



FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE POSTGRADO  
PROGRAMAS DE GRADOS ACADÉMICOS  
UNIVERSIDAD DE CHILE

**CORRELATO CLÍNICO DE LOS HALLAZGOS  
HISTOPATOLÓGICOS EN LA ENFERMEDAD DE  
CREUTZFELDT JAKOB**

Tesis para optar al grado de  
**MAGÍSTER EN CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS**  
Mención  
**NEUROCIENCIAS**

Autor  
**Gonzalo Quiroz Zenteno**

Director  
**Luis Cartier Rovirosa**

Santiago, Chile

Junio, 2010

## **TABLA DE CONTENIDOS**

<b>Agradecimientos</b>	1
<b>Resumen</b>	2
<b>Introducción</b>	3
Historia	3
Fisiopatología	7
Genética	9
Epidemiología	11
Formas Clínicas	12
Criterios Diagnósticos	16
Neuropatología	19
Electroencefalograma	20
Líquido Ceforraquídeo	22
Hallazgos Imagenológicos	23
<b>Objetivos</b>	27
<b>Hipótesis</b>	28
<b>Material y método</b>	29
Pacientes	29
Evaluación Histopatológica	29
Análisis Clínico	30
Correlación Clínicopatológica	32

<b>Resultados</b>	33
Evaluación Histopatológica	33
Forma Clásica	34
Forma de Heidenhain	35
Formas atáxicas	36
Forma con placas de Kuru	37
Forma Frontotemporal,	38
Evaluación Clínica	39
Forma clásica	39
Forma de Heidenhain	41
Forma Atáxica	42
Forma con placas de Kuru	43
Forma Frontotemporal	44
Correlato Clínico patológico.	45
Forma Atáxica	45
Forma con placas de Kuru	45
Forma de Heidenhain	45
Forma Frontotemporal	46
Forma Clásica	46
<b>Conclusiones</b>	47
<b>Discusión</b>	49
<b>Bibliografía</b>	50
<b>Anexos</b>	60

## **AGRADECIMIENTOS**

Deseo agradecer en primer lugar a mi esposa Mariela, por su incansable apoyo, ánimo y cariño. Por el tiempo que me ha concedido, un tiempo robado a la historia familiar y que con amorosa paciencia me acompañó en todo el proceso del postgrado, especialmente en mi trabajo de tesis, sin el cual la evolución y finalización de este largo proyecto no hubiese sido posible.

Agradezco a mis padres por toda su ayuda que me han permitido avanzar y desarrollarme en un profesional capaz e íntegro.

Y finalmente quiero agradecer profundamente a mi director de tesis, Prof. Dr. Luis Cartier, mi mentor, que con una firmeza cálida me alentó en todo el camino en éste magister, por motivarme a diario, por su ayuda en aclarar mis ideas y por entregarme desinteresadamente toda su invaluable experiencia.

## RESUMEN

**Introducción:** La encefalopatía espongiforme subaguda fue identificada clínica e histopatológicamente por Creutzfeldt en 1920 y Jakob en 1923. En 1966 Gajdusek y luego Gibbs en 1968 demostraron la transmisión experimental. Prusiner en 1982 identificó como agente patogénico una proteína infectante (prión). La incidencia mundial de la enfermedad es de un caso por millón de habitantes por año. En Chile de acuerdo al Ministerio de Salud sería de 3 casos por millón, por año. El diagnóstico definitivo es histopatológico en pacientes con clínica y exámenes complementarios compatibles. **Objetivos:** Realizar una evaluación semicuantitativa del daño histológico, de 40 pacientes con ECJ definitiva. Describir el cuadro clínico, para finalmente correlacionar ambas variables y definir las formas clínicas de la enfermedad. **Material y Método:** Se evaluaron 40 casos con estudio clínico y neuropatológico completo. Se definieron 13 áreas del SNC para el análisis histológico, donde se midió espongiosis, pérdida neuronal y gliosis, para obtener un “índice de daño”. El análisis clínico se basó en cinco en la evolución de los cambios conductuales y cognitivos, estado de vigilancia y sueño, compromiso visual, alteraciones motoras y fenómenos epilépticos. Finalmente la intensidad del daño se correlacionó con las características del cuadro clínico predominante. **Resultados:** De la serie de 40 casos estudiados clínica y anatomopatológicamente se logró identificar 5 formas de la enfermedad 70% correspondieron a la forma Clásica, 12,5% Forma de Heidenhain, 10% la forma Atáxica, 5% forma con Placas de Kuru y 2,5% forma FrontoTemporal. **Conclusión:** Encontramos una consistente convergencia entre los hallazgos histopatológicos, refiriéndonos a las áreas y la intensidad de las lesiones, y la expresión de su cuadro clínico.

## INTRODUCCIÓN

### **HISTORIA**

Tradicionalmente se adjudica a **Hans Gerhard Creutzfeldt** y a **Alfons María Jakob** la concepción de las primeras descripciones de la enfermedad. Estos autores alemanes publicaron entre 1920 y 1923 la descripción de pacientes con sintomatología diversa como delirio, ataxia, ceguera, mioclonías y crisis convulsivas, una rápida evolución clínica hasta un inevitablemente fallecimiento y que no correspondían a ninguna entidad conocida hasta ese momento. En su descripción anatomopatológica Jakob mencionaba la presencia de una degeneración vacuolar en la corteza cerebral, junto a una proliferación astrocítica y degeneración neuronal (1, 2, 3, 4).

**Spielmeyer** en 1922 utilizó por primera vez el epónimo “enfermedad de Creutzfeldt-Jakob” para describir varios casos de afecciones neurodegenerativas que se distinguían neuropatológicamente por pérdida neuronal, gliosis y clínicamente por síndromes demenciales y alteraciones piramidales y extrapiramidales (5).

La gran variedad de formas de presentación de la enfermedad se evidencia cuando en 1929, **Heidenhain** describió a dos pacientes con un cuadro de demencia subaguda, asociada a pérdida de visión de origen cortical (6). Luego en 1936, **Gerstmann, Sträussler y Scheinker** describieron una familia con varios miembros fallecidos de ataxia cerebelosa y demencia progresiva (7). Finalmente en 1965 por **Brownell y Oppenheimer** describieron a cuatro pacientes en los que la enfermedad había comenzado por una ataxia cerebelosa progresiva (8).

El supuesto carácter infectante de la enfermedad no fue fácil de establecer. Comienza cuando en 1956, **Vincent Zigas**, oficial médico alemán que trabajaba para el Departamento de Salud Pública del Territorio de Papúa y Nueva Guinea, inició la investigación de una enfermedad inédita que afectaba a un importante número de individuos de un grupo indígena de la región de *Moke*, en el interior inexplorado de las Tierras Altas. El describió “un grupo de personas fueron descubiertas sufriendo de una nueva forma de encefalitis atribuida a hechicería y a la que ellos llamaban *Kuru*, que en jerga indígena significa “calofrío” (9). Zigas y **Gajdusek**, pediatra y virólogo estadounidense, describieron que la enfermedad parecía afectar preferentemente a mujeres y niños, y se caracterizaba por ataxia cerebelosa y temblor progresivo; la muerte sobrevinía al cabo de un año desde el inicio, en un estado de profundo deterioro neurológico. Esta tribu llamada *fore*, grupo cultural y lingüístico con costumbres propias de la edad de piedra, practicaban un canibalismo ritual que les llevaba a comerse a sus parientes fallecidos (10).

En 1957, **Igor Klatzo**, en estudios que había llevado a cabo con seis cerebros de kuru, textualmente dijo “Parece ser una nueva y a lo que más se parece es a la descrita por Jakob y Creutzfeldt” (11). Luego en 1959, **William Hadlow** asoció el kuru con el scrapie o temblor ovino, una enfermedad de las ovejas que había sido transmitida experimentalmente en Francia en 1936, por **Cuillé** y **Chelle**, investigadores de la Escuela Veterinaria de Toulouse (12, 13) En 1966, Gajdusek logró con éxito la transmisión del kuru a los chimpancés, y dos años más tarde, **Gibbs** logró la inoculación a estos animales de tejido infectado de pacientes con Creutzfeldt-Jakob, los que desarrollaron la enfermedad 13 meses después. Ambos introdujeron el término “encefalopatía esponjiforme trasmisible” (14,15). Daniel Carleton Gajdusek recibió el premio Nobel de medicina en 1976 por sus trabajos acerca de las infecciones por los llamados “virus lentos”.

El agente responsable de estas enfermedades no tenía respuesta y parecía invisible cuando se pretendía demostrar su presencia con medios directos o indirectos. Durante años se utilizó el término de “infecciones lentas”, concepto propuesto en 1954 por **Sigurdsson**, investigador islandés, a partir de su experiencia en el estudio de dos enfermedades ovinas, *maedi* y *scrapie*.

En 1966 **Tikvar Alpers**, sugirió que una estructura transmisible, libre de ácidos nucleicos. Esto llevó a que **John Griffith**, el año siguiente, sugiriera que el agente sería una proteína. La detección de fibrillas anormales en cerebros infectados de *scrapie* por **Merz** en 1981 se consideró como la primera evidencia morfológica del agente infeccioso (16, 17). Luego de incesantes estudios, **Bolton** en 1982 aisló una proteína proteasa resistente y luego **Prusiner el mismo año** identificó una “small proteinaceous infection particles” que denominó “prion”. Posteriormente en 1985 **Oesch** estableció que el prión (PrP 27-30) era la copia de una proteína normal de membrana y que **Borchelt** 1990 reconoció que el prión era sólo una transposición espacial de la proteína normal.

**Stanley Prusiner** en base a todos los estudios, propuso la llamada hipótesis de “sólo proteína” por la que recibió múltiples críticas (18, 19), y que lo llevó a obtener el premio Nobel de medicina en 1997.

**Will** en 1996, publica una serie de 10 casos de ECJ en el Reino Unido, encontrando que tres de los pacientes tenían manifestaciones clínicas y neuropatológicas singulares, que permitían definir una nueva variante de la enfermedad, eventualmente ligada a la Encefalopatía espongiforme bovina. (20).



## **Enfermedad de Creutzfeldt Jakob nueva variante (ECJnv)**

Ya en 1994 la Unidad de la Vigilancia Europea para la ECJ reportó 150 casos de la nueva variante de la ECJ.

Las características distintivas de esta forma fueron el comienzo temprano, con un promedio de 26 años y un tiempo de evolución mayor de 14 meses, asociado a un síndrome psiquiátrico esquizomorfo y la presencia de sintomatología sensitiva, para terminar en un síndrome demencial atáxico. El EEG tiene una actividad que no es la característica psedoperiódica y la RM se caracteriza por un aumento de señal en región pulvinar del tálamo. La neuropatología muestra vacuolización difusa y depósitos amiloídeos perivacuulares (placas en flor), que le dan un patrón específico. Todos los casos descritos fueron homocigotos para metionina en el codón 129.

La estructura molecular de la proteína prión en esta nueva variante son similares a la encontrada en el scarpie y la encefalopatía espongiiforme bobina, lo que hizo presumir una relación entre estas tres entidades. (21).

## FISIOPATOLOGÍA

Prusiner en 1982 denominó a la proteína prion como **PrP<sup>Sc</sup>** que significa proteína del scrapie resistente a la proteólisis. El prion carecería de moléculas ARN o ADN (22).

