

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

Hombre de 76 años con deterioro cognitivo rápidamente  
progresivo.  
Análisis de caso

Lisseth Estefany Caisapanta Moreno

Medicina

Trabajo de titulación presentado como requisito  
para la obtención del título de  
Médico

Quito, 24 de octubre de 2018

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ  
COLEGIO CIENCIAS DE LA SALUD

HOJA DE CALIFICACIÓN  
DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Hombre de 76 años con deterioro cognitivo rápidamente progresivo.

**Liseth Estefany Caisapanta Moreno**

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Eduardo Arizaga. Médico Neurólogo

Firma del profesor

---

Quito, 24 de octubre de 2018

## Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: \_\_\_\_\_

Nombres y apellidos: Lisseth Estefany Caisapanta Moreno

Código: 114646

Cédula de Identidad: 1723299069

Lugar y fecha: Quito, 24 de octubre de 2018

## RESUMEN

Las enfermedades por priones o también conocidas como encefalopatías espongiformes transmisibles conforman un grupo de desordenes neurológicos raros, que cursan con un deterioro rápidamente progresivo e inminente de las funciones cognitivas y motoras. Este grupo de enfermedades se clasifican según su etiología, es decir pueden ser genéticas, esporádicas o adquiridas. La isoforma anómala del prión o proteína prión (PrP) es el agente infeccioso adjudicado como causante de este grupo de enfermedades. La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es la variedad más representativa y más común de este grupo de enfermedades ya que a su vez cuenta con un amplio espectro de presentaciones clínicas, sin embargo, aún así es considerada una enfermedad poco común que cuenta con una incidencia de 1 caso por millón de personas. Se presenta con un cuadro que comprende demencia rápidamente progresiva, alteraciones motoras como ataxia y mioclonías además de cambios neuropsiquiátricos como agitación, irritabilidad, agresividad o depresión que culmina con un estado de rigidez, mutismo acinético y muerte. El diagnóstico definitivo se basa en la autopsia del cerebro pos mortem sin embargo varias organizaciones han propuesto métodos diagnósticos que incluyen la resonancia magnética cerebral, el electroencefalograma y el estudio de proteínas específicas en el líquido cefalorraquídeo que pueden ayudar a establecer un diagnóstico probable o posible de esta enfermedad. El tratamiento de todas las enfermedades priónicas sigue siendo paliativo y el pronóstico sigue siendo malo con una expectativa de vida de 6 meses a 2 años desde el inicio de los síntomas.

Palabras clave: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), espongiforme, Enfermedades por priones, deterioro cognitivo, criterios diagnósticos de ECJ, proteína prion o prion (PrP).

## ABSTRACT

The human Prion Diseases or transmissible spongiform encephalopathies make up a group of rare neurological disorders that course with a rapidly progressive and imminent impairing of cognitive and motor functions. This group of diseases are classified according to the cause of the illness. The main forms are genetic, sporadic and acquired. The anomalous isoform of the prion (PrP) is the infectious agent adjudged as the cause of this group of diseases. Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is the most representative and most common variety, however, it is still considered an uncommon disease that has an incidence of 1 case per million people. It has a wide spectrum of clinical presentations that includes rapidly progressive dementia, motor difficulties such as ataxia and myoclonus. Further, it manifests with neuropsychiatric changes such as agitation, irritability, aggression or depression that culminates with a state of rigidity, akinetic mutism and death (NCJDRSU, 2012, Tyler, 2003). The definitive diagnosis is based on the postmortem brain autopsy however several organizations have proposed diagnostic criteria that includes magnetic resonance of the brain, electroencephalogram and study of specific proteins in the cerebrospinal fluid. These diagnostic criteria can help to establish a probable or possible diagnosis of this disease. The treatment of all prion diseases remains palliative and the prognosis is still poor with a life expectancy of 6 months to 2 years from the onset of symptoms.

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), spongiform, human Prion Diseases, impairing cognitive, diagnostic criteria of CJD, Prion (PrP).

## TABLA DE CONTENIDO

<b>RESUMEN</b> .....	<b>4</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>5</b>
<b>TABLA DE CONTENIDO</b> .....	<b>6</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	<b>7</b>
<b>ÍNDICE DE GRÁFICOS</b> .....	<b>8</b>
<b>CASO CLINICO DE EDUCACIÓN MEDICA</b> .....	<b>9</b>
<b>OBJETIVOS DE APRENDIZAJE</b> .....	<b>9</b>
<b>PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO</b> .....	<b>10</b>
<b>ESTUDIOS DE IMAGEN Y ELECTROENCEFALOGRAMA</b> .....	<b>13</b>
<b>BIOMARCADORES ESPECÍFICOS</b> .....	<b>15</b>
<b>DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL</b> .....	<b>16</b>
<b>NEOPLASIAS INFILTRATIVAS PRIMARIAS DEL SNC</b> .....	<b>16</b>
<b>ANGEITIS PRIMARIA DEL SNC</b> .....	<b>17</b>
<b>ENCEFALOPATÍA MITOCONDRIAL/ACIDOSIS LÁCTICA/EPISODIOS PARECIDOS A INFARTO (MELAS)</b> .....	<b>17</b>
<b>ENCEFALITIS PARANEOPLÁSICA</b> .....	<b>17</b>
<b>ENCEFALOPATÍA ASOCIADA A TIROIDITIS DE HASHIMOTO</b> .....	<b>18</b>
<b>ENFERMEDAD DE CREUTZFELD-JAKOB (ECJ)</b> .....	<b>18</b>
<b>FUNDAMENTOS TEÓRICOS</b> .....	<b>20</b>
<b>ENFERMEDADES POR PRIONES</b> .....	<b>20</b>
<b>ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB (ECJ)</b> .....	<b>24</b>
<b>DISCUSIÓN DEL CASO CLÍNICO</b> .....	<b>27</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>35</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>36</b>
<b>TEST DE FAB (FRONTAL ASSESSMENT BATTERY)</b> .....	<b>36</b>
<b>TEST DE MOCA (MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT)</b> .....	<b>37</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>38</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE ENFERMEDADES POR PRIONES. ....	20
TABLA 2. PRINCIPALES MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS ENFERMEDADES PRIÓNICAS.....	23
TABLA 3. DIFERENCIAS ENTRE LAS VARIEDADES ECJ ESPORÁDICA Y LA VARIANTE DE ECJ .....	32
TABLA 4. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB ESPORÁDICA .....	34

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

FIGURA 1. ELECTROENCEFALOGRAMA DE UN HOMBRE DE 73 AÑOS CON ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB FASE 2, QUE MUESTRA ACTIVIDAD DELTA RÍTMICA FRONTAL. ....	13
FIGURA 2. RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR CEREBRAL: HIPERINTENSIDAD TENUE EN LAS IMÁGENES DE RECUPERACIÓN DE INVERSIÓN ATENUADA DE FLUIDOS (FLAIR) Y SEÑAL POSITIVA DE DIFUSIÓN PONDERADA (DWI) EN LOS NÚCLEOS LENTICULAR Y CAUDADO DERECHO, CORTEZA INSULAR POSTERIOR Y FRONTOPARIETAL, SIN ATROFIA CORTICAL NI REALCE DE GADOLINIO .....	14
FIGURA 3. ELECTROENCEFALOGRAMA DE UNA MUJER DE 83 AÑOS CON ENFERMEDAD DE CREUTZFELD JAKOB ESTADÍO 3, QUE MUESTRA COMPLEJOS TÍPICOS GENERALIZADOS DE ONDA AGUDA TRIFÁSICA PERIÓDICA. ....	15
FIGURA 4. LÍNEA DEL TIEMPO DE LA SINTOMATOLOGÍA NEUROPSIQUIÁTRICA. ....	28
FIGURA 5 Y 6. A. CAMBIOS ESPONGIFORMES CONFLUENTES EN UN CASO DE ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB ESPORÁDICA (HEMATOXILINA Y EOSINA). B. ACUMULACIÓN DE PRP GRANULAR / SINÁPTICA EN UN CASO DE ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB ESPORÁDICA (ANTICUERPO 12F10) .....	29

## CASO CLINICO DE EDUCACIÓN MEDICA

### OBJETIVOS DE APRENDIZAJE

1. Identificar todas las variedades de Enfermedades por priones.
2. Estudiar la historia de las Enfermedades por priones.
3. Identificar la epidemiología de la Enfermedad de Creutzfeldt–Jakob.
4. Estudiar la presentación clínica de las Enfermedades por priones con enfoque en las variedades de la Enfermedad de Creutzfeldt–Jakob.
5. Analizar la fisiopatología de las Enfermedades por priones con enfoque en la Enfermedad de Creutzfeldt–Jakob.
6. Analizar el diagnóstico y manejo apropiado de la Enfermedad de Creutzfeldt–Jakob.
7. Conocer los diagnósticos diferenciales de la Enfermedad de Creutzfeldt–Jakob.
8. Identificar el pronóstico de los pacientes diagnosticados con Enfermedad de Creutzfeldt–Jakob.
9. Identificar medidas de prevención contra la Enfermedad de Creutzfeldt–Jakob.

## PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente masculino de 76 años quien es admitido en el servicio de emergencia por presentar deterioro cognitivo progresivo que ha empeorado en los últimos días y que se ha acompañado de mareo e insomnio. Quien fue entrevistado con la ayuda de su hija.

