

## CARRERA DE MEDICINA

### Nombre del Ensayo

Enfermedad de Creutzfeldt Jakob

### Autor

Otiz Moreira Jose Gabriel

### Curso & Paralelo

4to semestre A

### Asignatura

Fisiopatología

### Fecha

27 de enero de 2018

Manta- Manabí - Ecuador



## **1. Introducción**

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), es una encefalopatía subaguda que produce un deterioro cognitivo y neurológico de rápida evolución hacia la muerte en un corto plazo el cual se expresa histopatológicamente por una espongirosis de la sustancia gris del cerebro. (Tratado de neurología clínica 2005)

Desde hace más de 200 años se han descrito varias enfermedades causadas por priones denominadas “encefalopatías espongiiformes”, las cuales pueden manifestarse en distintas especies animales, incluido el ser humano. Estas patologías son causadas por priones, las cuales pueden propagarse en un mismo huésped y transmitirse a otro en periodos de incubación prolongados. Estas son descritas como moléculas compuestas únicamente por material proteico. Esta patología hace parte de un grupo de enfermedades transmisibles caracterizadas por la presencia de encefalopatía del tipo espongiiforme, en las cuales también se pueden encontrar el Kuru, el síndrome Gerstmann-Straussler-Scheinker, y el insomnio fatal familiar. De todas estas patologías, la más común es la ECJ (85% de los casos de encefalopatías espongiiformes), con una incidencia anual de 1-2 casos por 1 millón en la población general y de 5 casos por 1 millón en personas entre 59 y 73 años.

Este tema se aborda no tanto por la rareza de la enfermedad sino también por el aporte de conocimiento acerca de enfermedades poco frecuentes sea útil para el estudiante en formación. En el presente trabajo se detallará los principales mecanismos envueltos en la patogenia de esta enfermedad, para de esta manera poder entender su fisiopatología y su presentación clínica habitual tomando en cuenta los datos recogidos a lo largo de las décadas

## 1.1 Introduction

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a subacute encephalopathy that produces rapidly evolving cognitive and neurological deterioration toward death in the short term, which is expressed histologically by a spongiosis of the gray matter of the brain. (Treaty of Clinical Neurology 2005)

For more than 200 years, several diseases caused by prions called "spongiform encephalopathies" have been described, which can manifest in different animal species, including humans. These pathologies are caused by prions, which can spread in the same host and be transmitted to another during periods of prolonged incubation. These are described as molecules composed solely of protein material. This pathology is part of a group of communicable diseases characterized by the presence of encephalopathy of the spongiform type, in which Kuru, Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome, and familial fatal insomnia can also be found. Of all these pathologies, the most common is CJD (85% of cases of spongiform encephalopathies), with an annual incidence of 1-2 cases per 1 million in the general population and 5 cases per 1 million in people between 59 and 73 years

This issue is addressed not so much by the rarity of the disease but also by the contribution of knowledge about rare diseases is useful for the student in training. In the present work the main mechanisms involved in the pathogenesis of this disease will be detailed, in order to understand its physiopathology and its habitual clinical presentation taking into account the data collected over the decades

## **2. Desarrollo**

En la última década, ha aumentado el interés de la comunidad médica por la ECJ; no obstante, este aumento no está dado por un aumento en la incidencia, ya que esta ha permanecido estable durante años sino por un mayor entendimiento de la fisiopatología de esta enfermedad poco común.

La primera encefalopatía espongiforme transmisible reconocida fue el scrapie, que infecta a ovejas y cabras, la cual se ha estudiado desde hace más de dos siglos. Existen múltiples teorías que pretenden dilucidar la etiología de las encefalopatías espongiformes, un ejemplo de aquello son la de las partículas virales la cual sostiene que la proteína priónica es solamente un receptor para un virus. Actualmente se ha establecido la posibilidad de que el agente causal se transmita de otras especies animales al hombre. Se han reportado un considerable número de nuevas enfermedades espongiformes en animales transmitidas a seres humanos (Pierre Beauvais 2001 )

### **2.1 Epidemiología**

La forma esporádica de esta patología es la más común, representando un 85% de los casos y no distingue entre géneros; los síntomas se presentan, en promedio, a los 65 años de edad. La incidencia es de 0.5 por millón de personas al año; en Japón es de 0.5 por millón, en tanto que en Inglaterra, Francia y Alemania es de 0.75 por cada millón los cuales son cifras realmente bajas y de acuerdo con la distribución de la edad, la incidencia es superior a 3 por cada millón para el grupo de 65 a 75 años de edad, y este es menor a 0.2 por cada millón en los menores de cuarenta años.