La PrP<sup>Sc</sup>, es la isoforma anormal de la proteína natural **PrP<sup>c</sup>** (por isoforma Celular), ambas tienen “idéntica” secuencia de aminoácidos, pero distinta disposición espacial (estero isómero). Así la PrP<sup>c</sup> actuaría como la base para la generación de la PrP<sup>Sc</sup>. Ésta condición le generaría la capacidad para modificar la disposición espacial de PrP<sup>c</sup>. Así, la PrP<sup>Sc</sup> continuaría la producción exponencial de priones, dando origen a la encefalopatía espongiforme (23).

El sector vulnerable de PrP<sup>c</sup> para la acción de PrP<sup>Sc</sup> se encuentra en los residuos 115-122 de la proteína PrP<sup>c</sup> (24, 25).

La estructura espacial de la proteína PrP<sup>c</sup> es rica en  $\alpha$ -hélices y pobre en bandas  $\beta$ . En cambio la PrP<sup>Sc</sup> tiene más pliegues  $\beta$  que  $\alpha$ -hélices (26). El paso de  $\alpha$  hélices a bandas  $\beta$ , sería la base molecular en el proceso de cambio estructural que tiene como resultado un mal plegamiento de la proteína (6). Los mecanismos moleculares por los cuales se produce el cambio de la disposición espacial no han sido establecidos. Debido al mal plegamiento estas proteínas cambian su respuesta a la actividad enzimática, dejando residuos indegradables. El área resistente a la degradación se designa como PrP 27-30 (27).

La función de la PrP<sup>c</sup> no ha sido plenamente identificada, pero se sabe que se ubica y genera en las áreas sinápticas y que formarían parte del correcto funcionamiento de estas estructuras. (28).

El mecanismo patogénico de la enfermedad es desconocido. Se han postulado múltiples teorías, como que la proteína prión competiría con la PrP<sup>c</sup> por los mismos receptores

o ligandos. (29). Que la depleción de PrP<sup>c</sup> aumenta el estrés oxidativo (30). Que la acumulación de priones tendrían una acción neurotóxica (31).

## GENÉTICA

La gran mayoría de los casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob son esporádicos, sin embargo, se describe mundialmente que de un 10 a 15% son familiares y se transmiten de forma autosómica dominante. En Chile este porcentaje llega a un 35% (32).

El gen que codifica la proteína prión se denomina **PRNP** y se localiza en el brazo corto del cromosoma 20 (33). El producto traducido a partir del ARNm es una cadena polipeptídica de alrededor de 250 aminoácidos, dependiendo de la especie (34).

Se han descrito 24 deleciones puntuales y 27 repeticiones de octapéptidos con inserciones y 2 repeticiones de octapéptidos con deleciones. Además se describen 3 polimorfismos, en el codón 129 (M/V), codón 171 (N/S) y codón 219 (E/K) (35).

Especial importancia tendría el polimorfismo que se observa en codón 129 de PRNP, en el que hay un cambio de ATG por GTG que produce una valina (V) por una metionina (M); En la población caucásica 52% de los individuos son homocigotos M (MM), 36% son heterocigotos (MV) y 12% son homocigotos V (VV).

En los últimos años la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica se ha clasificado de acuerdo con el genotipo del polimorfismo del codón 129 del PRNP y con el tipo de proteína prion (36).

El polimorfismo tendría relación con el riesgo de padecer la enfermedad y las características del fenotipo y de la duración. Esto se expresaría en un incremento de riesgo de padecer la enfermedad de cuatro veces en los homocigotos MM y en los heterocigotos la duración de la enfermedad se reducía a la tercera parte (37).

Se han identificado 4 cepas de PrP<sup>Sc</sup>, las que son distinguibles en el Western blot, basados en el peso del residuo de la proteína prion sometida a la digestión por la enzima proteolítica “proteínasa K” (38).

La cuarta cepa fue identificada en 1996 encontrada en pacientes con la nueva variante de la ECJ (39).

En la forma familiar la mutación E200K es la más frecuente y se ha observado principalmente entre los judíos de Libia, en Eslovaquia y en Chile (40). Consiste en la mutación en el codón 200 con una sustitución de glutamato a lisina. La incidencia de la enfermedad en este grupo es 100 veces mayor (41).

## **EPIDEMIOLOGÍA**

Mundialmente la incidencia varía entre 0.5 y un caso por millón de personas al año; La incidencia más alta conocida es la de judíos libios en Israel de 1,9% por año y por millón de habitantes. Algunos países donde se ha estudiado la epidemiología de la enfermedad tienen una incidencia que fluctúa entre 0,4 a 1 casos por millón de habitantes. Inglaterra y Gales de 0,09 a 1,3, París 1,1 y Suecia 1,18; Japón 1,0 y en Nueva York de 0,24 a 1,8 (42, 43, 44, 45, 46, 47, 48).

En Chile la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se distribuye en todo el país, aumentando su frecuencia en relación a la cantidad de habitantes, observándose una mayor prevalencia en Santiago (49).

Las cifras proporcionadas por el Departamento de Coordinación e Informática del Ministerio de Salud las tasas de mortalidad por la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob entre 1985 y 2004 nos muestran que en el quinquenio 1985-1989 la tasa fue de 2,6 y el período más recientemente analizado (2000-2004) la tasa de mortalidad ascendió al 3,6 por millón de habitantes (50).

La edad de muerte de los pacientes chilenos es de 55,4 años (23 a 75 años) y el promedio de duración de la enfermedad es de 6,8 meses (1.5 a 41 meses). La incidencia es semejante entre hombres y mujeres. El 67% de los casos son esporádicos y el 33% de ellos pertenecen a la forma familiar, que tienen más de un miembro consanguíneo fallecido de Creutzfeldt-Jakob (48).

## **FORMAS CLINICAS**

### **Manifestaciones clínicas generales**

Desde el punto de vista clínico tanto la forma esporádica como la familiar de la ECJ afectan a pacientes de entre la 5ª y 6ª década de la vida sin diferencia de sexo (48).

La enfermedad se inicia con síntomas de la esfera afectivo-cognitiva, con alteraciones del ánimo, cambios del carácter, que suelen interpretarse como fenómenos depresivos (40% de los casos). En otros, se observa un claro deterioro cognitivo, especialmente alteraciones de la memoria, que está presente en la mitad de los casos. Solo un 10% de los pacientes inicia la enfermedad con desajuste conductual o psicosis de difícil interpretación (51). Estos síntomas neuropsicológicos pueden ser de corta duración (semanas) o prolongarse por meses.

La aparición de síntomas motores como: inestabilidad de la marcha, temblor de las extremidades superiores y disartria suelen definir el comienzo del período de estado de la enfermedad. Agregándose de forma aleatoria síntomas extrapiramidales, cerebelosos, visuales y crisis convulsiones (52, 53).

Las mioclonías, un elemento clínico relevante en el diagnóstico suelen aparecer en la etapa del compromiso motor.

Así la combinación de un síndrome piramidal y extrapiramidal, elementos cerebelosos y perturbaciones visuales, además de trastornos en el lenguaje y cognitivos que se muestran como síntomas y signos de proporción variable, rápidamente cambiantes y de evolución progresiva definen el perfil clínico de la ECJ. En la progresión de la enfermedad se van perdiendo funciones hasta llegar a un mutismo akinético y a la muerte, con un promedio de sobrevida de  $\pm 7$  meses (1,5 a 41 meses). La mayoría de estos enfermos a pesar de los serios

daños motores y cognitivos suelen mantener la vigilancia y prácticamente nunca se encuentran trastornos sensitivos (48).

Actualmente en la clasificación de los síndromes clínicos de la enfermedad el componente genético juega un rol destacado, sin embargo en nuestro medio esto no es posible de realizar. Así basándose netamente en los síntomas y signos de los pacientes, Gálvez y Cartier en 1987 reunieron 69 casos de ECJ definitivos. Así se logró agrupar las formas clínicas de presentación de la enfermedad en clásica, ataxia, cerebelo-visual y focales (48).

### **Forma clásica**

Comienza entre los 34 a los 74 años, con un promedio de edad de 56,5 años. Siempre se inicia con un período llamado “prodrómico” que se expresa por un compromiso en la esfera cognitiva. 50% de los pacientes, se puede manifestar como un deterioro simple, de instalación subaguda, que dura en promedio 2,8 meses. Un 40% de los casos, presentan cambios de la personalidad con un síndrome de apariencia depresiva, expresada como retraimiento, desinterés, abulia y aplanamiento afectivo. Y un 10%, presenta estados de alteración de conciencia o psicóticos, que pueden llegar a un cuadro agitado alucinatorio, a la manera de la psicosis exógenas, que confunden el diagnóstico inicial.

Posteriormente continúa el periodo “neurológico”, el que presenta inestabilidad de la marcha, temblor y disartria. Instalándose a continuación rigidez, síndrome piramidal, que se puede acompañar de alteraciones visuales (hemianopsia, o ceguera cortical), a veces de trastornos de la oculomotilidad, síntomas cerebelosos o extrapiramidales y no infrecuentemente crisis convulsivas. Las miclonías pueden aparecer en cualquier momento de



esta etapa, siendo un elemento crucial en el diagnóstico clínico. Muchos enfermos llegan al mutismo akinético y sobrevive un promedio de 7 meses desde el comienzo de la enfermedad (1,5 a 41 meses). El 80% de los casos de la forma clásica son esporádicos (53).

### **Forma atáxica**

Se presenta en pacientes más jóvenes, de 46,5 años en promedio (23 a 59 años) y se instala de manera inaparente, no observándose en ellos el período prodrómico de la forma clásica. El período neurológico se caracteriza por una marcha inestable y una ataxia lentamente progresiva, asociada a hipotonía y síntomas cerebelosos, sin mioclonías. La evolución es mucho más prolongada que en las otras formas, con un promedio de 11 meses. (5 a 20 meses). La única alteración cognitiva inicial corresponde a fallas mnésicas. El antecedente familiar cuando está, resulta de gran valor para establecer el diagnóstico. Muchas veces, solo el estudio histopatológico permite su identificación etiológica. En Chile, el 65% de la forma atáxica pertenece al grupo de los Creutzfeldt-Jakob familiares (54).

### **Forma cerebelo visual (Heidenhain)**

Es la forma de presentación más rápida y expresiva desde el punto de vista clínico. Generalmente no se percibe un período prodrómico definido, aunque puede observarse irritabilidad, insomnio y apatía algunos días antes del comienzo "neurológico", que suele iniciarse con alteraciones visuales, dificultad para leer o reconocer objetos, pseudopercepciones y/o alucinaciones, que rápidamente llegan a la ceguera cortical. La inestabilidad de la marcha se acompaña de un notable síndrome cerebeloso, las mioclonías

son precoces, y pueden ser intensas frecuentemente se observan crisis convulsivas. Uno de estos casos se inició con un estatus epiléptico. La edad de comienzo está entre 39 y 69 años con un promedio de 53,2 años, la duración máxima de esta serie es de 5 meses, con un promedio de enfermedad de 4,1 meses. En Chile el 50% de los casos corresponde a formas familiares (48).

### **Formas focales**

Pueden simular tanto un accidente vascular, como un proceso expansivo intracerebral. Parten como monoparesias, hemiplejía, movimientos hemibálísticos o hemicoreicos. La edad de comienzo de la forma aguda focal (pseudovascular) es de 53 a 75 años con una duración de la enfermedad de 2,7 meses (1,5 a 3,5 meses). La forma progresiva focal (pseudotumoral) se da en pacientes más jóvenes entre 39 y 55 años y tiene un promedio de duración de 7 meses (5 a 9 meses). No hubo formas familiares en este tipo de presentación (48).