Familiar de paciente (hija) refiere que hace 3 meses de esta evaluación, su padre empezó a tener episodios de pérdida de memoria anterógrada. Por ejemplo, paciente olvidaba los nombres de los familiares y no lograba recordar direcciones o lugares donde había dejado sus pertenencias, dejó de tomar medicación habitual adecuadamente. Cuando súbitamente 1 mes antes de ingresar al hospital, inicia con deterioro cognitivo que ha ido progresando rápidamente con períodos de desorientación temporoespacial y alopsíquica, episodios de alucinaciones visuales y auditivos, agitación psicomotriz y agresividad. Por ejemplo, paciente al encontrarse en la casa se perdía, no sabía donde se encontraba, no reconocía a sus hijas ni a sus nietos solo a su esposa, se encerraba en la habitación por largos periodos de tiempo y hablaba solo porque indicaba que veía animales y personas muertas, además era agresivo e intolerante con sus hijas y nietos. Este cuadro clínico se acompañaba de insomnio, hiporexia, vértigo, inestabilidad y dificultad para la marcha que incluso requería apoyo bilateral lo que empezó a dificultar su deambulacion individual. Al inicio de los síntomas acude a facultativo quien tras exámenes propone tratamiento para demencia por cuerpos de Lewy por lo que envía clonazepam, sin obtener resultados adecuados. Todos estos síntomas empeoraron en los últimos días por lo que es llevado por esposa e hija a institución de salud.

Hace 20 años fue diagnosticado de hipertensión arterial esencial por lo que se ha mantenido en tratamiento con losartan 50 miligramos, vía oral, dos veces al día y amlodipina 5 miligramos, vía oral, una vez al día; con lo cual se había mantenido controlada la enfermedad. Además, fue diagnosticado de dislipidemia hace 10 años por lo que recibe tratamiento con simvastatina 20 miligramos, vía oral, cada día. Acude hace 3 meses de esta evaluación a consulta con medicina interna donde diagnostican de posible hiperplasia prostática benigna sin tratamiento hasta completar gabinete de exámenes respectivo; además de gastroenteritis y duodenitis por lo que inicia

tratamiento con omeprazol 20 miligramos, vía oral, cada día. Su medicación diaria ya se menciono y no refiere ninguna alergia. Sus únicos antecedentes quirúrgicos son: una herniorrafia inguinal izquierda hace 25 años y derecha hace 12 años. No cuenta con historia reciente de convulsiones, desorden tiroideo, infección por virus de inmunodeficiencia humana, cáncer, diabetes mellitus, desordenes pulmonares, infartos cerebrales o cardiacos, meningitis, encefalitis o enfermedad hepática. Vivía en una propiedad fuera de la ciudad solo, era totalmente independiente, realizaba sus actividades diarias como manejar su dinero, pagar sus facturas o tomar su medicación; sin embargo, hace aproximadamente 3 meses de esta evaluación regresa a ciudad con esposa e hija y es donde aparentemente se inician los síntomas. Niega alcohol, tabaco y drogas. Trabajó durante toda su vida como chofer y ya se encontraba en periodo de jubilación. Como único antecedente familiar tiene un hermano fallecido con demencia, se desconoce edad de apareamiento de enfermedad y edad de fallecimiento.

Al examen físico, paciente vigil, orientado en persona, desorientado en espacio y tiempo, poco cooperativo. Escala de Glasgow de 14/15 (O4 V4 M6). Presentó una presión arterial de 125/85 mmHg, pulso de 109 lpm, peso de 74.45 kg y talla de 171.3 cm, con un IMC de 25.4. Al examinar cara y cuello, se evidencia pupilas isocóricas 3 mm normorreactivas, movimientos oculares conservados, no asimetría facial, no masas en cuello. Al evaluar sistema cardiovascular, gastrointestinal e inguinal no se evidencian anomalías. Al examen neurológico, se evidenció nistagmus horizontal fase rápida a la izquierda y agotable, resto de pares craneales normales. Al evaluar el lenguaje se evidencia paciente con lenguaje no fluído, no espontáneo, dificultad en la comprensión, bradilálico, bradipsíquico, parafrasea, no repite, obedece solo comandos simples. Al evaluar funciones mentales superiores se evidencia memoria a largo plazo conservada y a corto plazo alterada, recuerda 2/3 palabras a la evocación a los 5 minutos, abstracción, cálculo y juicio alterados. Al evaluar sistema musculoesquelético se evidencia balance motor 5/5 y reflejos osteotendinosos 0/5 global y simétrico, sensibilidad superficial y profunda conservada, dismetría del miembro superior izquierdo, disdiadocinecia izquierda, descomposición del movimiento en extremidades izquierdas. Al evaluar la marcha se evidencia marcha atáxica con latero pulsión derecha, romberg positivo, marcha en tándem no posible. El paciente obtuvo una puntuación de

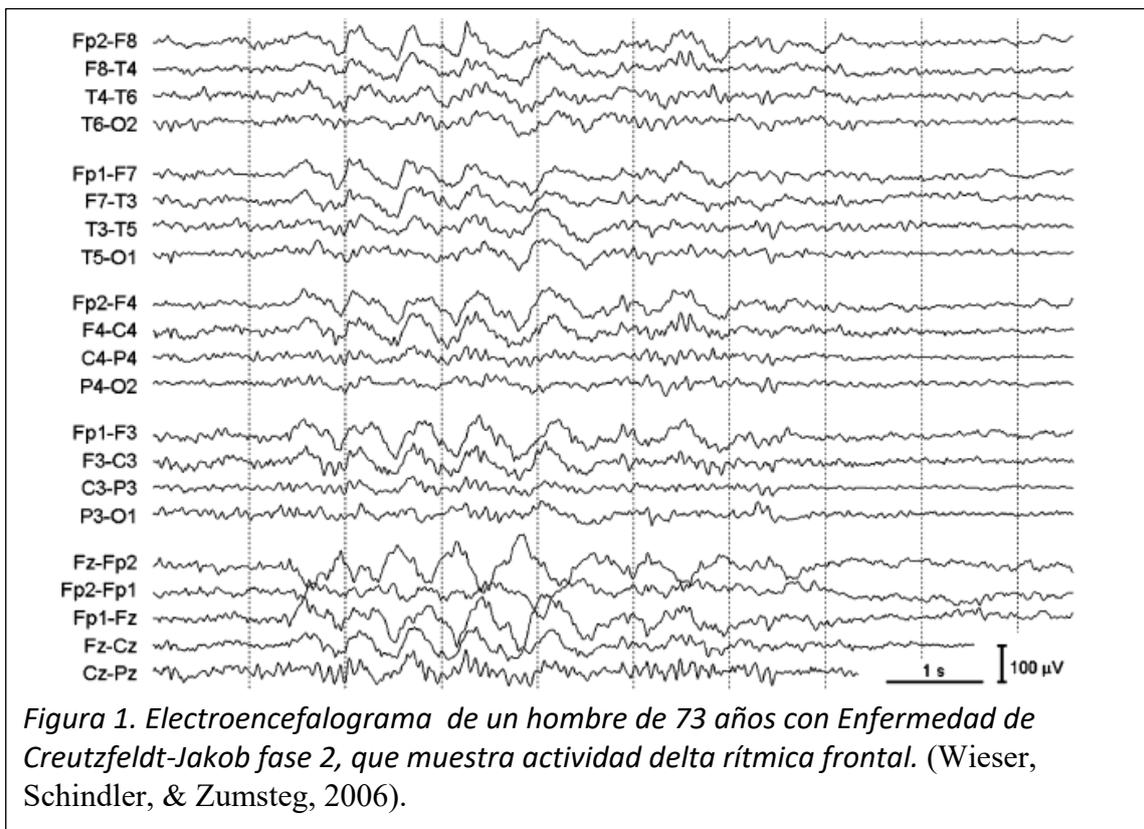
7 en el test de Moca (Montreal Cognitive Assessment) (prueba que evalúa la integridad cognitiva, puntuada sobre 30, donde un puntaje menos de 25 indica la presencia de un deterioro cognitivo) porque tuvo dificultades en los campos de orientación, fluidez de lenguaje, atención y ejecución visuo-espacial. Tuvo una puntuación de 3 en el test de Fab (Frontal Assessment Battery) (prueba que evalúa la integridad de funciones ejecutivas, puntuada sobre 18, donde un puntaje menor o igual a 11 indica la presencia de un déficit frontotemporal) ya que no logró cumplir con los ítems de fluidez léxica, semejanzas, secuencias, control inhibitorio e instrucciones conflictivas por lo que obtuvo puntuación de 0 en cada una de estas. (Ver anexos test de Moca y test Fab). No se evidenció indicios de depresión.

Niveles de urea de 65.7 mg/dl (rango de referencia 10-50 mg/dl), creatinina 1.4 (rango de referencia 0.5-1.4), glucosa 114 mg/dl (rango de referencia de 60-100mg/dl) y el antígeno prostático específico fue de 5.18 (rango de referencia 0-4 ng/ml). El hematocrito, hemoglobina, glóbulos blancos, conteo de plaquetas, electrolitos, proteínas totales fueron normales al igual que los marcadores de función hepática y función tiroidea. El examen microscópico y elemental de orina, la serología para sífilis (VDRL) tanto en sangre como en líquido cefalorraquídeo, la serología de virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el citológico y citoquímico del líquido cefalorraquídeo, los marcadores tumorales como Ca 19-9, antígeno carcino embrionario, alfa fetoproteína, anticuerpo antitiroglobulina, además anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) fueron negativos.

Tras evidencia de deterioro cognitivo rápidamente progresivo, paciente fue ingresado en el servicio de Neurología y se realizaron pruebas diagnósticas más específicas para investigación de patología neurológica.

