al examen físico de la paciente está despierta, inatenta, concentración disminuida, orientada solo en persona, lenguaje hipofluente, obedecía parcialmente órdenes simples, movilizaba las extremidades, presentaba hipertonia, hiperreflexia y mioclonías multisegmentarias en las cuatro extremidades a predominio del hemicuerpo izquierdo. Dos semanas después la paciente evolucionó a dependencia funcional total, con requerimiento de sonda nasogástrica para su alimentación. Posteriormente se

**Tabla 1.** Características clínicas y laboratoriales de los pacientes.

	<b>CASO 1</b>	<b>CASO 2</b>	<b>CASO 3</b>	<b>CASO 4</b>	<b>CASO 5</b>	<b>CASO 6</b>
Edad (años)	63	62	79	71	69	58
Sexo	M	F	M	M	M	F
Tiempo de enfermedad hasta deceso (meses)	5	3	6	6	12	9
Signos y síntomas	Ataxia, deterioro cognitivo, alucinaciones visuales, mioclonías	Ataxia, deterioro cognitivo mutismo acinético, mioclonias	Deterioro cognitivo, Confusión, ataxia, mioclonias	Ataxia, confusión, deterioro cognitivo, fasciculaciones	Deterioro cognitivo, mioclonias	Deterioro cognitivo, confusión, mutismo acinético
EEG	Actividad de base lentificada generalizada, sin evidencia de descargas epileptiformes y de actividad periódica.	Actividad de base lentificada en rango theta, mediano a alto voltaje irregular, con interposición de actividad periódica trifásica difusa y acentuada en segmentos anteriores derechos	Actividad de base lentificada , actividad periódica bilateral, con ondas agudas trifásicas de mediano a gran voltaje a 0.8 -1.2 Hz, a predominio parasagital derecho	Actividad de base lentificada generalizada, sin evidencia de descargas epileptiformes y de actividad periódica.	Actividad de base lentificada con ondas trifásicas a 0.5-1.5 Hz sobre fondo con lentificación severa.	Actividad de base lentificada generalizada y desorganizada sin actividad epileptiforme ni actividad periódica.
LCR (Proteína 14.3.3)	Positivo	Positivo	No realizado	Positivo	No realizado	Positivo
	Citoquímico , y cultivos sin alteración	Citoquímico , y cultivos sin alteración	Citoquímico , y cultivos sin alteración	Citoquímico , y cultivos sin alteración	Citoquímico , y cultivos sin alteración	Citoquímico , y cultivos sin alteración

M: Masculino, F: Femenino, EEG: Electroencefalograma, RM: Resonancia Magnética, LCR: Líquido cefalorraquídeo

añadió mutismo acinético, con acentuación de hipertonia y mioclonías. Cuenta con EEG (Figura 2A) y dosaje de proteína 14.3.3 en LCR. Falleció a los tres meses de la enfermedad tras complicaciones respiratorias.

### Caso 3

Varón de 79 años, con antecedente de hipertensión arterial, con un tiempo de enfermedad de un mes, caracterizado por una desorientación intermitente progresiva y la alteración de la memoria reciente, además de una inestabilidad progresiva para la marcha y vértigo. Al examen físico paciente despierto, inatento, orientado, concentración disminuida, lenguaje conservado, fuerza muscular conservada, con evidencia de mioclonías multisegmentarias en las cuatro extremidades, sin signos piramidales. Dos semanas después apareció el lenguaje hipofluente, hiponimia, acinesia leve y deterioro rápidamente progresivo del contenido de la conciencia añadiendo mioclonías multisegmentarias. Posteriormente progresa a coma superficial, aumento de mioclonías en miembros inferiores, así como fasciculaciones en las cuatro extremidades. Cuenta con exámenes de apoyo incluido EEG (Figura 2B). Falleció a los 6 meses de la enfermedad por cuadro de insuficiencia respiratoria secundario a neumonía.

### Caso 4

Varón de 71 años, sin antecedentes patológicos, con un tiempo de enfermedad de dos meses, caracterizado por la inestabilidad para la marcha progresiva y la pérdida ponderal de 10 kg, se añade una disgracia, apraxia del vestir y un trastorno de la memoria reciente. Al examen el paciente despierto, inatento, no concentrado, con abstracción nula y reflejos de liberación frontal presentes, lenguaje hipofluente, fuerza muscular conservada, con dismetría en extremidades, reflejo plantar extensor bilateral y clonus. Además, se evidenciaron fasciculaciones a nivel de los miembros inferiores a predominio de los muslos. Se completan estudios con RM del encéfalo donde se evidenció una atrofia cortical a predominio temporal mesial y frontal bilateral, hiperintensidad periventricular en los polos frontales, hiperintensidades lacunares de las coronas

radiadas de aspecto micro isquémico con restricción a la difusión (Figura 1), además EEG y en LCR, proteína 14.3.3. El cuadro clínico progresó, falleciendo un año después del inicio de cuadro clínico por complicaciones respiratorias y de estado de postración.