En 1999 Parchi et al, basado en mecanismos moleculares, como son el polimorfismo del codón 129 del PRNP (genotipo de PrP) y la cepa del prion, propuso una nueva clasificación para la ECJ (36). Ella incluye 6 subtipos, los cuales coinciden con las clasificaciones clínicas antiguas (**Tabla 1**).

## **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS**

En 1979 se dictaron los primeros criterios clínicos para diagnosticar una enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (55). En 1995 se establecieron los criterios europeos. Ésta incluye la confirmación de la proteína priónica por medio de Western Blot y de neurofibrillas vinculadas con el *scrapie*.

Posteriormente, se incluyó la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo como un criterio adicional para la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob probable (56).

Analizando el efecto del uso de diversos criterios diagnósticos sobre la incidencia de la enfermedad, se concluyó que los lineamientos de Masters tienen alta sensibilidad pero baja especificidad, ya que sobreestiman la frecuencia de este padecimiento en 7%, mientras que, siguiendo los criterios europeos, esta cifra se eleva a 12% (57).

## Crterios diagn3sticos sugeridos por la Organizaci3n Mundial de la Salud

### **ECJ posible**

Demencia progresiva; y EEG atípico o no conocido; y duraci3n < 2 ańos; y al menos 2 de los siguientes: mioclonías, alteraci3n visual o cerebelosa, alteraci3n piramidal o extrapiramidal, mutismo akinético.

### **ECJ probable**

Demencia progresiva; y al menos 2 de los siguientes: mioclonías, alteraci3n visual o cerebelosa, alteraci3n piramidal o extrapiramidal, mutismo akinético; y un EEG típico, cualquier tiempo de evoluci3n; o 14,3,3 positiva en LCR y una duraci3n clínica hasta el fallecimiento de < 2 ańos.

### **ECJ definitiva**

Confirmaci3n neuropatología, o confirmaci3n de proteína pri3n resistente a proteasa (inmunohistoquímica o western blot), o presencia de fibrillas asociadas a scrapie.

## NEUROPATOLOGÍA

Macroscópicamente el cerebro, en la mayoría de los casos tiene peso y aspecto normal, aunque puede mostrar una moderada dilatación ventricular y ocasionalmente atroñas de la corteza en menos del 20% de los casos. (58)

Microscópicamente destacan las áreas de espongirosis en regiones sinápticas, cambios neuronales en corteza y núcleos basales, pérdida neuronal por apoptosis, cambios locales con proliferación glial y depósitos de amiloide (proteína prión), no evidenciándose respuesta inflamatoria.

La espongirosis se observa en áreas como: cuerpos estriados, tálamo, corteza cerebral y cerebelo, entre otras. Puede ser homogénea o en parches y comprometer de manera e intensidad muy variable las distintas áreas. Suele presentarse en algunas estructuras y no en otras concordante con la expresión clínica. La espongirosis más fina se expresa como pequeñas vacuolas redondeadas u ovaladas de 20 micrones ubicadas fuera del soma neuronal rodeando las neuronas o el tallo dendrítico de las neuronas en relación con áreas sinápticas (59).

La gliosis al igual que la espongirosis es variable en su intensidad y calidad, así como las áreas que afecta. Hay casos donde la espongirosis y gliosis se equilibran. Habitualmente se ve glía de núcleo mediano tipo astrocitario que se distribuye difusamente o en bandas, especialmente en la corteza cerebral (59).

La pérdida neuronal se relaciona con la densidad de la espongirosis y la gliosis. En las zonas donde la pérdida neuronal es mayor también se aprecia picnosis y retracción de otras neuronas remanentes. Cuando desaparecen las neuronas, disminuye la intensidad de la espongirosis y suele aumentar la gliosis. La pérdida neuronal puede llevar a una atrofia del área afectada. (59, 60).

En general los sectores con mayor compromiso o que siempre muestran lesiones son: los núcleos basales, tanto el estriado como el tálamo, las cortezas frontal y occipital y el cerebelo. Casi nunca está lesionado el hipocampo (cuerno de Ammon y dentado), los núcleos laterales del tálamo. De manera intermedia se afecta, la corteza parietal y temporal; también los núcleos oculomotores y lámina cuadrigémina. Sin embargo, la oliva bulbar y la sustancia nigra están frecuentemente comprometidos. La médula espinal, tiene alteraciones poco específicas de las motoneuronas, como cromatolisis o picnosis, también gliosis y a veces espongirosis de la sustancia gris medular.

La proteína prion se identifica con anticuerpos específicos y polimeriza en las áreas que suelen asociarse con mayor daño, habitualmente acompañada de micróglia (61).

En la corteza cerebral pueden encontrarse depósitos difusos parasinápticos de PrP. También se observan placas de la proteína prión. En el cerebelo en el área limítrofe de la capa molecular y granulosa, se pueden observar placas de Kuru en algunos casos. (62).

## **ELECTROENCEFALOGRAMA**

Zerr y colaboradores realizaron un estudio en el que analizaron el valor diagnóstico del electroencefalograma y de la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo. Para ello, recolectaron los datos de más de mil pacientes con sospecha de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, con 805 casos confirmados por estudios patológicos (63).

Las alteraciones típicas del electroencefalograma son: existencia de complejos de ondas agudas bifásicas y trifásicas de alto voltaje, con 1 a 2 Hz, con un patrón de fondo lento. En este trabajo, el electroencefalograma tuvo sensibilidad de 66% y especificidad de 74%. Se ha propuesto una correlación clínico-electroencefalográfica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica y esporádica (64) ya que se observa una fase prodrómica en la que clínicamente hay cambios conductuales y de memoria, confusión y vértigo. El electroencefalograma muestra una lentificación difusa de la actividad de fondo, con ritmos delta y theta; además, pueden visualizarse algunas descargas periódicas aisladas y esporádicas al final de esta fase. Posteriormente se puede apreciar una fase de estado, con demencia, mioclonías, signos piramidales, alucinaciones visuales, alteraciones de la marcha y signos cerebelosos. El electroencefalograma exhibe un patrón conocido como FIRDA (*frontal intermittent rhythmic delta activity*), con ondas delta de voltaje elevado (100-150 mV). Después aparece el patrón típico de la enfermedad, con actividad periódica, sincrónica y simétrica, con grafoelementos bi o trifásicos de aproximadamente 100 a 300 milisegundos de duración, que se repiten en un intervalo de 0.7 a 1.5 segundos. La disminución progresiva del grado de conciencia lleva a una consecuente sustitución de los complejos periódicos por una lenta actividad theta, de marcada ritmicidad y un voltaje entre medio y alto, durante la cual desaparecen las mioclonías. En la fase terminal, el paciente sufre un mutismo akinético, el

electroencefalograma muestra una desaparición de los complejos periódicos y un aplanamiento de la actividad de fondo.

El EEG en las formas clínicas de la enfermedad tiene distinta evolución. Así en la forma Clásica la actividad de espigas pseudoperiódicas puede tener una aparición precoz, pero en muchos casos es tardía y hay enfermos que no la presentan. En la forma Atáxica no se presenta actividad periódica, sino más bien una actividad lenta heteromorfa. En la forma Cerebelo visual la actividad de espigas periódicas es la regla y aparecen rápidamente. Y por último en las formas focales el EEG es de muy variable expresión.



### **LIQUIDO CEFALORAQUIDEO Y PROTEÍNA 14-3-3**

La proteína 14-3-3 pertenece a una familia de proteínas, localizadas en las membranas plasmáticas de las neuronas, relacionadas con la transducción de señales. Esta se libera al líquido cefalorraquídeo cuando hay daño neuronal agudo, por lo que es una señal inespecífica de ruptura neuronal, por lo que puede ser positiva en enfermedades neurológicas no priónicas.

Se ha sugerido que la presencia de dicha proteína es un posible marcador diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, con especificidad reportada de 93 a 100% y sensibilidad de 96%. Sin embargo, su positividad varía de acuerdo a la forma clínica (fenotipo) expresada por el paciente.

Se ha intentado identificar la existencia de otras sustancias en el líquido de pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob con fines diagnósticos, como la enolasa específica neuronal, que se ha encontrado en estos sujetos en una concentración mayor a 35 ng/mL. Aksamit y colaboradores efectuaron un estudio en el que combinaron los resultados de las concentraciones de la proteína 14-3-3 y la enolasa neuronal específica en 31 pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Las concentraciones de enolasa oscilaron entre 13 y 448 ng/mL y las de la proteína 14-3-3 de 0 a 118 ng/mL. Un valor mayor a 8 ng/mL de proteína 14-3-3 se correlacionó con el diagnóstico de Creutzfeldt Jakob; valores menores a 30 ng/mL de enolasa, junto con uno menor a 8 ng/mL de proteína 14-3-3 hacen que el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob sea poco probable, aunque no excluyente (65).

## **HALLAZGOS IMAGENOLÓGICOS**

### **Tomografía Computada (CT)**

En el estudio inicial del paciente se utiliza para descartar una lesión focal. Sin embargo, actualmente la CT no tiene indicación de rutina en la investigación de la enfermedad y ha sido completamente desplazada por la MRI.

Clásicamente se describe atrofia, con sólo un reporte anormalidad focal de parénquima. La serie más grande reportada en 1982 por Cartier y Gálvez, constaba de 15 sujetos en los cuales la CT se informó normal en el 80% y 20% con atrofia (66).

### **Resonancia Magnética**

#### *Imágenes potenciadas en T2 (T2WI)*

La T2WI estándar es útil en todos los tipos de enfermedades priónicas humanas. En sCJD se visualiza aumento de señal en la corteza, caudado y putamen; así como en la vCJD es ya clásico el signo pulvinar. También se pueden ver los cambios atróficos cerebelosos, de ganglios basales y de corteza propios de esta patología.

Sin embargo, generalmente las secuencias DWI y FLAIR tienden a ser más sensibles que la T2WI.

La fisiopatología de los cambios de señal están en investigación. Se ha encontrado que las hiperintensidades están correlacionadas con la gliosis y que las hipointensidades con la vacuolización, esto en modelos experimentales de scarpie en hámster (67).

### *Fluid attenuated inversion recovery imaging (FLAIR)*

El uso masivo de esta modalidad comenzó en 1990 y se aplica de manera satisfactoria en todas los tipos de enfermedades priónicas humanas.

En el caso del signo pulvinar de la vCJD el FLAIR es más sensible que la T2WI o la DWI (68).

Las imágenes FLAIR muestran más claramente que T2WI los aumentos patológicos de señal en corteza (llamado reborde cortical) y en los ganglios basales (69).

Además las hiperintensidades en ganglios basales y corteza en FLAIR tienen buena correlación con los DWI (70).

El mecanismo fisiopatológico de los cambios de señal en ésta secuencia aun no están claros. Se postula por un lado la gliosis (71) y por otro la acumulación de proteína priónica (72).

### *Diffusion weighted imaging (DWI)*

Si bien el detalle anatómico es mejor que con las secuencias anteriormente descritas, los hallazgos pueden ser muy precisos (73). Lo más frecuente de encontrar son hiperintensidades en corteza, caudado, putamen y tálamo. En etapas iniciales puede ser la única secuencia de MRI que se altera, y puede ser notada incluso a las 3 semanas de inicio de la sintomatología. Además, es útil en el seguimiento imagenológico de los pacientes, demostrándose a través del aumento de la intensidad y extensión de las hiperintensidades (74, 75, 76).