La transmisión de estos trastornos humanos mediante los priones se comprobó de manera experimental al inocular tejido cerebral infectado, la cual fue directa a el sistema nervioso central y esta es la forma más efectiva para su transmisión, lo cual no ocurre con la diseminación oral, la cual se ha demostrado claramente en el caso del kuru propagado en tribus caníbales. Existe una alta tasa de incidencia en las personas que viven en zonas rurales y en los ganaderos, quienes se encuentran en contacto con especies animales portadoras de la patología. Se ha sugerido también que esta puede ser

causada por algunos tóxicos como pesticidas que pueden llegar a cambiar las propiedades de los priones. (Shors 2009)

Referente a la transmisión de la patología iatrogénica por vía de la transfusión de productos sanguíneos, ha existido controversia, debido a que hay reportes anecdóticos que todavía no se han comprobado. ciertos resultados indican un riesgo mínimo con la transfusión de crioprecipitados, inmunoglobulinas y fibrinógeno

## **2.2 Fisiopatología**

En los inicios de los años 80s se describieron los filamentos que causan el scrapie, poco después se halló una proteína de 27-30 kD, la cual es específica de los tejidos infectados con encefalopatía espongiforme, la cual se designó como PrP o prion protein (del inglés proteína prionica).

Desde el punto de vista genético, se ha identificado la secuencia de aminoácidos terminal de la PrP del scrapie, y se determinó el gen que lo codifica, mismo gen que se encuentra en animales sanos y en animales infectados. Este gen también codifica para una proteína de 33-35 kD, la isoforma de PrP de los animales sanos es la llamada PrPsen o PrPc, y la isoforma PrP de tejidos infectados con encefalopatía espongiforme es llamada PrPres o PrPsc. Las secuencias de aminoácidos de PrPc y PrPsc son exactamente las mismas, ya que son codificadas por el mismo gen.

Aun no se sabe con exactitud el mecanismo mediante el cual se propagan los priones, aunque varios investigadores sugieren que debe de existir un ácido nucleico específico de priones; no obstante, no existen pruebas físicas ni químicas de la existencia de tal ácido nucleico.

El nivel de expresión de PrPc es directamente proporcional a la velocidad de formación de PrPsc y, por ende, este es inversamente proporcional a la magnitud del tiempo de su incubación. El mecanismo de propagación de un prión se inicia con la interacción de la PrPsc exógena con PrPc. El establecimiento de PrPsc se produce a través de la región 96-167; las mutaciones puntuales y las variaciones en la longitud de la cadena polipeptídica de PrPc pueden terminar en situaciones patológicas.

Otra teoría sugiere que el cambio conformacional está asociado a un balance de asociación, por tanto, que ambas conformaciones existen en equilibrio, pero la estabilización de la forma patológica sucede a través de la creación de un núcleo que constituye la etapa lenta del proceso; después que se haya constituido el núcleo, éste crece por adiciones sucesivas y rápidas de nuevas moléculas y se dispara el proceso patológico.

Ambas teorías explican y tratan de justificar las tres variantes patológicas existentes y en resumen: las enfermedades infecciosas serían el resultado de la presencia exógena de PrPsc; las enfermedades hereditarias ocurrirían por una desestabilización de la estructura de PrPc o una estabilización de la estructura PrPsc las cuales favorecerían la población del estado patológico; es probable que surjan enfermedades esporádicas, las cuales serían de origen desconocido, debido a las alteraciones metabólicas o bien sea debido a las mutaciones espontáneas que conlleven la formación de PrPsc. (Devlin 2004)

### **2.3 Relevancia clínica**

No existen diferencias importantes en la manifestación clínica de las variantes de esta patología (esporádica, iatrogénica y familiar). Generalmente, en los casos familiares el síndrome demencial es más prolongado, la gran parte de los pacientes refieren los síntomas clásicos de demencia y mioclonías los cuales están vinculados con un patrón específico en el electroencefalograma. Es posible que haya una fase prodrómica en la cual predomine la fatiga, el malestar general y alteraciones del sueño y alimenticias. En tanto avanza la enfermedad aumenta el deterioro demencial y de la conducta la cual se le añaden trastornos cerebelosos, extrapiramidales, visuales y piramidales. Aparecen temblor, rigidez, coreoatetosis y en ocasiones crisis mioclónicas. La duración promedio de la enfermedad es de 6 a 7 meses; en un 90% de los pacientes fallecen durante el primer año desde el diagnóstico. (Miguel Ángel Villa Rodríguez 2016)

Se han descrito variaciones clínicas de acuerdo con el síndrome predominante: atáxica, de Heidenhain, panencefalítica y amiotrófica.