### Caso 5

Varón de 69 años de edad, sin antecedentes médicos, con un tiempo de enfermedad de un mes, caracterizado por alteración de la memoria a corto plazo, cefaleas, apatía y tendencia a la somnolencia. Posteriormente se añade desorientación, alteración del equilibrio, lenguaje hipofluente e inestabilidad para la marcha así como un deterioro rápidamente progresivo del contenido de la conciencia. Al examen clínico el paciente está despierto, inatento, mirada con desviación a la izquierda, mutismo acinético, con reactividad al estímulo nociceptivo profundo (gestos de dolor y retiro al estímulo), fuerza muscular conservada, mioclonías céfálica y braquial izquierda persistentes, presencia de reflejo plantar extensor bilateral, no presenta signos meníngeos. El paciente durante la estancia hospitalaria cursa con complicaciones respiratorias, falleció un año después del inicio de cuadro clínico.

### Caso 6

Mujer de 58 años, con antecedentes médicos de hipertensión arterial y diabetes mellitus, con tiempo de enfermedad de siete meses caracterizado por la alteración de la memoria a corto plazo, irritabilidad, labilidad emocional e insomnio de conciliación. Posteriormente se añade un episodio de risa inmotivada y dificultad para deglutar. Al examen físico despierta, hipoatenta, no obedece órdenes simples, episodios de risa inmotivada, anosognosia, fuerza muscular conservada, hiperreflexia, reflejo cutáneo plantar extensor, marcha cautelosa. Despues de tres semanas el cuadro progresó a mutismo acinético. Falleció dos meses después .

## Discusión

La ECJ es una enfermedad neurodegenerativa progresiva y fatal que por su incidencia es considerada rara<sup>5,6</sup>. Presentamos 6 pacientes (Tabla 1), siendo el sexo masculino el predominante, con una media de edad de 70 años. Los cuales presentaron como manifestación clínica principal el deterioro cognitivo progresivo. Dentro del abordaje de una demencia rápidamente progresiva es necesario descartar otras patologías, en nuestra institución se descartaron enfermedades metabólicas, infecciosas, tumorales, autoinmunes y medicamentosas. Durante el transcurso del seguimiento a los pacientes se fueron agregando otras sintomatologías, ya sea como mioclonías, síntomas motores, cerebelosos y casi todos terminaron con mutismo<sup>7,8</sup>.

Inicialmente el estudio de electroencefalograma mostró ondas lentas, como una encefalopatía. En nuestra serie de casos, tres presentaron evidencia de descargas generalizadas periódicas. Los otros tres presentaron solo ritmo de base lentificado<sup>9,10</sup>. El tiempo para obtener una resonancia magnética en nuestra institución es de 2-4 semanas. El cual es sensible y específico para detectar hallazgos típicos. Solo dos pacientes contaron con dicho examen, evidenciando hiperintensidades en las zonas de ganglios basales, uno en caudado y putamen bilateral y el otro en ambos caudados. Los otros pacientes presentaron citas prolongadas<sup>11,12</sup>. Mientras se iban descartando algunas patologías. Algunos de ellos presentaron la sospecha de una causa autoinmune siendo manejados como tales. Ante no haber mejoría y progresión de síntomas empezaron a cumplir criterios de probable enfermedad por priones<sup>12</sup>. A los familiares de los pacientes que contaban con los recursos necesarios, se les solicitó la proteína 14.3.3, que es sensible y específica, el cual solo se realiza de manera particular en nuestro medio. En los casos presentados de nuestra serie, cuatro de los pacientes presentaron resultados positivos. El resto de pacientes no se les realizó el estudio debido al alto costo en forma extrainstitucional<sup>13,14,15</sup>. Nuestros pacientes al darles de alta salieron con tratamiento sintomático. Ellos no aceptaron en algún momento realizar una necropsia para confirmar el diagnóstico. Por tal motivo todos nuestros pacientes quedaron con el diagnóstico probable de enfermedad de priones<sup>14</sup>. El tiempo desde el diagnóstico hasta su fallecimiento osciló entre 3-12 meses<sup>9-11</sup>. La mayoría de nuestros pacientes fallecieron por causa respiratoria. Se han investigado múltiples intervenciones terapéuticas para la ECJ, sin embargo, ningún tratamiento