Esta secuencia no es de utilidad en todos los tipos de enfermedades priónicas humanas. En la sCJD es la secuencia de MRI de mayor sensibilidad (76, 77).

La mejor explicación fisiopatológica de los cambios de señal es la alteración molecular del movimiento del agua y la restricción extracelular de espacio consecuencia de la degeneración espongiiforme (77). Otros proponen que sería consecuencia de la acumulación de proteína priónica, gliosis fibrilar o muerte neuronal progresiva (72, 78).

En relación a la secuencia *coeficiente de difusión aparente (ADC)*, no existe correlación con los hallazgos anatomopatológicos (79).

Se describió en un artículo cambios de intensidad de señal a nivel talámico en esta secuencia, lo que no fue evidenciado en ni en T2WI o DWI (80).

#### *Espectroscopía por Resonancia magnética*

La espectroscopía protónica de resonancia magnética entrega información sobre el espectro de distintos metabolitos cerebrales, como el N – acetil aspartato (NAA), el cual es un marcador de pérdida neuronal. El primer reporte de uso de espectroscopia en CJD fue en 1991 (81), y es útil tanto en la sCJD como en la vCJD. Se observan leves cambios de NAA en etapas iniciales de la enfermedad, la que aumenta en relación a la progresión de ésta (82).

#### *Tomografía de Emisión de positrones (PET) y Tomografía computada de emisión de fotón único (SPECT)*

El uso de 2-(18F) fluorodeoxiglucosa (FDG) muestra un hipometabolismo ampliamente distribuido, que si bien no es característico, permite diferenciarlo de otras demencias especialmente la enfermedad de Alzheimer que si tienen patrones de distribución conocidos en el PET (83, 84). Estos patrones se correlacionan con los hallazgos histopatológicos de muerte neuronal y espongiosis (85). El hipometabolismo es mayor en

cerebelo, lóbulos frontal, occipital y parietal, lo que difiere del patrón de distribución de la MRI, lo que es especialmente útil en la variante clínica de Heidenhain y Atáxica (86).

Regiones con disminución de flujo cerebral han sido demostradas utilizando SPECT. Usando  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO-SPECT o  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD-SPECT, en la serie más grande reportada con 19 pacientes, el 89% mostró hipoperfusión cerebral de distribución amplia, que incluye lóbulos occipitales y cerebelo. Especialmente útil es el SPECT en un subtipo de sCJD Met/Met en el codón 129, que tiene compromiso neuropatológico talámico. Los cambios regionales en SPECT se observan más tempranamente que los de la MRI (87, 88).

## **OBJETIVOS**

### **Generales**

1. Realizar la evaluación histopatológica de 40 pacientes con el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt Jakob.
2. Evaluar el perfil clínico de cada paciente con la ECJ, en base a un análisis del desarrollo de los síntomas y signos.
3. Correlacionar los hallazgos neuropatológicos con el perfil clínico.

### **Específicos**

1. Realizar un análisis semicuantitativo de los cambios histológicos, en 14 áreas del sistema nervioso central, en base a la intensidad de la espongiosis, pérdida neuronal y gliosis.
2. Determinar las características clínicas de los paciente, basados en el análisis de la evolución de los cambios conductuales y cognitivos, estado de vigilancia y sueño, compromiso visual, alteraciones motoras y fenómenos epilépticos.
3. Definir y agrupar las formas clínicas de los enfermos estudiados en base a los 2 parámetros anteriores.
4. Graficar las correlaciones clínico patológicas de las distintas formas de la ECJ.

## **HIPÓTESIS**

La hipótesis está basada en que los sectores del sistema nerviosos central con mayor daño histopatológico concuerdan con la secuencia del desarrollo sintomático de la enfermedad. La forma clínica estaría definida por la diversidad e intensidad de las áreas afectadas.

## **MATERIAL Y METODO**

### **Pacientes**

Se estudiaron a 40 pacientes con el diagnóstico de ECJ confirmado neuropatológicamente, a través de autopsias realizadas en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital del Salvador y procesadas en el Laboratorio de Neuropatología del Departamento de Ciencias Neurológicas Oriente de la Universidad de Chile.

### **Evaluación Histopatológica**

Se identificaron las alteraciones histológicas de 13 áreas del sistema nervioso central que incluye: corteza frontal, temporal, parietal y occipital, Hipocampo, Núcleos Estriado y Tálamo, Sustancia Nigra, Lámina Cuadrigémina, Núcleos Ceruleus, Oliva Bulbar, Cerebelo y Médula, evaluando la intensidad de la espongirosis, la gliosis y la pérdida neuronal. En material fijado en formol y coloreados rutinariamente con Hematoxilina eosina, Luxol, Fast-blue, Nissel y Bodian.

A través de un análisis semicuantitativo, se definió la intensidad de la espongirosis, la gliosis y la pérdida neuronal. Se graduó el daño entre cero y tres. Cero representa la ausencia de compromiso y del uno al tres un compromiso ascendente (leve, mediano o intenso).

En los segmentos estudiados, la intensidad del compromiso de la espongirosis, gliosis y pérdida neuronal fue desigual siendo necesario establecer como “índice de daño” el promedio de los tres parámetros analizados. Teniendo en cuenta que la expresión clínica está determinada por el daño global de cada segmento.



## Análisis Clínico

El análisis clínico está basado en cinco parámetros que se originan en la anamnesis, y en la evolución del examen neurológico. Ellos son **cambios conductuales y cognitivos, estado de vigilancia y sueño, compromiso visual, alteraciones motoras y fenómenos epilépticos.**

Dentro de los **cambios conductuales y cognitivos** fue considerado: el quiebre de la personalidad, cambios conductuales respecto al estado basal, alteración de las actividades cotidianas, deterioro cognitivo, nivel de memoria, lenguaje y alteraciones del habla.

La información obtenida de los familiares y de los pacientes define algunos aspectos como: irritabilidad, cambio de hábitos, circunstancialmente apatía o agresividad, con actitudes paranoides, agitación y desorientación temporo espacial, habitualmente sin defecto de la vigilancia. Angustia, conducta bizarra, tendencia al aislamiento, labilidad afectiva, distractibilidad y aspecto depresivo. En el examen clínico fueron frecuentes las alteraciones del lenguaje y memoria. Manifestado como pobreza expresiva, anomia, trastornos gramaticales y condiciones francamente afásicas. En este contexto se observó ecopraxia, perseveración, hipofonía y trastornos del habla.

**Estado de vigilancia y sueño:** Generalmente son descritos como pacientes que tienen dificultades para conciliar el sueño, incluso que permanecen insomnes. Menos frecuentemente se observa hipersomnias o tendencia al sueño.

Las observaciones relacionadas con el **compromiso visual** consideran visión borrosa o perturbaciones de la visión, alucinaciones visuales, alteraciones del campo visual y ceguera cortical. También se observan trastornos de la oculomotilidad y ataxia óptica.

**Alteraciones motoras:** El síntoma más relevante es la alteración de la marcha, con pulsiones laterales o anteroposteriores. A esta alteración motora se pueden agregar variadas distonias, disquinesias, y déficit motor focal de diversa intensidad y localización. El temblor particularmente de las extremidades superiores y el síndrome cerebeloso hemisférico pueden ser significativos, no existe un patrón motor que identifique la ECJ. .

Finalmente en los **fenómenos epilépticos** se incluyen las mioclonías y crisis convulsivas. Fueron descritas como focales o generalizadas, afectando distintos segmentos. Variables en el tiempo y en su intensidad. Las convulsiones generalmente fueron descritas como crisis tónico clónicas generalizadas o crisis focales.

La **tabla 2** resume los parámetros utilizados para evaluación clínica.

### **Correlación Clínicopatológica.**

En base a los índices de daño en los distintos segmentos del sistema nervioso central estudiados se buscó identificar la forma histopatológica de cada caso. Partiendo de estos hallazgos se llegó a la correlación clinicopatológica vinculando dicha identificación histopatológica con los antecedentes y síntomas clínicos de cada enfermo.

## **RESULTADOS**

40 casos fueron estudiados, los que cumplían con los requisitos de tener una historia clínica y cortes histológicos completos. A continuación se describen los resultados por cada tópico evaluado. Iniciando con la evaluación histopatológica, seguida del análisis clínico, para finalizar con el correlato anatómico-clínico.

### **Evaluación Histopatológica**

De acuerdo a la metodología empleada se consiguió identificar 5 formas anatomopatológicas de la enfermedad: Forma Clásica, de Heidenhain, Atáxica, Tipo placas de Kuru y Frontotemporal.

La **tabla 3** resume la frecuencia de las 5 formas identificadas.

Los **gráficos 1, 2, 3, 4 y 5** reflejan el valor del índice de daño en las 13 áreas del sistema nervioso central evaluadas.

El **esquema 1** resume y evidencia las diferencias en los patrones de daño neuropatológico en base al índice de daño de cada área evaluada.

## **Forma Clásica**

28 casos correspondieron a esta forma lo que representa un 70% del total de los casos evaluados.

La espongiosis se caracterizó por estructurar finas vacuolas, distribuidas ampliamente, ocasionalmente con tendencia a la confluencia, observable tanto en la corteza como en los núcleos basales. En esta forma la espongiosis fue globalmente más intensa en el putamen y caudado, también en las regiones parieto occipital. La gliosis, a veces difícil de pesquisar, fue más intensa en regiones corticales, particularmente parietooccipitales, también se apreció en las áreas talámicas. La pérdida neuronal fue predominante en las áreas corticales y tálamo, siendo más significativa en las regiones parieto occipitales. Se configuró un mosaico de estos 3 componentes de daño evaluados, que significaron índices de daño que pudiendo ser numéricamente parecidos eran cualitativamente diferentes. Por ello los índices de daño que asocian estos 3 parámetros aparece siempre el lóbulo occipital como el más dañado, más que por la espongiosis, por la pérdida neuronal y la gliosis.

### **Forma de Heidenhain**

5 casos correspondieron a esta forma lo que representa un 12,5% del total de los casos evaluados.

Llamó la atención que la intensidad del daño era predominante en la corteza occipital, en el tálamo, en la corteza temporal y en el cerebelo. Observándose que la intensidad de la gliosis era escasa en comparación con la pérdida neuronal y la espongiosis, en todas las áreas evaluadas. Queda la impresión, en los pocos casos estudiados, que las vacuolas de la espongiosis son de mayor calibre que en la forma clásica y que la pérdida neuronal es muy importante en las áreas de mayor daño.

### **Forma atáxica**

4 casos correspondieron a esta forma lo que representa un 10% del total de los casos evaluados.

Aunque se pensaría que el mayor daño pudiera estar en la corteza cerebelosa, el daño más intenso se centra en los núcleos de la base, tanto en el estriado como en el tálamo, siendo de las formas clínicas evaluadas el que tiene mayor compromiso talámico. La espongiosis es variable en sus características en las distintas áreas, siendo más intensa en los núcleos estriado y en el tálamo, también en la corteza cerebelosa. La pérdida neuronal, es significativamente mayor en el tálamo y la corteza parietal, en cambio la gliosis, siendo esta una de las formas con mayor tiempo de duración, es poco notable en la mayoría de las áreas.

### **Forma con placas de Kuru**

2 casos correspondieron a esta forma lo que representa un 5% del total de los casos evaluados.