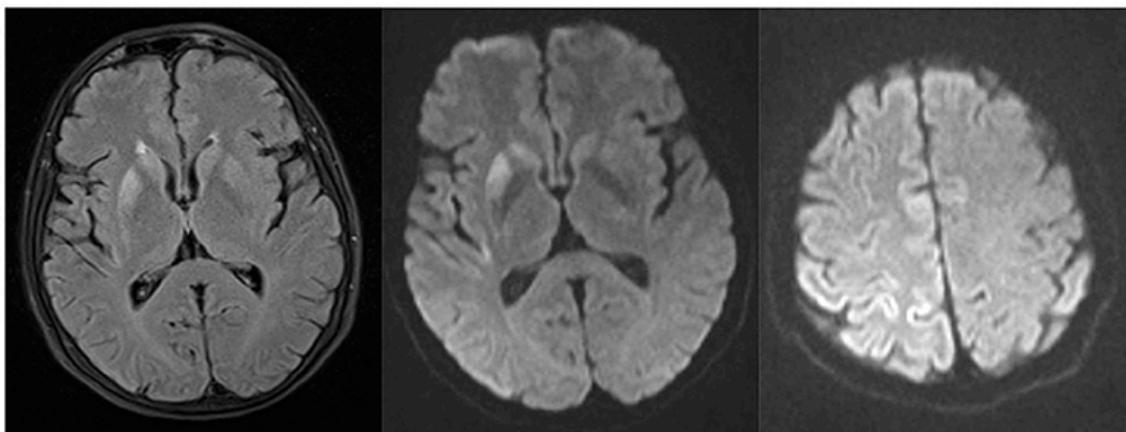
## ESTUDIOS DE IMAGEN Y ELECTROENCEFALOGRAMA

Al inicio de los síntomas (15 días antes de esta evaluación) acude a facultativo quien realiza exámenes de imagen, una tomografía axial computarizada de cráneo donde se evidenció atrofia cortical y subcortical global, presencia de varias imágenes hiperdensas al menos 4 subcorticales (occipital derecha, temporal y frontal izquierdas) compatibles con calcificaciones, no evidencia de hipodensidades o de lesiones vasculares. Además se realizó electroencefalograma que reportó actividad cerebral de 8 hz y 40 mcv, asimetrías constantes, actividad lenta predominio de ondas delta 52%, actividad paroxística ondas agudas de 160 ms y 150 mcv en región frontal derecha, hallazgos compatibles con demencia con cuerpos de Lewy por lo que se inició tratamiento con clonazepam sin obtener resultados adecuados (No se cuenta con imágenes originales por lo que se extrajo imagen demostrativa del artículo: EEG in Creutzfeldt–Jakob disease) (Figura 1).(Wieser, Schindler, & Zumsteg, 2006)



Al ser admitida en emergencia se le realiza algunos estudios imagenológicos. La tomografía axial computarizada de tórax, abdomen y pelvis se evidenció glándula tiroidea y próstata aumentadas de tamaño y volumen y demás estructuras sin lesiones.

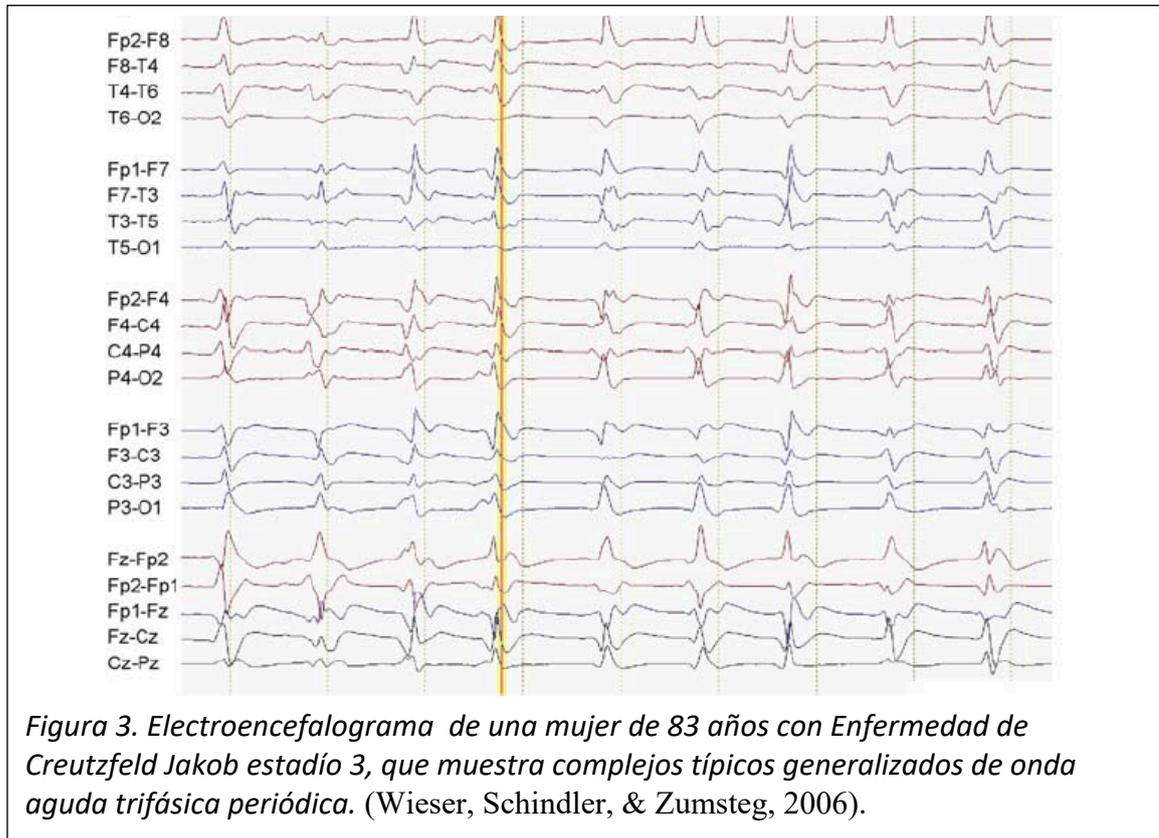
Se le realizó una resonancia magnética nuclear, donde se observa retracción parenquimatosa cortical subcortical con incremento en los espacios que contiene líquido cefalorraquídeo, ventrículos laterales simétricos de forma, tamaño y topografía normal. Septum y tercer ventrículo ubicados en la línea media, cuarto ventrículo mantiene topografía medial, sin alteraciones evidenciables en estructuras del tronco cerebral ni cerebelo, cisternas basales, silvianas y surcos corticales conservados. Evidencia de realce cortical a nivel frontotemporoparietal con predominio en el lado derecho, en secuencia de difusión con coeficiente aparente negativo, disminución de la señal en ganglios de la base sobre todo tálamo, núcleo caudado y putamen en secuencia FLAIR, hallazgos compatibles con probable enfermedad de Creutzfeldt- Jakob. (Imágenes originales se extraviaron por lo que se extrajo imagen similar del artículo : Sporadic MM-1 Type Creutzfeldt-Jakob Disease With Hemiballistic Presentation and No Cognitive Impairment Until Death: How New NCJDRSU Diagnostic Criteria May Allow Early Diagnosis) (Figura 2). (Saraceno et al., 2018).



*Figura 2. Resonancia magnética nuclear cerebral: Hiperintensidad tenue en las imágenes de Recuperación de Inversión Atenuada de Fluidos (FLAIR) y señal positiva de difusión ponderada (DWI) en los núcleos lenticular y caudado derecho, corteza insular posterior y frontoparietal, sin atrofia cortical ni realce de gadolinio. (Saraceno et al., 2018)*

Se le realizó además un electroencefalograma 8 días posterior a su ingreso, donde se evidenció actividad de fondo lenta de tipo theta 4 hz que se intercala con descargas

periódicas continuas de predominio frontal bilateral, abundante artificio por movimiento. (Imágenes originales se extraviaron por lo que se extrajo imagen demostrativa del artículo: EEG in Creutzfeldt–Jakob disease) (Figura 3).(Wieser et al., 2006).



## BIOMARCADORES ESPECÍFICOS

Tras la sospecha de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob por el cuadro clínico junto con hallazgos imagenológicos y electroencefalógrafos, se solicita biomarcadores específicos en el líquido cefalorraquídeo como la proteína 14-3-3 y la proteína TAU. Los resultados fueron:

- PROTEÍNA 14-3-3 EN LCR : POSITIVA
- PROTEÍNA TOTAL TAU EN LCR: MAYOR A 4000PG/ML

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Este paciente de 76 años cursó con cuadro de deterioro cognitivo rápidamente progresivo en un período de semanas a meses. Los síntomas y hallazgos más relevantes fueron vértigo, insomnio, nistagmus de fase rápida, desorientación temporoespacial y alopsíquica, alucinaciones visuales y auditivas, agitación psicomotriz y agresividad, pérdida de memoria anterógrada, alteración del lenguaje, abstracción, cálculo y juicio, además de una marcha atáxica y disdiadocinecia izquierda mismos que tuvieron un mes de evolución aproximadamente, que aparecieron de forma subaguda y que fueron empeorando en los últimos días antes de su ingreso al hospital.