ha demostrado ser eficaz. Debido a la baja incidencia de ECJ, existe una dificultad en el manejo clínico de los pacientes, tanto por el desconocimiento del manejo de la enfermedad como por la dificultad de tener diagramas de flujo bien definidos, por lo que el objetivo de la misma se centra en minimizar los síntomas y mantener la calidad de vida de los pacientes<sup>16,17</sup>.

## Conclusión

En nuestro medio, la ECJ tiene una presentación clínica variada, manifestándose con mayor frecuencia, con demencia rápidamente progresiva, seguida de mioclonías con evolución posterior a mutismo acinético. Este tipo de pacientes son un reto diagnóstico, el cual implica la sospecha clínica y la exclusión de otras etiologías. El EEG, la proteína 14-3-3 en LCR y la RM de encéfalo contribuyen en el diagnóstico. Actualmente no hay un tratamiento para esta entidad y hay alta probabilidad de muerte antes del año.

## Referencias

1. Baldwin KJ, Correll CM. Prion Disease. Seminars Neurol. 2019; 39(4): 428-39.
2. Fragoso DC, Gonçalves Filho AL da M, Pacheco FT, et al. Imaging of Creutzfeldt-Jakob Disease: imaging patterns and their differential diagnosis. RadioGraphics. 2017; 37(1): 234-57.
3. Tee BL, Longoria Ibarrola EM, Geschwind MD. Prion Diseases. Neurol Clin. 2018; 36(4): 865-897.
4. Wang H, Rhoads D, Appleby B. Human prion diseases. Current Opinion Infect Dis. 2019; 32(3): 272-276.
5. Uttley L, Carroll C, Wong R, Hilton DA, Stevenson M. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. Lancet Infectious Diseases. 2020; 20(1): e2-10.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Occurrence and Transmission. CDC; 2019. Available from: <https://www.cdc.gov/prions/cjd/occurrence-transmission.html>
7. Zerr I, Hermann P. Diagnostic challenges in rapidly progressive dementia. Expert Review Neurotherapeutics. 2018; 18(10): 761-72.
8. Figgie MP, Appleby BS. Clinical use of improved diagnostic testing for detection of prion disease. Viruses. 2021; 13(5): 789.
9. Zerr I. Laboratory diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease. N Engl J Med. 2022; 386: 1345-50. DOI: 10.1056/NEJMra2119323
10. Hermann P, Appleby B, Brandel J-P, Caughey B, Collins S, Geschwind MD, et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet Neurol. 2021; 20(3): 235-246. doi:10.1016/S1474-4422(20)30477-4.
11. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Brain. 2009; 132: 2659-68.
12. Manara R, Fragiocomo F, Ladogana A, Vaianella L, Camporese G, Zorzi G, et al. MRI abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease and other rapidly progressive dementia. J Neurol. 2024; 271: 300-309. Doi: 10.1007/s00415-023-11962-1
13. Thompson AGB, Mead SH. Review: Fluid biomarkers in the human prion diseases. Mol Cell Neurosci. 2019; 97: 81-92. doi: 10.1016/j.mcn.2018.12.003
14. Altuna M, Ruiz I, Zelaya MV, Mendioroz M. Role of biomarkers for the diagnosis of prion diseases: A narrative review. Medicina. 2022; 58: 473. Doi: 10.3390/medicina58040473
15. Muayqil T, Gronseth G, Camicioli R. Evidence-based guideline: diagnostic accuracy of CSF 14-3-3 protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2012; 79(14): 1499-506.
16. Lélis MLH, Pastick deHOAF, de Carvalho DM, Figueiredo SGM, Monteiro MJG, Cabral JJA, et al. Systematic review of pharmacological management in Creutzfeldt-Jakob disease: no options so far?. Arq Neuropsiquiatr. 2022; 80(8): 837-844. doi: 10.1055/s-0042-1755341.
17. Copeland R, Amin S, Donato A. The Management of newly diagnosed probable creutzfeldt-jakob disease in acute rehabilitation setting: a case report. Advances Clinical Medical Research Healthcare Delivery. 2022; 2(3). doi: 10.53785/2769-2779.1116.