Llama la atención la poca expresión de la espongiosis que se manifiesta especialmente en el lóbulo frontal y en el tálamo, así como algunas estructuras basales como el locus cerúleos y la sustancia nigra. No hay una gliosis significativa y la pérdida neuronal es limitada. Haciendo relieve en esos pacientes la presencia de placas de Kuru en el límite de la capa granular y molecular del cerebelo, que es una banda generalmente ocupada por las células de Prukinje, junto a las que aparecen las placas de Kuru. También pueden observarse las placas de Kuru en el tálamo, estableciendo esta particular expresión con depósitos amiloides de esta forma clínica.



### **Forma Frontotemporal,**

1 caso fue identificado lo que corresponde a un 2,5% del total de los casos evaluados.

Es concordante con la forma genética VV1. Del punto de vista neuropatológico llama la atención el inmenso daño frontal donde la espongiosis, gliosis y pérdida neuronal tienen un máximo de puntaje, seguido de manera próxima por la corteza temporal y occipital, y en este caso particular se nota un menor compromiso del lóbulo parietal. A diferencia de la mayoría de los casos que mantiene un nivel de lesión similar entre el estriado y el tálamo, en esta forma clínica el estriado aparece más dañado que el tálamo, siendo el daño del estriado de los más altos entre todas las formas clínicas. De la misma manera que el tálamo está menos dañado, las estructuras subtálamicas y del tronco cerebral también presentan un menor daño, apareciendo como una forma clínica que afecta las áreas encefálicas anteriores o frontotemporales.

## **Evaluación Clínica**

Recordemos que el análisis clínico está basado en los cambios conductuales y cognitivos, estado de vigilancia y sueño, compromiso visual, alteraciones motoras y fenómenos epilépticos.

### **Forma clásica**

Es la forma de presentación más frecuente de la enfermedad en nuestra serie con un 70% del total de los casos.

La edad promedio de inicio de la enfermedad fue 57 años con un rango entre 35 y 75 años. La duración del cuadro clínico fue de 5,2 meses con una desviación estándar de 2,7 meses. 69,2% de los casos eran de sexo femenino y 38% de los casos correspondían a formas familiares. El EEG mostró un patrón de ondas pseudoperiódico en un 76,9% de los casos.

Se caracteriza por tener una etapa inicial basada en el compromiso de aspectos cognitivos y conductuales de los pacientes. Generalmente, estos enfermos muestran un quiebre de la “línea vital” expresado en un cambio de la personalidad, actuando de manera inhabitual con la presencia de alteraciones conductuales asociado a las del habla y lenguaje. Habitualmente la familia consulta por la “rareza” de la conducta de sus parientes, que no suelen tener conciencia de enfermedad.

Los cambios del espectro conductual cognitivo que ocupan la primera parte de la enfermedad se mezcla con alteraciones de tipo motor como desequilibrio de la marcha y temblor, particularmente de las extremidades superiores y a veces distonías o disquinesias variadas. Posteriormente esta forma clínica muestra una severa inestabilidad de la marcha, posturas distónicas, disquinesias, temblor, paresias y síntomas cerebelosos hemisféricos. Las alteraciones visuales suelen instalarse lenta y progresivamente, inicialmente expresadas como

visión borrosa, alteraciones del campo visual, presencia de alucinaciones, llegando finalmente a la ceguera cortical. El 75% de los pacientes presentó distonias o disquinesias, el 60% inestabilidad de la marcha, el 50% temblor y menos del 30% síntomas cerebelosos hemisféricos.

En general estos pacientes mantienen la vigilancia, incluso inicialmente se quejan de insomnio. Esta condición de mantenerse despiertos por largos períodos en las etapas más avanzadas muestra a estos enfermos con los ojos abiertos y la mirada perdida que hemos definido como mirada hierática o perpleja. Generalmente se muestra un paciente con una gran apertura ocular, como si hubiera una retracción palpebral, miran al infinito y no dirigen la mirada. Las alteraciones epilépticas, como mioclonías o crisis convulsivas, suelen aparecer en las etapas más avanzadas de la enfermedad. Las mioclonías son irregulares, asíncronas, en general predominan en las extremidades o la cara, son asimétricas en el sentido en que pueden predominar en un lado más que en otro y variables en intensidad y en frecuencia, desde intensas sacudidas en varios segmentos simultáneamente hasta pequeñas sacudidas de la cara o de las manos que pueden pasar inadvertidas. Las mioclonías se refuerzan o aparecen con estimulaciones auditivas o táctiles. Las crisis convulsivas generalizadas son infrecuentes y se presentan circunstancialmente en algunos pacientes. Excepcionalmente desencadenan un status epiléptico.

### **Forma de Heidenhain**

Es la segunda forma de presentación de la enfermedad más frecuente en nuestra serie con un 12,5% del total de los casos.

La edad promedio de inicio de la enfermedad fue 60 años con un rango entre 50 y 68 años. La duración promedio del cuadro clínico fue de 3 meses. 75% de los casos eran de sexo masculino y el 100% de los casos correspondían a formas esporádicas. El EEG mostró un patrón de ondas psudoperiódico en todos los casos evaluados.

Son pacientes que inician la enfermedad con una cierta conciencia de enfermedad, suelen estar irritables e intranquilos incluso pueden presentar agitación y actitudes paranoides. Eso va acompañado de disartria prácticamente en todos los casos y distintos grados de compromiso del lenguaje. Simultáneamente se quejan de alteraciones visuales, inestabilidad de la marcha con caídas. Las alteraciones de la visión se van acentuando rápidamente hasta llegar a la ceguera cortical. En el intertanto se observan la presencia de de alucinaciones visuales por lo menos en el 50% de los pacientes. La disartria está vinculada a las alteraciones del equilibrio y al síndrome cerebeloso que se desarrolla en ellos, aunque en algunos pacientes puede no estar el síndrome cerebeloso absolutamente definido. Las mioclonías son precoces y están presente en todos los casos y en esta forma clínica son frecuentes las crisis convulsivas generalizadas.

Es particularmente llamativa la mirada hierática con que se muestran estos enfermos, manteniendo la vigilancia a pesar de la perdida visual y del importante compromiso motor.

## **Forma Atáxica**

Con un 10% del total de los casos esta forma es la tercera forma de presentación de la enfermedad más frecuente en nuestra serie.

La edad promedio de inicio de la enfermedad fue 53 años. La duración promedio del cuadro clínico fue de 9 meses. 66,7% de los casos eran de sexo femenino y el 100% de los casos eran formas familiares. El EEG mostró un patrón de ondas psudoperiódico en todos los casos evaluados.

Son pacientes que se quejan de fallas de la memoria, se muestran decaídos con empobrecimiento del lenguaje. En general no muestran alteraciones de la vigilancia. No hay alteraciones visuales significativas, en un paciente se observaron zoopsias que no tenían un carácter terrorífico. Se caracterizan por tener una inestabilidad de la marcha, asociado a un síndrome cerebeloso significativo y temblor de extremidades, no hay otro tipo de déficit motor relevante. Todos se acompañan de mioclonías poco significativas y uno de los casos presentó crisis convulsivas.

### **Forma con placas de Kuru**

Con un 2,5% del total de los casos esta forma es la cuarta forma de presentación de la enfermedad más frecuente en nuestra serie, correspondiente a 2 casos.

La edad promedio de inicio de la enfermedad fue 54 años. La duración promedio del cuadro clínico fue de 19 meses. Ambos casos eran de sexo masculino y correspondían a formas esporádicas. El EEG no mostró un patrón de ondas pseudoperiódico en ambos casos evaluados.

Son pacientes que desarrollan un deterioro cognitivo simple, con fallas de la memoria, aparecen con ecopraxia y perseveraciones de instalación progresiva, asociado a un desequilibrio de la marcha y a un síndrome cerebeloso poco relevante sin temblor. Pueden tener alucinaciones visuales, sin alteraciones de la visión y desarrollan compromiso cerebeloso y piramidal bilateral, con reflejos de liberación axial como palmomentoniano, glabellar, etc. No hay evidencia de un cambio significativo de la vigilancia.

## **Forma Fronto Temporal**

Con un caso evaluado, corresponde a un 2,5% de frecuencia en nuestra serie.

La edad de inicio de la enfermedad fue 59 años. La duración del cuadro clínico fue de 9 meses. Era un paciente de sexo masculino que correspondía a una forma esporádica. El EEG no mostró un patrón de ondas psudoperiódico.

Paciente que inicia su enfermedad con alteraciones conductuales, caracterizado por pequeños robos y conductas bizarras que repetía estereotipadamente. Asociado a ello apareció un lenguaje con alteraciones de la sintaxis gramatical que lo hacían incoherente, en los meses subsiguientes tenía dificultades en la comprensión del lenguaje, llegando a llegando al mutismo. En el examen segmentario mostraba hipertonia, con reflejos osteotendíneos y flexores normales. En la etapa final aparecieron mioclonías poco significativas, localizadas en la cara. En el noveno mes llegó al mutismo akinético y falleció.

## **Correlato Clínico patológico.**

### **Forma Atáxica**

Los hallazgos neuropatológicos ponen en evidencia un mayor compromiso de tálamo y cerebelo y un franco menor compromiso de las áreas corticales, definiendo la forma clínica y representando un mayor tiempo de daño en esas estructuras.

De manera que es concordante con el comienzo de la enfermedad y su evolución posterior.

### **Forma con Placas de Kuru**

En los pacientes con placas de Kuru que tienen una evolución prolongada y que a diferencia de los cerebelosos tienen un mayor compromiso cognitivo, en concordancia con un gran compromiso talámico, el mayor entre todos los grupos estudiados. Un significativo compromiso del cerebelo y muy poco compromiso cortical, siendo el occipital el menor de todos.

### **Forma de Heidenhain**

Esta forma clínica se caracteriza por lo rápida de su evolución, por el gran compromiso de la corteza occipital y cerebelosa. Ello se traduce en un síndrome cerebelo- visual característico, con ceguera cortical precoz, mioclonías, y síndrome cerebeloso.

Del punto de vista clínica, son los más exuberantes clínicamente y en el EEG.



### **Forma Frontotemporal**

Dentro de todas las formas clínicas es el que tiene mayor daño en la región frontotemporal, lo que es concordante con su expresión clínica con un síndrome que es muy semejante a las demencias frontotemporales, asociado a alteraciones conductuales, de memoria y lenguaje.

La evolución prolongada de la enfermedad es la génesis de la gran abundancia de daño en estas estructuras.

### **Forma Clásica**

Esta forma, se caracteriza por un compromiso cortical muy significativo, asociado a un compromiso talámico. Con una evolución más prolongada que la forma de Heidenhain y mucho menos compromiso cerebeloso que esta forma, lo que concuerda con la intensidad del daño histológico en las distintas estructuras.

El compromiso que antes se llamaba prodrómico y que está relacionada con un compromiso cognitivo-conductual y la aparición más tardía de síntomas neurológicos focales son concordantes con los hallazgos neuropatológicos fundamentalmente el daño de las áreas corticales.

## **CONCLUSIONES**

Desde el punto de vista neuropatológico se logró identificar en esta serie de pacientes al menos 5 patrones histopatológicos, que tienen una correspondencia con lo descrito en la literatura.

Encontramos una consistente convergencia entre los hallazgos histopatológicos, refiriéndonos a las áreas y la intensidad de las lesiones, y la expresión de su cuadro clínico.