- La variante atáxica (Oppenheimer) ocurre en 10% de los casos con síndrome pancerebeloso, en las cuales se mantienen las alteraciones cognitivas y las mioclonías. Pero por lo general, la demencia antecede a los problemas motores.
- En la variante de Heidenhain se caracteriza por la afección visual temprana, la cual se observa en 20% de los casos, las cuales pueden incluir defectos campimétricos, visión borrosa, metamorfopsias, agnosia de los colores, alucinaciones visuales y ceguera cortical.
- La variante panencefalítica consiste en una afectación extensa de las sustancias blanca y gris, además de alteraciones cognitivas y manifestaciones dl tipo cerebelosas. (Tratado de neurologia clinica 2005)

Existen manifestaciones clínicas extracerebrales en las cuales algunos pacientes sufren amiotrofia y fasciculaciones que semejan una esclerosis lateral amiotrófica. Los criterios de diagnóstico de la Organización Mundial de la Salud:

<b>I</b> A Alteración neuropsiquiátrica progresiva B Duración de la enfermedad mayor de seis meses C Ningún otro diagnóstico alternativo D Sin historia de exposición iatrogénica posible E Sin antecedente familiar de enfermedad por priones
<b>II</b> A Síntomas psiquiátricos tempranos B Síntomas sensitivos dolorosos persistentes C Ataxia D Mioclonías, corea o distonía E Demencia
<b>III</b> A Electroencefalograma sin patrón típico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o no realizado B Signo del pulvinar bilateral en la resonancia magnética
<b>IV</b> A Biopsia positiva

**Definitivo:** I A y confirmación neuropatológica.

**Probable:** I y 4/5 de II y III A y III B o I y IV A

**Posible:** I y 4/5 o II y III A

## **2.4 Tratamiento**

Inclusive al día de hoy no hay un tratamiento que cambie el cuadro clínico de las enfermedades por priones ya que actualmente solo se pueden dar tratamientos del tipo paliativos que ayuden a controlar los síntomas. Varias sustancias han demostrado tener alguna acción in vitro contra los priones, entre los cuales están el rojo Congo, la anfotericina B, sulfatados, porfirinas, clorpromacina y quinacrina, entre otros. (Pierre Beauvais 2001 )

En experimentos con ratones de laboratorio, la administración de citidil-guanil-oligodesoxinucleótidos que estimula el sistema inmunitario, tiene un aparente efecto contra el prion, posiblemente por la inducción de anticuerpos anti-PrP. Un joven enfermo con esta patología mostro mejoría tratado con un fármaco experimental, un polisulfato pentosano, que se le administró mediante inyección intracerebral, los cuales después de ocho meses de tratamiento comprobaron mejoría en las funciones neurológicas; se ha propuesto el uso de este medicamento para prolongar la supervivencia de los pacientes y mejorar la calidad de vida, pero lamentablemente no se ha aprobado su uso debido a que hasta ahora no hay suficientes demostraciones de que alguna de estas sustancias experimentales ejerza algún efecto curativo en los pacientes



### 3. Conclusión

Desde la primera descripción de esta patología desde hace varias décadas atrás ha habido una gran cantidad de científicos que se ha dedicado a investigar la fisiopatología de esta enfermedad. Debido a su rareza y a los pocos casos que se han visto en humanos, aun no se tiene un mecanismo exacto de su acción en humanos, pero a pesar de aquello existen varias teorías que tratan de explicar su evolución natural en animales con su respectiva aplicación en seres humanos.

Debido a su naturaleza poco conocida, estas aun en día de hoy no tiene una cura, sino más bien solo hay tratamientos paliativos que de una u otra forma alivien una parte de los síntomas; existen fármacos experimentales que pueden hacer la vida más llevadera a los pacientes, pero aun así no son aprobadas por sus dudosos beneficios y debido a la gravedad de la enfermedad a las personas diagnosticadas en etapas tempranas, el pronóstico de vida no es más de 1 año.

### Bibliografía

Devlin, Thomas M. *Bioquímica: libro de texto con aplicaciones clínicas* . 2004.

Miguel Ángel Villa Rodríguez, María Elena Navarro Calvillo, Teresita de Jesús Villaseñor Cabrera. *Neuropsicología clínica hospitalaria* . 2016.

Pierre Beauvais, Thierry Billette de Villemeur. *Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y otras enfermedades por priones*. 2001 .

Shors, Teri. *Virus: estudio molecular con orientación clínica*. 2009.

«Tratado de neurología clínica.» 389. editorial universitaria, 2005.