Las condiciones de deterioro cognitivo que progresan en un periodo corto de semanas a meses que se deben tomar en cuenta para realizar un diagnóstico diferencial adecuado en este paciente incluyen neoplasias infiltrativas primarias del sistema nervioso central (SNC) (linfoma primario), esclerosis múltiple fulminante, angiítis primaria del sistema nervioso central, encefalopatía mitocondrial/acidosis láctica/episodios parecidos a infarto (MELAS), encefalopatías autoinmunes (encefalitis paraneoplásica, enfermedad desmielinizante, sarcoidosis o encefalopatía asociada a tiroiditis de Hashimoto), leucoencefalopatía multifocal progresiva, encefalitis o meningitis tuberculosas, fúngicas, por VIH o pos virales; encefalopatías metabólicas o tóxicas y Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (Brown, Lee, & Aminoff, 2017).

### NEOPLASIAS INFILTRATIVAS PRIMARIAS DEL SNC

Los linfomas primarios del SNC son una variedad poco común de los linfomas no hodgkinianos que afecta sobretodo a la población de pacientes inmunodeprimidos que se presentan sobretodo con deterioro cognitivo y cefalea, aunque también se puede presentar crisis convulsivas, uveítis y déficits neurológicos. En los estudios imagenológicos se evidencian como tumoraciones únicas o múltiples, redondas, bien delimitadas, hiperdensas, rodeadas de un edema importante. En el paciente se descarta este diagnóstico por la ausencia de lesiones tumorales en estudios imagenológicos (Gelabert, Bouzas, Serramito, Frieiro, & Aran, 2007).

## **ANGEITIS PRIMARIA DEL SNC**

Es una enfermedad de pequeños y medianos vasos cerebrales, poco frecuente y potencialmente grave. Se caracteriza por la evidencia de isquemias cerebrales multifocales en estudios de imagen, síndrome clínico que evoluciona de semanas a meses y se caracteriza principalmente por cefalea, deterioro cognitivo, ataxia, convulsiones, neuropatías craneales y en menor porcentaje manifestaciones neurológicas focales como hemiparesia, afasia, disartria o disminución de agudeza visual que se dan por los ataques isquémicos. En este paciente la ausencia de isquemias multifocales en los estudios imagenológicos y los síntomas mayormente enfocados al deterioro de las funciones mentales superiores descarta el diagnóstico de angeítis primaria del SNC (Bajaj, Pandey, Ramanujam, & Wadhwa, 2015).

## **ENCEFALOPATÍA MITOCONDRIAL/ACIDOSIS LÁCTICA/EPISODIOS PARECIDOS A INFARTO (MELAS)**

Es un desorden neurodegenerativo progresivo y multisistémico, que afecta desproporcionalmente a los tejidos con mayor actividad metabólica. Cursa con síntomas neurológicos focales agudos, cefaleas, crisis convulsivas, síntomas neuropsiquiátricos, disfunción cardíaca, estatura corta, endocrinopatías como diabetes mellitus, dismotilidad gastrointestinal, debilidad muscular y demencia. La ausencia de afección multisistémica anula este diagnóstico definitivamente (Reda, Copen, Karaa, & Oakley, 2017).

## **ENCEFALITIS PARANEOPLÁSICA**

Es un trastorno neurológico de origen autoinmune asociado a una gran variedad de tipos de cáncer (siendo el teratoma ovárico más común en mujeres) en el cual los síntomas aparecen antes de encontrar el tumor primario, mismos que avanzan con rapidez y causan deficiencias pronunciadas en un periodo corto y que mejora su pronóstico con la atención inmediata del tumor primario. La presentación clínica típica se basa en la aparición de síntomas neuropsiquiátricos: cambios en la personalidad, irritabilidad, depresión, alteraciones del habla, crisis convulsivas, amnesia, movimientos anormales y a veces demencia. Mismo que si afecta al sistema nervioso central o ganglios de las

raíces dorsales se denomina encefalitis límbica mismo que se relaciona con la presencia de anticuerpos antineuronales (en un 60%) y hallazgos como hiperintensidad de las porciones internas de los lóbulos temporales en la resonancia magnética nuclear (Moreno, Ernesto, & Oikawa, 2017). En este paciente la ausencia de una neoplasia primaria valorada por una tomografía axial computarizada corporal excluye este diagnóstico.

## **ENCEFALOPATÍA ASOCIADA A TIROIDITIS DE HASHIMOTO**

Es una encefalopatía rara, de posible origen autoinmune que se presenta con una triada clásica que consiste en disfunción cognitiva, anticuerpos tiroideos elevados y reversión de la sintomatología con la administración de corticoesteroides. Su presentación clínica típica cursa con crisis convulsivas, cefaleas, alucinaciones, mioclonías, marcha anormal, desórdenes del sueño, cambios de comportamiento, demencia o episodios similares a eventos vasculares cerebrales. En estudios de imagen puede haber cambios como por ejemplo evidencia de perfusión disminuida en áreas corticales o ganglios basales en SPECT y se evidencian además anomalías electroencefalográficas con presencia de enlentecimiento de ondas theta, pero no son consistentes con el diagnóstico de esta enfermedad. En este paciente el cuadro clínico y los hallazgos electroencefalográficos coinciden con el diagnóstico sin embargo la ausencia de anticuerpos tiroideos ayudan a descartar éste diagnóstico (Posadas, Palafox, & García, 2013).

## **ENFERMEDAD DE CREUTZFELD-JAKOB (ECJ)**

La Enfermedad Creutzfeldt-Jakob es una enfermedad neurodegenerativa, rara, rápidamente progresiva que cursa con el deterioro rápido (de semanas a meses) de las funciones cerebrales incluyendo dificultad con el movimiento, problemas de memoria y demencia, que finalmente lleva a la muerte. La presentación clínica cursa con vértigo, cefalea, fatiga, desórdenes del sueño, ataxia, mioclonías, síntomas neuropsiquiátricos como agitación, irritabilidad, agresividad, confusión, desorientación, mutismo acinético. Además, presentan ilusiones y alucinaciones tanto visuales como auditivas, deterioro de funciones cerebrales superiores como la memoria (alteración de memoria anterógrada), el pensamiento, la planificación y el juicio. En estudios imagenológicos se evidencia

hiperintensidad en al menos dos regiones corticales y en los núcleos caudado/putamen en secuencia DWI o FLAIR de la resonancia magnética. Además, presentan anomalías electroencefalográficas con presencia de complejos periódicos generalizados. Existen además marcadores bioquímicos en el líquido cefalorraquídeo que ayudan en el diagnóstico como la proteína 14-3-3, proteína TAU y la enolasa específica neuronal (Behaeghe, Mangelschots, De Vil, & Cras, 2018). En este paciente éste es el diagnóstico más probable por la evolución rápida del deterioro cognitivo y motor además de los hallazgos imagenológicos y electroencefalográficos.

## FUNDAMENTOS TEÓRICOS

### ENFERMEDADES POR PRIONES

Las enfermedades por priones o también llamadas encefalopatías espongiformes transmisibles comprenden un grupo de desordenes poco comunes, que afectan al sistema nervioso central de manera progresiva y que llevan a un deterioro inminente de las funciones cognitivas y motoras de quien las padece (Saraceno et al., 2018). Existen tres grupos principales: genéticas, idiopáticas y adquiridas (Tabla 1). Las enfermedades genéticas a su vez comprenden las entidades: Insomnio Familiar Fatal, Síndrome de Gerstmann Sträussler-Scheinker y Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) genética. Por otra parte, las enfermedades adquiridas son: Kuru, variante de ECJ y ECJ iatrogénica. Por último, la única enfermedad de tipo idiopática es ECJ esporádica (NCJDRSU, 2012). Todas estas enfermedades comparten características neuropatológicas como pérdida neuronal, proliferación de células gliales, ausencia de una respuesta inflamatoria y la presencia de vacuolas pequeñas que juntas llevan a una apariencia de estructura espongiforme (Brown et al., 2017). Sin embargo, estas mismas enfermedades cursan con diferente sintomatología lo cual los diferencia el uno del otro. (Tabla 2).

<b>Clasificación de Enfermedades por priones o Encefalopatías espongiformes transmisibles humanas</b>		
<b>Idiopática</b>	ECJ esporádica	
<b>Adquiridas</b>	Fuente humana	-ECJ iatrogénica -Kuru
	Fuente bovina	-Variante de ECJ
<b>Genéticas</b>	-ECJ familiar -Insomnio Familiar Fatal -Síndrome de Gerstmann Sträussler-Scheinker	

Tabla 1. Clasificación de Enfermedades por priones. (NCJDRSU, 2012).

Las primeras descripciones de estas enfermedades datan de 1732 en Inglaterra, año en el que se reportó por primera vez un caso de "Scrapie" o enfermedad de la tembladera en una oveja, años después se reportaron casos en Alemania, Estados Unidos, Canadá y otros países tanto en ovejas como en cabras, incluso se reportaron caso en pequeñas familias de gatos y monos. Llamaba la atención la apariencia esponjiforme de los cerebros de estos animales tras su muerte y poco después se asoció la presencia de proteínas prion anormales a su fisiopatología, es por eso que se la catalogó como una encefalopatía esponjiforme bovina y posteriormente formó parte de las enfermedades por priones. Esta enfermedad solo se reportó en animales, los cuales se creía se contaminaban al ingerir alimentos contaminados o directamente era transmitido por la madre infectada a través de la placenta. El cuadro clínico que desarrollaban estos animales eran cambios en el estado mental que se manifestaba con rechinar de dientes o agresión, que se acompañaba de prurito, pérdida de lana, excoiaciones, lamido excesivo, reflejo de mordisqueo, temblores y ataxia (salto de conejito). Una vez iniciados los síntomas estos animales vivían de uno a 6 meses o a veces un poco más pero su muerte era inevitable (Greenwood, 2002; National Scrapie Education Initiative, 2001).