Observamos que la variedad de síntomas expresados en un mismo momento evolutivo configuran un modelo, que generalmente ayuda a la identificación la forma clínica de la enfermedad.

En Chile, la forma clásica como en todas partes del mundo es la predominante. Así mismo visualizamos que la forma de Heidenhain es muy frecuente en nuestro medio, resultando menos significativas las otras formas clínicas. Por otra parte vimos que la forma de Heidenhain es notoriamente diferente en lo clínico e histopatológico a la forma clásica.

Creemos que debe sospecharse el prion tipo 1 en las formas que afectan la corteza cerebral y tienen una sobrevida menor. Y que en las formas que afectan principalmente los núcleos basales y el cerebelo y tienen una evolución más prolongada, debe pensarse la cepa tipo 2 del prion.

En nuestro país no se ha observado la ECJ nueva variante, que es atribuida a la Cepa tipo 4 del prion.

## DISCUSIÓN

Si bien la clasificación de Parchi et al, ha definido desde el punto de vista molecular y genético las distintas formas de la enfermedad, y nosotros la hemos tomado para identificar a nuestros pacientes, pareciera que el plegamiento de la proteína prion más que el polimorfismo del codón 129 del PRNP, influiría en el desarrollo de las distintas formas clínicas. Por ello, el comportamiento clínico-patológico a nuestro parecer resulta más expresivo en la definición de las distintas formas de la enfermedad, que las variaciones de aminoácidos del codón 129.

Pareciera que lo más influyente para alterar ciertas estructuras cerebrales, es la condición del plegamiento de la proteína prion, que circunstancialmente está determinado en el nivel de corte de la proteína prion por la acción enzimática proteolítica.

Los ejemplos más relevantes del menor valor de la condición genética se observa en la ECJ nueva variante, donde al igual que la forma clásica de la ECJ tanto esporádica como familiar, expresan M/M en el codón 129 (39). Sin embargo, desde los puntos de vista clínico, evolutivo y patológico aparecen como formas distintas de la enfermedad. En el mismo sentido de lo anterior la forma de Heidenhain, que Parchi y Gambeti et al, tienden a asimilar a la forma clásica, es genéticamente distintas en el codón 129, ya que esta forma se identifica por la presencia de M/V a diferencia de la forma clásica que es M/M (36, 89).

Otro ejemplo a la inversa es el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), que a pesar de tener distintas variantes genéticas, su expresión clínica, evolutiva y patológica son semejantes y sus manifestaciones parecen relacionarse más con la forma del plegamiento del prion, que con la variada expresión genética encontrada (90).

Como hemos dicho, en base al estudio clínico-patológico, pudimos definir las formas clínicas de acuerdo a la clasificación de Parchi y Gambeti y logramos observar que las formas que genéticamente están ligadas al tipo 1 de plegamiento priónico afectan preferencialmente estructuras corticales y la expresión clínica es concordante a este daño. Así mismo el grupo donde el compromiso preferente está en los núcleos basales y estructuras posteriores, se asocian al plegamiento determinado por el tipo 2 de la proteína prion. En base a ello hemos podido establecer una diferencia clínica, evolutiva e histopatológica entre estos 2 grupos **(Tabla 4)**.

Pensamos que sería muy importante crear un “centro de referencia nacional para la ECJ”, tanto para la evaluación clínica de los pacientes, como para el estudio y la investigación de la enfermedad, que Chile tiene la incidencia más alta del mundo.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Creutzfeldt HG. Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. Vorläufige Mitteilung. Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie 1920; 57: 118.
2. Jakob A. Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischem Befunde (spastische Pseudosklerose-Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). Vorläufige Mitteilung. Deut Z Nervenheilk 1921a; 70: 13246.
3. Jakob A. Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischem Befunde (spastische Pseudosklerose-Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie 1921b; 64: 147228.
4. Jakob A. Über eine der multiplen Sclerose klinisch nahestehende Erkrankung des Zentralnervensystems (spastische Pseudosklerose) mit bemerkenswertem anatomischem Befunde. Mitteilung eines vierten Falles. Med Klin 1921c; XVII (13): 3726.
5. Kretzschmar HA. Human prion disease (spongiform encephalopathies). Arch Virol (Suppl) 1993;7:261-93.
6. Heidenhain A. Klinische und Anatomische Untersuchungen über eine eigenartige Erkrankung des Zentrlnervensystems im Praesenium. Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie 1929; 118: 49.

7. Gerstmann J, Sträussler E, Scheinker I. Über eine eigenartige Hereditärfamiliäre Erkrankung des Zentralnervensystems. Zugleich ein Beitrag zur Frage des vorzeitigen lokalen Alterns. *Z Neurol* 1936; 154: 736762.
8. Brownell B, Oppenheimer DR. An ataxic form of subacute presenile polioencephalopathy (CreutzfeldtJakob disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1965; 28: 35061.
9. Zigas V. Laughing death. The untold story of kuru. Clifton: Humana Press; 1970.
10. Gajdusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea. The endemic occurrence of 'kuru' in the native population. *N Engl J Med* 1957; 257: 9748.
11. Farquhar J, Gajdusek DC. Kuru. Early letters and fieldnotes from the collection of D. Carleton Gajdusek. New York: Raven Press; 1981.
12. Hadlow WJ. Scrapie and Kuru. *Lancet* 1959; 2: 28990.
13. Cuillé J, Chelle PL. La maladie dite tremblante du mouton estelle inoculable? *C R Acad Sci [Series D] (Paris)* 1936; 203: 15524.
14. Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Alpers M. Experimental transmission of a Kurulike syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966; 209: 7946.
15. Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC, Asher DM, Alpers MP, Beck E, Daniel PM, et al. CreutzfeldtJakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* 1968; 161: 3889.

16. Johnson RT, Johnson KP. Slow and chronic virus infections of the nervous system. In Plum F, ed. Recent advances in Neurology. Philadelphia: FA Davis; 1969. p. 3378.
17. Merz PA, Somerville RA, Wisniewski HM, Iqbal K. Abnormal fibrils from scrapieinfected brain. *Acta Neuropathol (Berl)* 1981; 54: 6374.
18. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216: 13644.
19. Prusiner SB. Human prion diseases and neurodegeneration. In Prusiner SB, ed. Prions prions prions. Berlin: Springer; 1998. p 1 - 17.
20. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet*. 1996 Apr 6;347(9006):921-5.
21. Johnson, R. Prion diseases. *Lancet Neurology* 2005; 4: 635–42
22. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982;216:136-144
23. Clarke A., Jackson GS., Collinge J. The molecular biology of prion propagation *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356:185-195
24. Liu H., Farr-Jones S., Ulyanov NB, et al. Solution structure of Syrian hamster prion protein PrP (90-231) *Biochemistry* 1999;38:5362-77
25. Soto C., Kocsak R., Saborío G, et al. Revision of prion protein conformational changes by synthetic  $\beta$ -sheet breaker peptides *Lancet* 2000v.355,15:192-197

26. Cohen FE., Prusiner JB. Pathologic conformations of prion proteins. *Ann Rev. Biochem* 1998;67:793-819
27. Pan KM., Baldwin M., Nguyen J. et al. Conversion of  $\alpha$ -helices into  $\beta$ -sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:10962-6
28. Collinge J. Prion protein is necessary for normal synaptic function. *Nature* 1994; 370:295-29.
29. Moore RC, Lee IY, Silverman GL, Harrison PM. Ataxia in prion protein (PrP)-deficient mice is associated with upregulation of the novel PrP-like protein doppel. *J Mol Biol.* 1999 Oct 1;292(4):797-817.
30. Brown DR, Schulz-Schaeffer WJ, Schmidt B, et al. Prion protein-deficient cells show altered response to oxidative stress due to decreased SOD-1 activity. *Exp Neurol.* 1997 Jul;146(1):104-12.
31. Williams A, Lucassen PJ, Ritchie D, et al. PrP deposition, microglial activation, and neuronal apoptosis in murine scrapie. *Exp Neurol.* 1997 Apr;144(2):433-8.
32. Cartier L, et al. Forma familiar de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: marcadores genéticos en 4 familias chilenas. *Rev Med Chile* 2006; 134: 1116-1122.
33. Prusiner SB. Shattuck lecture. Neurodegenerative diseases and prion. *N. Engl J. Med* 2001;344:1516-1524.
34. Prusiner SB. Molecular biology of prion diseases. *Science* 1991; 252: 1515-22.
35. Kong Q, Surewicz WK, Petersen RB *et al.* Inherited prion diseases. In: Prusiner SB. (ed) *Prion Biology and Diseases*, 2nd edn. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2003; In press



36. 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: 224–33
37. Parchi P, Zou W, Wang W *et al.* Genetic influence on the structural variations of the abnormal prion protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 10168–72
38. Bessen RA, Marsh RF. Biochemical and physical properties of the prion protein from two strains of the transmissible mink encephalopathy agent. *J Virol* 1992; 66: 2096–101
39. Collinge J, Sidle K, Meads J, et al. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. *Nature* 383, 685-690 (1996).
40. Gálvez S., Cartier L., et al. La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar en Chile, su asociación con una mutación en el codón 200 del cromosoma 20. *Rev. Chil. Neuro-Psiquiat.* 30: 137-140, 1992.
41. Chapman J, Ben-Israel J, Goldhammer Y, Korczyn AD. The risk of developing Creutzfeldt-Jakob disease in subjects with the *PRNP* gene codon 200 point mutation. *Neurology* 1994; 44: 1683–6
42. Kahana E, Alter M., Braham J., Sofer D. Creutzfeldt-Jakob disease: focus among Libyan Jews in Israel. *Science* 1974;183:90-1
43. Masters C., Harris J., Gajdusek C. Creutzfeldt-Jakob disease: Patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol* 1979;5:177-188.
44. Matthews WB. Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in England and Wales. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975;38:210-13

45. Brown P., Cathala F. Creutzfeldt-Jakob disease in France: I retrospective study of the Paris area during the ten-year period 1968-1977. *Ann.Neurol* 1979;5:189-92
46. Lundberg PO. Creutzfeldt-Jakob disease en Sweden. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:836-841
47. Farmer PM. Kane WC., Hollenber-Sher J. Incidente of Creutzfeldt-Jakob disease in Brooklyn ans Staten Island. *N. Engl. J. Med* 1978;4:298-283
48. Gálvez S., Cartier L. Análisis clínico de una serie de 69 casos definitivos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob reunidos en Chile entre 1960-1985 *Rev. Med. Chile* 1987;115:1148-1154
49. Gálvez S., Masters CL., Gajduzek DC Descriptive epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in Chile. *Arch. Neurol* 1980;37:11-14
50. Marincovich B. y cols. *El Vigía* 9 (23):18-20,2005
51. Masters CL., Gajdusek DC. The spectrum of Creutzfeldt Jakob disease and the virus-induced subacute spongiform encephalopathies. In: Smith WT., Cavanagh JB. *Recent advances in neuropathology*. N°2. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone, 1982:139-63.
52. Cathala F., Baron H. Clinical aspects of Creutzfeldt-Jakob disease. In: Prusiner SB., McKinley MP., eds. *Prions novel infectious pathogens causing scrapie and Creutzfeldt-Jakob disease*. Orlando, Fla.: Academic Press, 1987:467-509
53. Ferrer S., Cartier L., Lolas F., Pérez M. Diversidad sindrómica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Correlato neurofisiológico e histopatológico. *Arq. Neuropsiquiat* 1982;40:39-53
54. Cartier L., Gálvez S., Gajduzek DC. Familial clustering of ataxic form of Creutzfeldt-Jakob disease with Hirano bodies. *J. Neurol, Neurosur and Psychiat* 1985,48;234-238

55. Masters CL, Harris JD, Gajdusek DC, et al. Creutzfeldt-Jakob disease. Patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol* 1979;5:177-88.
56. Concerted action of the EU. Surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease in the European community. Minutes of the second meeting in Rome July 3, 1993, and the third meeting in Paris, April 29-30,1994.
57. Brandel JP, Deasnerie-Laupretre N, Laplanche JL, et al. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Effect of clinical criteria on incidence estimates. *Neurology* 2000;54:1095-9.
58. Cartier L., Galvez S. Corpúsculos intranucleares de las neuronas de sustancia nigra: Estudio anatómico clínico de 11 casos de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Rev. Neurocirugía* 1977;35:5-24
59. Budka H., Aguzzi A., Brown P. et al. Neuropathological diagnostic criteria for Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (prion diseases). *Brain Pathology* 1995; 5: 459-466
60. Armstrong RA., Cairns NJ., Ironside JW., Lantos PL. Quantitative variations in the pathology of 11 cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease (v.CJD). *Pathophysiology* 2002; 8:235-241
61. Eitzen U., Egensperger R., Kösel S., Grasbon-Frodl M., et al Microglia and development of spongiform change in Creutzfeldt-Jakob disease *J. Neuropathology and Exp. Neurol* 1998; 57:246-256
62. Cartier L., Martin S., Galvez S. Creutzfeldt-Jakob disease with Kuru-like neuropathological features. *Phronesis* 1982; 3:137-146

63. Zerr I, Pocchiari M, Collins S, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000;55:811-5.
64. Ortega-Albás JJ, Serrano-García AL. Neurofisiología de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Rev Neurol* 2003;36:376-80.
65. Aksamit A, Preissner C, Homburger H. Quantitation of 14-3-3 and neuron-specific enolase proteins in CSF in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2001;57:728-30.
66. Galvez S, Cartier L. Computed tomography findings in 15 cases of Creutzfeldt–Jakob disease with histological verification. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:1244–6.
67. Cheng YL, Williams A, Ritchie D, et al. Conflicting MRI signals from gliosis and neuronal vacuolation in prion diseases. *Neuroreport* 1999;10:3471–7.
68. Collie DA, Summers DM, Sellar RJ, et al. Diagnosing variant Creutzfeldt-Jakob disease with the pulvinar sign: MR imaging findings in 86 neuropathologically confirmed cases. *Am J Neuroradiol* 2003;24:1560–9.
69. Vrancken AFJE, Frijns CJM, Ramos LMP. FLAIR MRI in sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Neurology* 2000;55:147–8.
70. Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, et al. Diffusion-weighted and fluid attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt–Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:1551– 62.
71. Urbach H. Creutzfeldt–Jakob disease: analysis of the MRI signal. *Neuroreport* 2000;11:L5
72. Haik S, Dormont D, Faucheux BA, et al. Prion protein deposits match magnetic resonance imaging signal abnormalities in Creutzfeldt–Jacob disease. *Ann Neurol* 2002;51:797–9.

73. Collie DA, Sellar RJ, Zeidler M, et al. MRI of Creutzfeldt–Jakob disease: Imaging features and recommended MRI protocol. *Clin Radiol* 2001;56:726–39.
74. Demaerel P, Heiner L, Robberecht W, et al. Diffusion-weighted MRI in sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Neurology* 1999;52:205–8.
75. Matoba M, Tonami H, Miyaji H, et al. Creutzfeldt–Jakob disease: Serial changes on diffusion-weighted MRI. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25:274–7.
76. Ukisu R, Kushihashi T, Kitanosono T, et al. Serial diffusion-weighted MRI of Creutzfeldt–Jakob disease. *Am J Roentgenol* 2005;184:560–6.
77. Bahn MM, Parchi P. Abnormal diffusion-weighted magnetic resonance images in Creutzfeldt–Jakob disease. *Arch Neurol* 1999;56:577–83.
78. Oppenheim C, Zuber M, Galanaud D, et al. Spectroscopy and serial diffusion MR findings in hGH–Creutzfeldt–Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1066–9.
79. Russmann H, Vingerhoets F, Miklossy J, et al. Sporadic Creutzfeldt–Jacob disease. A comparison of pathological findings and diffusion weighted imaging. *J Neurol* 2005;252:338–42.
80. Tschampa HJ, Murtz P, Flacke S, et al. Thalamic involvement in sporadic Creutzfeldt–Jakob disease: a diffusion-weighted MR imaging study. *Am J Neuroradiol* 2003;24:908–15.
81. Bruhn H, Weber T, Thorwirth V, et al. In-vivo monitoring of neuronal loss in Creutzfeldt–Jakob disease by proton magnetic resonance spectroscopy. *Lancet* 1991;337:1610–1.

82. Pandya HG, Coley SC, Wilkinson ID, et al. Magnetic resonance spectroscopic abnormalities in sporadic and variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Radiol* 2003;58:148–53.
83. Graham GD, Petroff OA, Blamire AM, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in Creutzfeldt–Jakob disease. *Neurology* 1993;43:2065–8.
84. Henkel K, Zerr I, Hertel A, et al. Positron emission tomography with [(18)F]FDG in the diagnosis of Creutzfeldt–Jakob disease (CJD). *J Neurol* 2002;249:699–705.
85. Goldman S, Laird A, Flament-Durand J, et al. Positron emission tomography and histopathology in Creutzfeldt–Jakob disease. *Neurology* 1993;43:1828–30.
86. Tsuji Y, Kanamori H, Murakami G, et al. Heidenhain variant of Creutzfeldt–Jakob disease: diffusion-weighted MRI and PET characteristics. *J Neuroimaging* 2004;14:63–6.
87. Henkel K, Meller J, Zerr I, et al. Single photon emission computed tomography (SPECT) in 19 patients with Creutzfeldt–Jakob disease. *J Neurol* 2004;246:103, P490.
88. Matsuda M, Tabata K, Hattori T, et al. Brain SPECT with 123I-IMP for the early diagnosis of Creutzfeldt–Jakob disease. *J Neurol Sci* 2001;183:5–12.
89. Gambetti P, Kong Q, Zou W, et al. Sporadic and familial CJD: classification and characterization. *British Medical Bulletin* 2003; 66: 213–239.
90. Liberski PP, Budka H, Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. I. Human diseases. *Folia Neuropathol.* 2004;42 Suppl B:120-40

## ANEXOS

**Tabla 1:**

**Subtipos de la Enfermedad de Creutzfeldt Jakob esporádica, en base a publicación de Gambetti et al, 2003 y su correspondencia con la clasificación clínica antigua.**

<b>Genética</b>	<b>Subtipo</b>	<b>Clasificación antigua</b>	<b>Frecuencia</b>
CJD-M M 1	Subtipo 1	Clásica	70%
CJD-M V 1	Subtipo 1	Heidenhain	3%
CJD-V V 2	Subtipo 2	Cerebelosa	15%
CJD-M V 2	Subtipo 3	Placas Kuru	5%
CJD-M M 2	Subtipo 4	Vacuolar	4%
CJD-V V 1	Subtipo 5	Precoz	1%
IFF- M M 2	Subtipo 6	Talámica	2%

**Tabla 2:**

**Resumen de los parámetros utilizados para evaluación clínica.**

<b>Cambios Conductuales y Cognitivo</b>	Quiebre de la personalidad
	Alteración de Conducta
	Cambio de la Vigilancia
<b>Estado de vigilancia y sueño</b>	Cambios Cognitivos
	Alteración del Lenguaje y/o Habla
<b>Compromiso Visual</b>	Alucinaciones
	Perturbaciones de la visión
	Amaurosis
<b>Compromiso Motor</b>	Inestabilidad de la Marcha
	Temblor de Reposo
	Distonías y Diskinesias
	Síndrome Cerebeloso
	Déficit motor focal
<b>Fenómenos Epilépticos</b>	Mioclonías
	Convulsiones



**Tabla 3:**

**Frecuencia de las 5 formas histopatológicas identificadas**

Forma		%
Clásica	28	70,0
Heidenhain	5	12,5
Atáxica	4	10,0
Con Placas de Kuru	2	5,0
Frontotemporal	1	2,5
Total	40	100

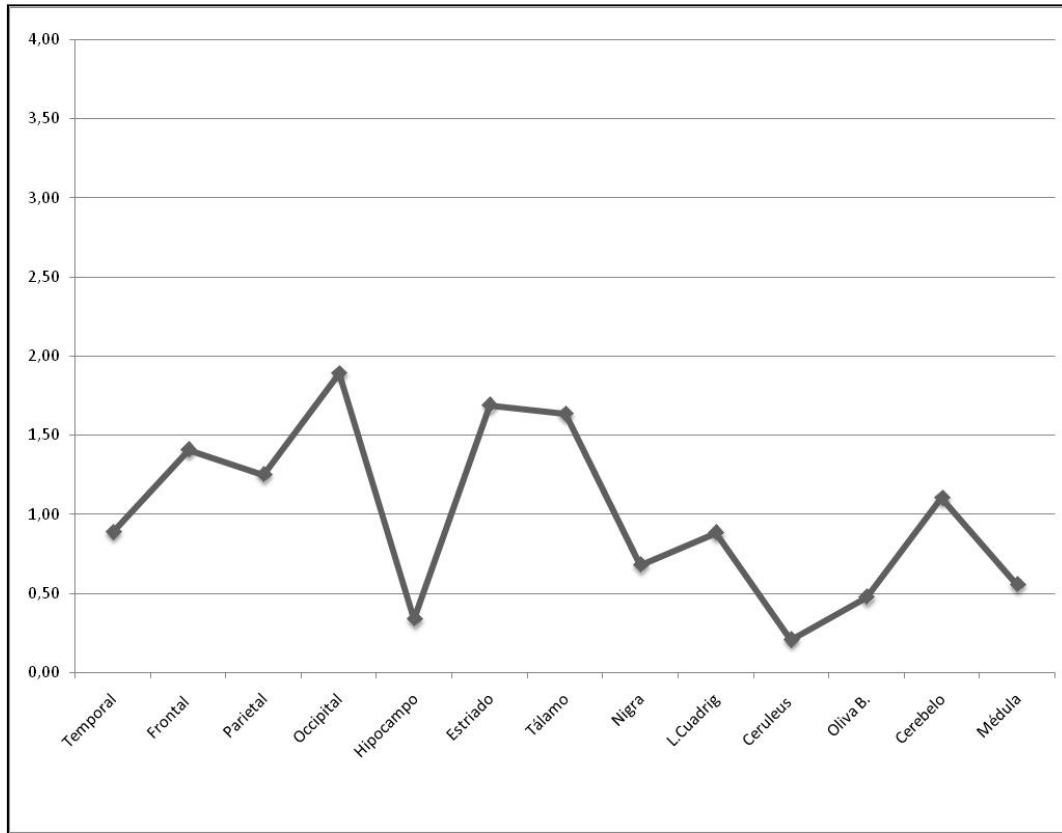
**Tabla 4:**

**Intensidad de los hallazgos histopatológicos y su relación con las cepas del prion**

Forma Clínica	Area evaluada					Forma Genética	Cepa Prión
	Corteza FP	Occipital	Estriado	Tálamo	Cerebelo		
Clásica	1,37	1,92	1,75	1,55	0,93	MM	1
Heidenhain	1,45	2,42	1,50	1,92	1,47	MV	1
Atáxica	1,08	1,00	2,33	2,11	1,51	VV	2
Con Placas de Kuru	1,08	0,83	2,33	2,33	1	MV	2
Frontotemporal	2,33	2,33	2,66	1,16	1,66	VV	1