En el año 1920 Hans Creutzfeldt describe por primera vez un caso de una rara y fatal enfermedad neurodegenerativa en una mujer que desarrolló deterioro mental progresivo acompañado de alteración de la conducta y delirio, mioclonías faciales y braquiales, espasticidad y crisis epilépticas que finalmente llevó a la muerte dentro de un año y medio de haber iniciado los síntomas, tras la autopsia se evidenció alteraciones neuronales difusas, astroglosis y degeneración extensa parchada de la sustancia gris; caso que posiblemente fue compatible con la ahora conocida enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. En el año 1921 Alfons Jakob describe algunos casos parecidos al descrito por Creutzfeldt, pero no es sino hasta 1922 donde se empieza a utilizar el epónimo de "Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob". A partir de estos reportes de caso empezaron a aparecer más casos parecidos (Ironsides, 1998; Polo, 1998; Sitammagari & Wajeed, 2003).

En el año 1936, en Australia, Gerstmann, Sträusler y Scheinker describen un par de casos familiares que cursaban con un cuadro de rápida evolución de ataxia cerebelosa progresiva y demencia progresiva, y que coincidía con el hallazgo pos mortem de un

cerebro con apariencia espongiiforme. Enfermedad que años después se incluiría en la clasificación de enfermedades por priones de tipo genética (Ironsides, 1998; Polo, 1998). En el año 1968, Carleton Gadjusek describe una enfermedad muy parecida a la de Creutzfeld-Jakob llamada Kuru, la primera encefalopatía espongiiforme transmisible humana por canibalismo. El Kuru fue una enfermedad encontrada en las comunidades ubicadas en Papua, Nueva Guinea y en sus alrededores (áreas de África); principalmente en una tribu llamada "Fore", quienes practicaban un ritual de endocanibalismo que consistía en consumir casi todas las partes del cuerpo de sus familiares fallecidos incluso el cerebro y demás vísceras. Las personas que desarrollaban esta enfermedad cursaban con ataxia cerebelar fatal, temblores, movimientos coreiformes y atetoides, alteraciones emocionales como depresión, aprehensión, y risa convulsiva (por lo que se conocía como la enfermedad de la risa), disartria, mioclonías y demencia, cuadro clínico que tenía una duración de 12 meses desde el inicio de los síntomas hasta llegar a la muerte. Los casos de Kuru fueron disminuyendo desde el año 1978 ya que dejó de practicarse éstos rituales y ahora es una enfermedad ya extinta (Liberiski, 2013).

La última enfermedad priónica en describirse fue el insomnio familiar fatal, en 1986 se reportaron un par de casos familiares de una enfermedad caracterizada por la evidencia de insomnio crónico, disautonomía, constipación, impotencia, hipertensión, taquicardia, fiebre, disartria, ataxia, mioclonías, ataxia y demencia tardía (Yescas, López, Franco, & Alonso, 2008).

<b>Enfermedad</b>	<b>Síntomas</b>	<b>Edad</b>	<b>Duración</b>
<b>Kuru</b>	- Ataxia - Demencia	40 años (29 – 60)	3 meses – 1 año
<b>Enfermedad de Creutzfeldt – Jacob</b>	- Demencia - Ataxia mioclonías (esta secuencia puede invertirse)	55-75 años	1 mes a 10 años (media 1 año)
<b>Enfermedad de Gerstmann – Sträuler - Scheinker</b>	-Ataxia -Demencia tardía	< 60 (20-60) años	2 a 10 años
<b>Insomnio familiar letal</b>	-Insomnio -Disautonomía	45 ± 10 años	1 año

	-Ataxia		
	-Demencia		

*Tabla 2. Principales manifestaciones clínicas de las enfermedades priónicas. (Rubio & Verdecia, 2009).*

La etiología de este conjunto de enfermedades permaneció incierta por algunos años ya que en un inicio se creía que eran causadas por virus no convencionales, pero en 1982 Stanley Pruisner adjudica al "prión" o "proteína prion" como el agente infeccioso encargado de desencadenar los cuadros neurodegenerativos de estas enfermedades. El prión (PrP) es una molécula proteica carente de ácidos nucleicos, que normalmente forma parte de las membranas celulares tanto de células neuronales como no neuronales en humanos y animales. Aún se desconoce cuál es la función exacta de ésta proteína sin embargo se ha descrito que puede estar relacionada con la homeostasis del cobre, con la respuesta celular al estrés oxidativo o que juega un papel importante en los procesos de apoptosis celular (Brown & Lee, 2017a)

Se sabe que el prion causante de este conjunto de enfermedades es una forma anómala del PrP que sufre un cambio conformacional tras un proceso alterado de traducción, esta proteína mal plegada se la conoce como PrPSc ya que se han usado los priones de la enfermedad de scrapie como modelo para el estudio de la patogénesis de estas enfermedades. La acumulación de PrPSc en las células neuronales es lo que produce neurotoxicidad que lleva a apoptosis celular del lugar donde se acumule, se cree que principalmente en regiones de hipotálamo o núcleos caudado y putamen y a su vez estos cambios desembocarían la sintomatología de estas encefalopatías, sin embargo, se ha visto que éstas isoformas anómalas también se pueden encontrar en células no neuronales, aunque no se conoce como llegan a estos sitios. A diferencia de la PrP que formaba parte de las membranas celulares, los PrPSc se almacenan en vacuolas citoplasmáticas y en menor cantidad dentro de lisosomas, además se sabe que contienen mas estructuras de lámina-B plegadas y que son capaces de formar matrices de fibrillas de beta amiloide que se orientan perpendicularmente al eje de la fibrilla, lo cual se cree es la causa de la resistencia a la digestión por proteasas. Sin embargo sigue siendo una incógnita como es que aparece la primera isoforma anómala o PrPSc en el huésped en las formas esporádicas o iatrogénicas; a diferencia de las formas genéticas

en donde las mutaciones dentro del gen codificante de PrP son las que desestabilizan a la proteína para conducir a la conversión espontánea de PrP a PrPSc (Brown & Lee, 2017a; Yescas et al., 2008).

El gen de la proteína prión está en el brazo corto del cromosoma 20, se ha establecido una gran relación entre las mutaciones de este gen y la predisposición de las enfermedades por priones de tipo genéticas, se han identificado aproximadamente 50 mutaciones diferentes, por ejemplo, la mutación D178N predispone el desarrollo de insomnio familiar fatal o ECJ familiar. Se sabe que éste gen tiene un codón polimórfico (codón 129), en el cual puede existir metionina o valina, mismo que se cree controla algunas características en las enfermedades priónicas como por ejemplo el tiempo de incubación o el fenotipo de la enfermedad, es decir que un paciente con la mutación D178N y con el codón 129 con valina predispone el desarrollo de ECJ mientras que un paciente con la misma mutación pero con el codón 129 con metionina está predispuesto al desarrollo de insomnio familiar fatal (Yescas et al., 2008).

## **ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB (ECJ)**

La Enfermedad Creutzfeldt-Jakob es el desorden por priones más común. Se la define como una enfermedad neurodegenerativa, rara, rápidamente progresiva que cursa con el deterioro de las funciones cerebrales incluyendo dificultad con el movimiento, problemas de memoria y demencia, que finalmente lleva a la muerte (NCJDRSU, 2008). Afecta aproximadamente a 1 persona por millón por año a nivel mundial alcanzando una alta tasa de mortalidad dentro del primer año de aproximadamente del 90%, sin embargo, se sabe que en ciertas regiones geográficas existe un incremento de 30 a 100 veces de casos, que incluyen áreas de África, Israel, Italia y Eslovaquia (Sitammagari & Wajeed, 2003). Lo cual se cree se debe a los antecedentes geográficos de la enfermedad priónica ligada a ECJ que es el Kuru, como ya se mencionó fue la primera encefalopatía transmisible entre humanos tras sus costumbres de endocanibalismo que se dio en tribus localizadas en lo que hoy es África, misma que a pesar de haberse extinguido ya hace muchos años, pues se cree que la genética de la población de estas regiones pudo haber quedado susceptible a polimorfismos específicos en el gen PrP o gen de la proteína prion, llevando así a una alta predisposición de desarrollar alguna forma de ECJ

(Liberski, 2013). Los registros epidemiológicos en el continente americano han sido muy poco investigados, sin embargo, se sabe que en Estados Unidos se diagnostican 350 casos al año aproximadamente (Sitammagari & Wajeed, 2003).

La ECJ esporádica es la variedad mas frecuente con un 85-90 porciento y afecta principalmente al grupo etario que comprende entre 55-75 años con una media de 61 años. La presentación clínica temprana de esta variedad consiste en el desarrollo de síntomas como vértigo, cefalea, fatiga, desordenes del sueño como insomnio, cambios de comportamiento como agitación, irritabilidad, agresividad y apatía. Una vez iniciados los síntomas la enfermedad empieza evolucionar rápidamente, luego se presentará con cuadros de confusión, desorientación, deterioro de funciones cerebrales superiores como el pensamiento, la planificación y el juicio, desarrollo una demencia pleomorfa incluida la pérdida profunda de memoria anterógrada, ilusiones visuales y alucinaciones, delirios de todo tipo y dramática labilidad emocional y del estado de ánimo. Además del desarrollo de movimientos involuntarios, mioclonías principalmente de miembros y cara, evidencia de síntomas extramiramidales y alteraciones cerebelares. El estado de los pacientes con ECJ empeora paulatinamente y pierden la movilidad, desarrollan mutismo acinético y entran en un estado comatoso que los llevará a la muerte inminente. Existen dos presentaciones fácilmente reconocibles de ésta variedad pero que son muy raras; una es la forma de Heidenhain que cursa con un cuadro de deterioro de la visión hasta que los pacientes se quedan totalmente ciegos; y la otra forma es Brownell-Oppenheimer consiste en un cuadro puro de alteración cerebelosa que progresa con inestabilidad y falta de coordinación de la postura y marcha; ambos cuadros clínicos se dan semanas antes del desarrollo de todos los síntomas neurodegenerativos. La duración de los síntomas se da en su mayoría en un período de 4-6 meses (60%), y en el resto se dará en un período de 12 a 24 meses, se sabe que muy pocos pacientes tienen una expectativa de vida mayor a 2 años (menos de un 4%) (Behaeghe et al., 2018; Brown et al., 2017; NCJDRSU, 2012; Sitammagari & Wajeed, 2003; Tyler, 2003).

La ECJ familiar o genética aporta con el 15 % de casos de ECJ aproximadamente, es una enfermedad autosómica dominante, misma que se da por la herencia de un gen de la proteína prión mutado, es por eso que su investigación debe basarse en los

antecedentes familiares del paciente, sin embargo se han encontrado casos de esta variante en personas sin algún antecedente familiar identificado (NCJDRSU, 2008).

La variante de ECJ o nueva variante de ECJ afecta sobre todo a la población joven con una media de 28 años, su evolución de igual manera es letal, y tiene una duración de 6-24 meses. Esta variedad está fuertemente ligada a la encefalopatía espongiiforme bovina (EEB) ya que existe evidencia de que la transmisión de esta enfermedad se da por la ingesta de carne bovina infectada. El cuadro clínico inicia con síntomas psiquiátricos que incluyen depresión, ansiedad, irritabilidad, agitación, retiro social e insomnio y con anomalías sensoriales como parestesias o disestesias en la cara, manos, pies y piernas. En menor porcentaje se presentan ilusiones y alucinaciones. Luego aparecen los síntomas neurológicos como ataxia, disartria, deterioro cognitivo, movimientos involuntarios como corea y distonías, inmovilidad y mutismo. Aparentemente todos los pacientes con esta variante tienen el codón polimórfico 129 con una metionina en vez de una valina, sin embargo no se han observado mutaciones asociadas (Brown & Lee, 2017b; NCJDRSU, 2012).

La ECJ iatrogénica es la variedad menos común y su incidencia no se asocia a un grupo etario sino que más bien se relaciona a antecedentes quirúrgicos o médicos del paciente, se sabe que la mayoría de estos casos se dan tras el uso de hormona de crecimiento humana contaminada o tras el uso de injertos de dura madre humana, muy pocos casos se han reportado por casos de trasplantes corneales o tras el uso de electrodos contaminados usados en neurocirugías (NCJDRSU, 2012).

El diagnóstico definitivo de la ECJ se basa en la presentación clínica de deterioro cognitivo rápidamente progresivo y en la confirmación del hallazgo de tejido espongiiforme cerebral por medio de recursos patológicos, inmunohistoquímicos o bioquímicos (Tyler, 2003). La necesidad de una muestra de tejido cerebral es la principal limitación para llegar a un diagnóstico definitivo de esta enfermedad. Es por eso que existen otras pruebas que pueden facilitar el diagnóstico temprano de esta enfermedad que incluyen análisis de proteínas específicas en el líquido cefalorraquídeo, electroencefalograma (EEG) y la resonancia magnética (Tyler, 2003).

Los criterios de diagnósticos de esta enfermedad han sido desarrollados a lo largo del tiempo por entidades como la Organización mundial de la salud (1998), Universidad de

California, San Francisco (2007), el consorcio europeo de la ECJ (2009) y la Unidad nacional de investigación y vigilancia de la ECJ (2017).

## DISCUSIÓN DEL CASO CLÍNICO

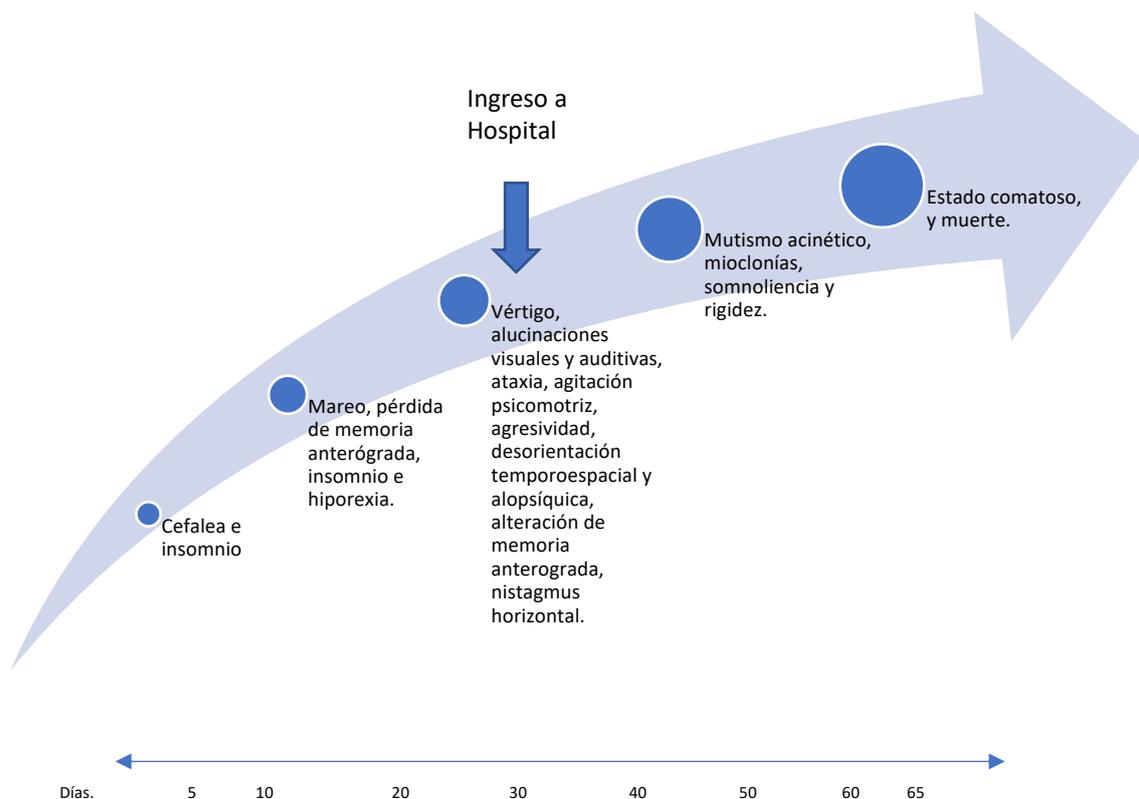
Este paciente de 76 años presentó deterioro cognitivo rápidamente progresivo de un mes de evolución al ingresar a la emergencia. El cuadro clínico cursó con síntomas iniciales de mareo, vértigo, insomnio y pérdida de memoria anterógrada. Luego desarrolló nistagmus de fase rápida, desorientación temporoespacial y alopsíquica, alucinaciones visuales y auditivas, agitación psicomotriz y agresividad, mayor pérdida de memoria anterógrada, alteración del lenguaje, abstracción, cálculo y juicio, además de una marcha atáxica y disdiadocinecia izquierda. Manifestaciones que aparecieron de forma subaguda y que fueron empeorando día tras día hasta su ingreso. Durante su estancia el paciente presentó una evolución entorpecida, en la cual durante los primeros 15 días se mantuvo con agitación psicomotriz, agresividad y desorientación por lo cual requirió ser manejado con terapia antipsicótica a base de quetiapina y haloperidol con lo cual se obtuvo respuesta adecuada en el comportamiento del paciente. Además, a su cuadro clínico se sumaron las mioclonías con predominio en miembros superiores al inicio y que después también afectaron a los miembros inferiores (Figura 4).

Durante los siguientes 20 días mientras permanecía hospitalizado el paciente desarrolló un estado de rigidez y somnolencia progresiva a pesar de haberse disminuido la dosis de la terapia antipsicótica. El paciente entró en un estado de mutismo acinético.

El equipo médico confirmó el diagnóstico de Enfermedad de Creutzfeld-Jakob basado en la presentación clínica de deterioro cognitivo de rápida evolución, en los hallazgos de los estudios imagenológicos del cerebro y del electroencefalograma y además en los resultados positivos de las proteínas específicas como proteína 14-3-3 y TAU en el líquido cefalorraquídeo.