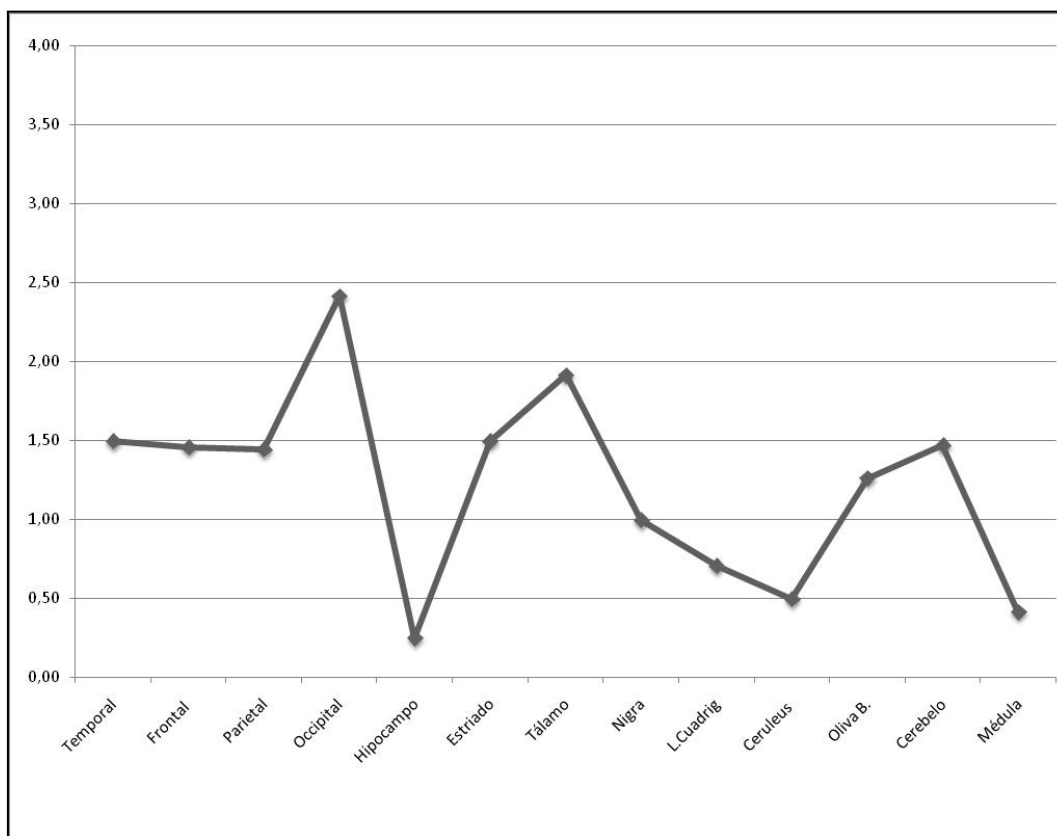
**Gráfico 1:**

**Índice de daño neuropatológico de la forma Clásica.**



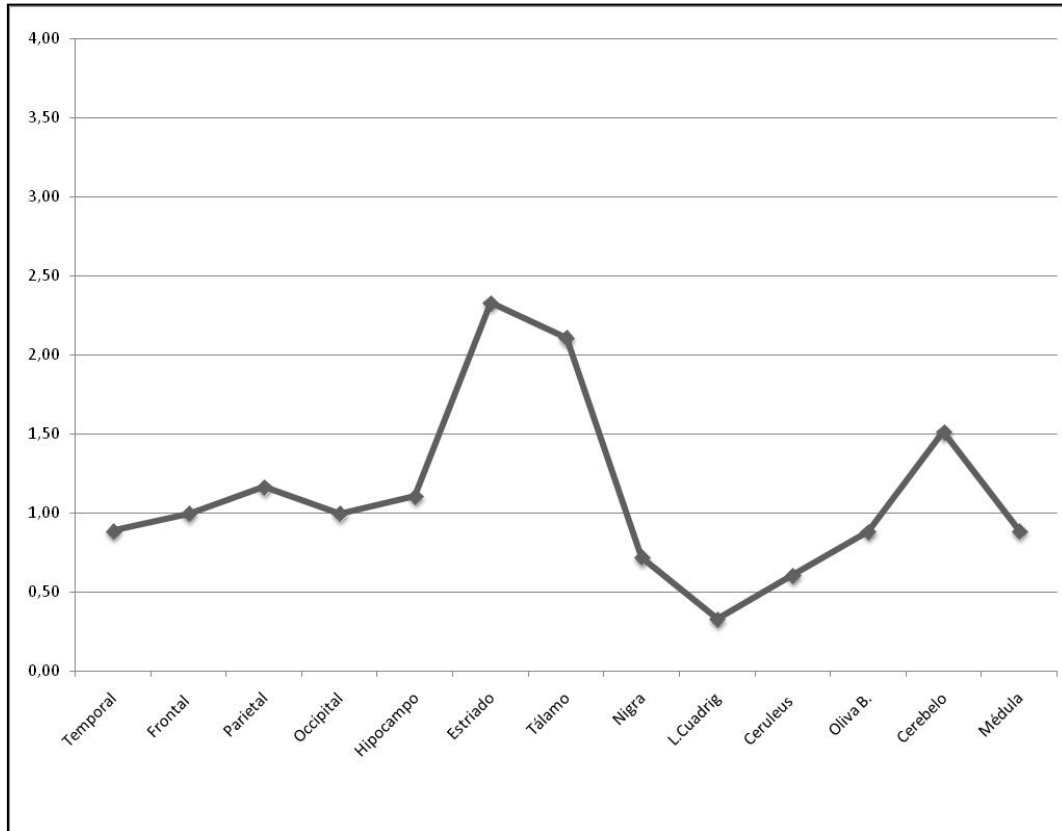
**Gráfico 2:**

**Índice de daño neuropatológico de la forma de Heidenhain.**



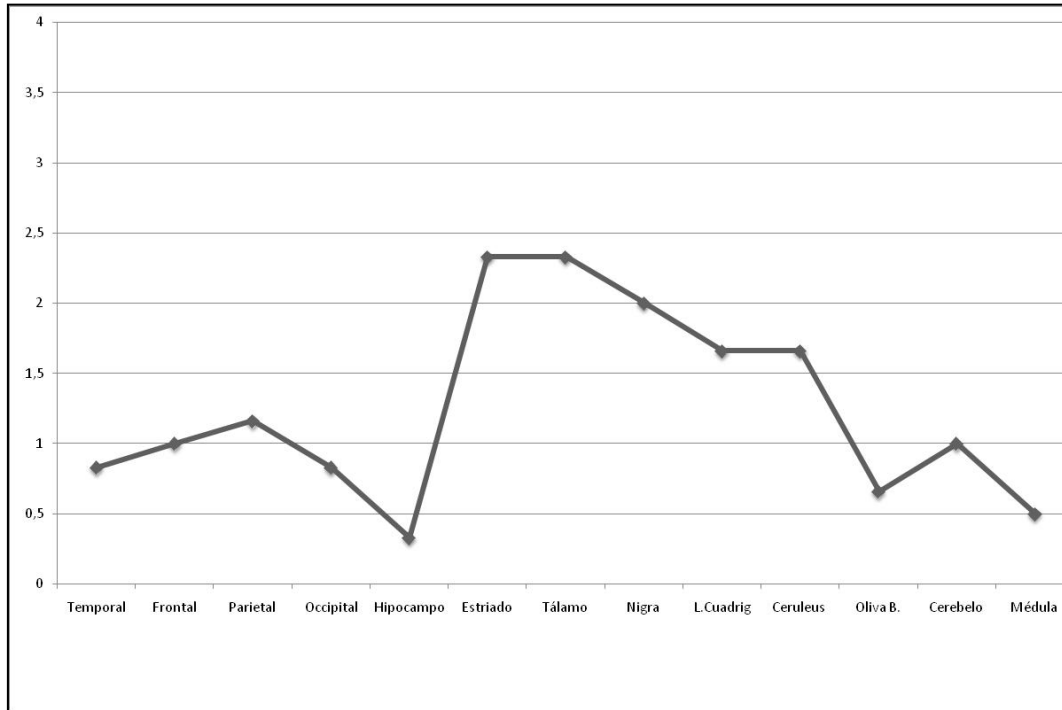
**Gráfico 3:**

**Índice de daño neuropatológico de la forma Atáxica.**



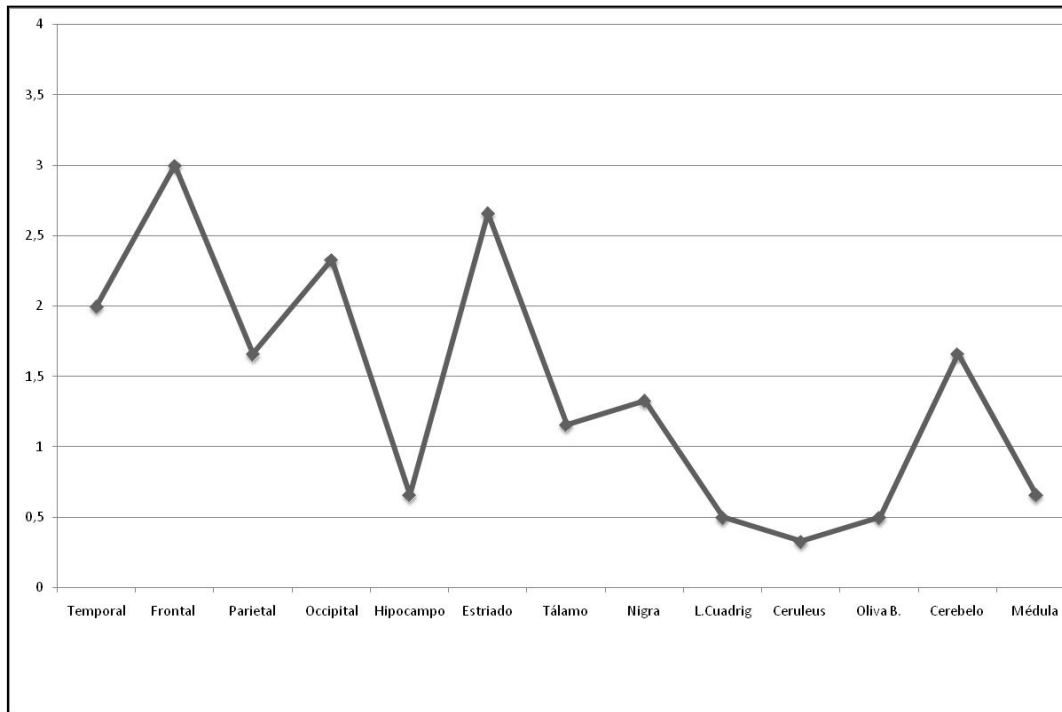
**Grafico 4:**

**Índice de daño neuropatológico de la forma con Placas de Kuru.**



**Gráfico 5:**

**Índice de daño neuropatológico de la forma Fronto Temporal.**



**Esquema 1:**

Diferencias en los patrones de daño neuropatológico en base al índice de daño de cada área evaluada.