El paciente presentó complicaciones como una infección de vías urinarias por *Proteus Mirabilis* que necesitó tratamiento a base de ceftriaxona durante 14 días, constipación por impactación fecal que fue tratado con enemas evacuantes, disminución de apetito por lo que se colocó sonda nasogástrica y se solicitó colocación de gastrostomía e hipernatremia severa. El progreso del cuadro clínico del paciente era inminente y su

pronóstico empeoraba cada día mas. El desarrollo de un estado comatoso acompañado de cuadros de hipernatremias refractarias llevó a la muerte del paciente

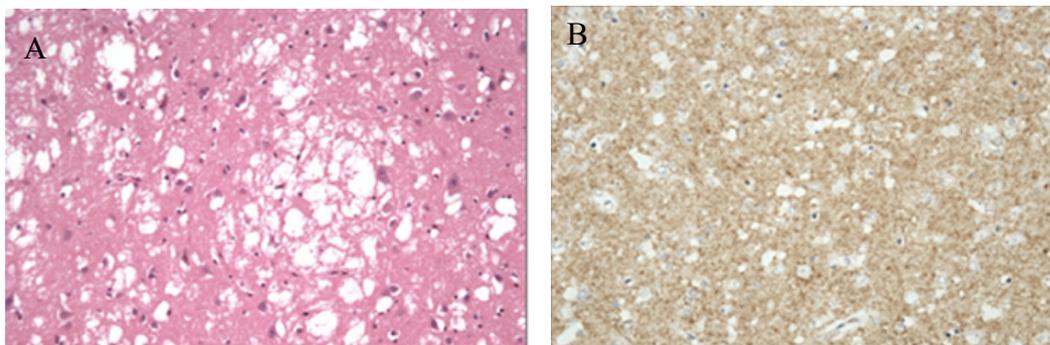


*Figura 4. Línea del tiempo de la sintomatología neuropsiquiátrica del paciente.*

La sintomatología de éste paciente es claramente compatible con el cuadro clínico de una enfermedad neurodegenerativa de rápida evolución, de acuerdo con el análisis diagnóstico que ya se propuso se llegó a la conclusión de que la enfermedad más probable que se desarrolló en éste paciente fue la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob sin embargo es importante conocer como se debe enfrentar un paciente de ésta índole desde que el momento en que es recibido en una institución de salud. Es importante tener en cuenta que para una enfermedad neurodegenerativa rápidamente progresiva las pruebas de detección iniciales incluyen hemograma completo, niveles de magnesio, pruebas de función hepática y renal, velocidad de eritrosedimentación, anticuerpos antinucleares, proteína C reactiva, pruebas de función tiroidea, niveles de vitamina B12, serología de VIH y sífilis, anticuerpos autoinmunes, urianalisis, estudios de liquido cefalorraquídeo (glucosa, recuento celular y diferencial, VDRL, Eipsten Barr). Además de

una imagen cerebral sea tomografía axial computarizada o una resonancia magnética cerebral (Arranz, Trillo, Ruiz, & Ares, 2010). Todas estas pruebas son importantes para descartar que se trate de un cuadro agudo metabólico o vascular que requiera manejo de emergencia. En este paciente éstas pruebas fueron realizadas al ingreso a la sala de emergencia, mismas que ayudaron a descartar una etiología aguda de tipo vascular o metabólica, para dar paso a la investigación de una etiología neurodegenerativa más bien subaguda como lo es la Enfermedad de Creutzfeldt Jakob.

Es importante recordar que el método gold estándar para el diagnóstico definitivo de la ECJ es la autopsia cerebral postmortem, en la cual a través de histopatología se evidencia una degeneración esponjiforme que consiste en la presencia de vacuolas redondas con un diámetro de 20-50 micrones sobre todo entre los cuerpos neuronales de la corteza cerebral, tálamo, núcleo caudado, núcleo putamen y capa molecular del cerebelo. Además, se evidencia astroglosis en sustancia gris, depósito de placas de amiloide y ausencia de respuesta inflamatoria (Figura 5 y 6). Mientras que por inmunohistoquímica se puede demostrar la resistencia a proteasas de PrP por Western Blot o presencia de fibrillas asociadas a scrapie (Arranz et al., 2010; Ritchie & Ironside, 2017)



*Figura 5 y 6. A. Cambios esponjiformes confluentes en un caso de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (hematoxilina y eosina). B. Acumulación de PrP granular / sináptica en un caso de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (anticuerpo 12F10) (Ritchie & Ironside, 2017).*

Sin embargo, el proceso de autopsia cerebral no se debe realizar rutinariamente en todos los pacientes con sospecha de alguna enfermedad priónica, ya que realizarlo implica un alto riesgo de transmisión iatrogénica. Es importante que tras el proceso de autopsia de un paciente en el que se confirme el diagnóstico, ya sea neuropatológica o

bioquímicamente, se eliminen los instrumentos neuroquirúrgicos en contacto ya que como se sabe los priones son resistentes al proceso de descontaminación habitual hospitalario y en tal caso que sea necesario realizarlo se debe seguir el protocolo propuesto por la Organización mundial de la salud (OMS). Tras todos estos inconvenientes resulta una gran limitación llegar al diagnóstico definitivo y es por eso que se han propuesto otras pruebas de detección llegar a un diagnóstico probable o posible.

Se planteado una serie de métodos diagnósticos, por varias organizaciones como la OMS o la unidad nacional de vigilancia de ECJ , que se pueden usar para confirmar un caso con alta sospecha de ECJ que incluyen el electroencefalograma, la resonancia magnética nuclear cerebral y el análisis de marcadores específicos medidos en el líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, es importante primero establecer que variedad de ECJ es la que más se acerca al cuadro clínico del paciente ya que de esto dependerán los hallazgos que se deban encontrar en cada método diagnóstico.

En este caso primero se debe establecer si existe algún antecedente importante que direcciona a alguna etiología de la ECJ. En este paciente no se identificó ningún antecedente de uso de hormona de crecimiento humana o de injerto de duramadre, ni tampoco de trasplante corneal o exposición a instrumentos neuroquirúrgicos es por eso que se descartaría la variedad de ECJ iatrogénica. La ausencia de un antecedente familiar con ECJ definitiva o probable, descarta esta variedad como presuntiva en este caso.

Entonces las dos variedades más probables en este paciente serían ECJ esporádica y la variante de ECJ, por lo tanto, la decisión se debe basar en el curso del cuadro clínico y en los datos epidemiológicos de ambas enfermedades, sin embargo, es importante recalcar que el diagnóstico definitivo incluso del tipo de variedad de ECJ sigue siendo la autopsia pos mortem. En la tabla 3 se puede evidenciar las diferencias entre ambos cuadros clínicos y las semejanzas con el paciente del caso, mismas que nos llevan a la conclusión de que podría tratarse de un posible caso de ECJ esporádica, la variedad más común de la ECJ.

<b>Características</b>	<b>ECJ Esporádica</b>	<b>Variante de ECJ</b>	<b>Paciente del caso</b>
<i>Edad promedio de inicio de síntomas</i>	55-74 años ✓	25-35 años	76 años
<i>Duración de la enfermedad</i>	4-6 meses ✓	12-24 meses	2 meses
<i>Cuadro clínico</i>	Inicia con síntomas claramente ✓ neurológicos (vértigo, insomnio, ataxia, demencia, alucinaciones etc.).	Inicia con síntomas psiquiátricos (depresión, ansiedad, irritabilidad, agitación o retiro social)	Inicia con síntomas neurológicos como vértigo, insomnio, ataxia, alucinaciones visuales y auditivas.
<i>EEG</i>	Etapa inicial: desaceleración difusa y actividad delta rítmica frontal. Etapa media: complejos de onda aguda periódicos ✓	Sin anormalidades	1er EEG: Actividad cerebral enlentecida con evidencia de ondas delta 2do EEG: Complejos periódicos generalizados
<i>RNM</i>	Hiperintensidad en núcleos caudado/putamen ✓	Signo pulvinar bilateral	Hiperintensidad cortical y en zonas de núcleo caudado y putamen.

*Tabla 3. Diferencias entre las variedades ECJ esporádica y la variante de ECJ (NCJDRSU, 2008; Wieser et al., 2006). (Se ha colocado una señal en cada característica que cumple el paciente del caso).*

Una vez analizada la posible variedad del paciente es indispensable corroborar los criterios diagnósticos propuestos por las diferentes organizaciones para poder llegar con certeza al posible diagnóstico de enfermedad de Creutzfeld-Jakob esporádica.

A pesar de que los criterios diagnósticos de ésta enfermedad se han ido actualizando a lo largo de los años, el diagnóstico pos mortem sigue siendo la principal limitante para llegar a un diagnóstico definitivo. En vista de ésta limitación, la necesidad de un diagnóstico temprano ha impulsado la investigación de múltiples métodos auxiliares que ayuden a llegar a un diagnóstico probable de ECJ. El primer método auxiliar que se incluyó como criterio diagnóstico fue el electroencefalograma (EEG) (1979) ya que se observó que se presentaban complejos periódicos generalizados en aproximadamente dos tercios de los pacientes con ECJ, sin embargo, se sabe que es el menos sensible de todos los métodos diagnósticos de ésta enfermedad. El segundo método que se incluye como criterio diagnóstico es la detección de la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) por Western Blot, se trata de un marcador inespecífico de daño cerebral, sin embargo, la gran variabilidad que se ha visto en su sensibilidad (72-96%) y especificidad (56-95%) ha logrado que sea controversial su uso. Existen otros marcadores de daño cerebral menos usados incluso con mejor sensibilidad que la proteína 14-3-3 que son la proteína total TAU y la enolasa específica neuronal, se sabe que el uso de dos marcadores positivos en el LCR aumenta tanto la sensibilidad como la especificidad para el diagnóstico de ECJ. Tanto EEG como la proteína 14-3-3 recién en 1998 se incluyen oficialmente como criterios diagnósticos por la OMS. La identificación de hiperintensidad en los núcleos putamen y caudado o en al menos dos regiones corticales en resonancia magnética nuclear cerebral (sobretudo en las secuencias FLAIR y Difusión) es el tercer método en adjudicarse como criterio diagnóstico en el año 2007 y 2009 por la Universidad de California San Francisco (UCSF) y el consorcio europeo MRI-CJD respectivamente; este examen cuenta con una precisión de 97%, siendo más preciso que los demás métodos auxiliares. El último método auxiliar en ser investigado fue el RT-QuIC (conversión inducida en tiempo real) que ayuda a detectar directamente la isoforma anómala de la proteína prion (PrP<sup>Sc</sup>) en el LCR o en la mucosa olfativa misma

que cuenta con una sensibilidad y especificidad muy alta de 96 y 100% respectivamente, éste último método ha sido incluido en la última actualización de los criterios diagnósticos de la Unidad Nacional de investigación y vigilancia de la ECJ (Tabla 4) (Bahl et al., 2009; Behaeghe et al., 2018; Saraceno et al., 2018; Wieser et al., 2006).

Criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 1998	Criterios de la Universidad de California, San Francisco (UCSF), 2007	Criterios del consorcio europeo MRI-CJD, 2009	Criterios de diagnóstico de la unidad nacional de investigación y vigilancia de la ECJ (NCJDRSU), 2017
<p><b>DEFINITIVO:</b> - 1.1 I + 2 de II y confirmaciones neuropatológicas o inmunocitoquímicas o bioquímicas</p> <p><b>PROBABLE:</b> - 1.2 I + 2 de II y 1 de III</p> <p><b>POSIBLE:</b> - 1.3 I + 2 de II + duración &lt;2 años</p>	<p><b>DEFINIDO:</b> - 1.1 I + 2 de II y confirmaciones neuropatológicas o inmunocitoquímicas o bioquímicas</p> <p><b>PROBABLE:</b> - 1.2 I + 2 de II y 1 de III</p> <p><b>POSIBLE:</b> - 1.3 No definido en este conjunto de criterios</p>	<p><b>DEFINITIVO:</b> - 1.1 I + 2 de II y confirmaciones neuropatológicas o inmunocitoquímicas o bioquímicas</p> <p><b>PROBABLE:</b> - 1.2 I + 2 de II y 1 de III</p> <p><b>POSIBLE:</b> - 1.3 I + 2 de II + duración &lt;2 años</p>	<p><b>DEFINITIVO:</b> - 1.1 Síndrome neurológico progresivo Y confirmaciones neuropatológicas o inmunocitoquímicas o bioquímicas</p> <p><b>PROBABLE:</b> - 1.2.1 I + 2 de II y 1 de III (EEG ±) O - 1.2.2 I + 2 de II y 1 de III (MRI ±) O - 1.2.3 I + 2 de II y 1 de III (positivo 14-3-3) O - 1.2.4 Síndrome neurológico progresivo y RT-QuIC positivo en LCR u otros tejidos</p> <p><b>POSIBLE:</b> - 1.3 I + 2 de duración II + &lt;2 años</p>
I. Demencia progresiva	I. Rápido deterioro cognitivo.	I. Demencia progresiva ±	I. Deterioro cognitivo rápidamente progresivo
<p>II. Dos entre:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mioclonías</li> <li>- Síntomas piramidales / extrapiramidales -</li> <li>Disfunción visual /</li> <li>Disfunción cerebelosa</li> <li>- Mutismo acinético</li> </ul>	<p>II. Dos entre:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mioclonías</li> <li>- Síntomas piramidales / extrapiramidales -</li> <li>Discapacidad visual</li> <li>- Disfunción cerebelosa</li> <li>- Mutismo acinético</li> <li>- Signos corticales focales (por ejemplo, negligencia, afasia, acalculia, apraxia)</li> </ul>	<p>II. Dos entre:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mioclonías</li> <li>- Síntomas piramidales / extrapiramidales -</li> <li>Disfunción visual / cerebelosa</li> <li>- Mutismo acinético</li> </ul>	<p>II. Dos entre:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mioclonías</li> <li>- Problemas visuales o cerebelosos</li> <li>- Características piramidales o extrapiramidales</li> <li>- Mutismo acinético</li> </ul>
<p>III. Uno entre:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EEG típico *a</li> <li style="text-align: center;">o</li> <li>- Proteína 14.3.3 en LCR elevado (duración total de la enfermedad &lt;2y)</li> </ul>	<p>III. Uno entre:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EEG típico *b</li> <li style="text-align: center;">o</li> <li>- RMN típico*1</li> </ul>	<p>III. Uno entre:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EEG típico *a</li> <li style="text-align: center;">o</li> <li>- Proteína 14.3.3 en LCR elevado (duración total de la enfermedad &lt;2y)</li> </ul>	<p>III. Uno entre:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EEG típico *a</li> <li style="text-align: center;">o</li> <li>- Proteína 14.3.3 en LCR elevado</li> <li style="text-align: center;">o</li> <li>- RMN típico*2</li> </ul>

		o - RMN típico*2	o -RT-QuIC positivo
--	--	---------------------	------------------------

\* a Complejos periódicos generalizados .

\* b Descargas epileptiformes lateralizadas periódicas (PLED) .

\* 1 Hiperintensidad subcortical o cortical (formación de cintas corticales) en DWI y, preferiblemente, difusión restringida en el mapa de ADC .

\* 2 Alta señal en caudado / putamen en la exploración del cerebro por MRI o al menos dos regiones corticales (temporal, parietal, occipital) en DWI o FLAIR .

*Tabla 4. Criterios de diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (Arranz et al., 2010).*

De acuerdo con los criterios diagnósticos propuestos por la OMS, UCSF, el consorcio europeo MRI-ECJ y la NCJDRSU el paciente del presente caso se confirma como una Posible Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob de tipo esporádica. En vista de que el diagnóstico definitivo es un gran limitante para realizarlo, se ha visto que cuando se aplican los criterios clínicos en forma estricta, el grado de certeza en el diagnóstico podría ser de hasta el 95% (Alarcón, Salinas, & Rábano, 2009).

A pesar de las investigaciones que se han hecho durante los últimos 40 años sobre ECJ, el tratamiento de esta enfermedad sigue siendo paliativo y sintomático, no se han encontrado tratamientos específicos que curen esta fatal enfermedad. Es por eso que su detección temprana es importante para brindar una mejor calidad de vida a los pacientes que lo padecen e incluso a sus familiares. Evidentemente el pronóstico de esta enfermedad es realmente malo ya que la muerte es inminente dentro de unos meses desde el inicio de los síntomas.

En Ecuador no se conoce la incidencia y prevalencia de la ECJ, a pesar de que se conoce que en los hospitales locales se cuenta con una alta prevalencia de enfermedades neurodegenerativas. El único caso con diagnóstico definitivo de ECJ en Ecuador fue realizado en el año 2009, esto se debe evidentemente a la complejidad que conlleva el proceso de autopsia de una patología altamente infectiva, pues no se cuenta con los suficientes recursos para cumplir los protocolos establecidos por la OMS y así disminuir el alto riesgo de transmisión (Alarcón et al., 2009).

## CONCLUSIONES

- El paciente con cuadro de deterioro cognitivo rápidamente progresivo (semanas a meses) que incluya pérdida de memoria anterógrada, vértigo, insomnio, alucinaciones, desorientación o confusión acompañado de dificultades motoras como ataxia o mioclonías debe ser investigado como posible caso de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
- A pesar de que, para el diagnóstico definitivo de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es necesaria una autopsia pos mortem, el diagnóstico temprano de esta enfermedad es posible siempre y cuando se realice un riguroso, estricto e inmediato seguimiento clínico de un paciente con sospecha de deterioro cognitivo rápidamente progresivo.
- El tratamiento de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob sigue siendo sintomático y paliativo a pesar de los esfuerzos investigativos por encontrar una cura, y por lo tanto su pronóstico no ha cambiado desde hace casi 100 años en el que apareció el primer caso de esta enfermedad.
- En Ecuador como en otros países muy posiblemente existen varios casos con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que son infradiagnosticados.
- Ante el apareamiento de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es importante tomar medidas preventivas para disminuir el riesgo de transmisibilidad de esta enfermedad.

## ANEXOS

## TEST DE FAB (FRONTAL ASSESSMENT BATTERY)

**1. Semejanzas (Conceptualización)**  
*"¿En qué se parecen...?"*  
 a) *Un plátano y una naranja.*  
 b) *Una mesa y una silla.*  
 c) *Un tulipán, una rosa y una margarita.*  
 Ayudar al paciente en caso de fracaso total: "no se parecen" o parcial: "los 2 tienen cáscara" en el primer ítem, no en los siguientes. Sólo las respuestas de categoría (frutas, muebles, flores) se consideran correctas.  
 Puntaje: 3 correctas = 3; 2 correctas = 2; 1 correcta = 1; ninguna correcta = 0 \_\_\_/3

**2. Fluidez léxica (Flexibilidad mental)**  
*"Diga todas palabras que pueda (por ejemplo, animales, plantas y objetos, pero no nombres propios ni apellidos) que comiencen con A".* Si no responde en los primeros 5 segundos decirle *"por ejemplo, árbol"*. Si se detiene por más de 10 segundos, insista *"cualquier palabra que empiece con A"*. Tiempo: 60 segundos. Las repeticiones, derivaciones árbol, arbolito), nombres propios y apellidos no cuentan.  
 Puntaje: 10 o más palabras = 3; 6 a 9 = 2; 3 a 5 = 1; menos de 3 = 0 \_\_\_/3

**3. Secuencias**  
*"Mire con atención lo que hago";* el examinador frente al paciente realiza 3 veces la prueba de Luria (golpear con nudillo, canto y palma) con su mano izquierda. *"Con su mano derecha haga lo mismo que yo, primero juntos, después solo"*. El examinador hace la serie 3 veces con el paciente y le dice *"ahora haga lo mismo Vd. solo"*.  
 Puntaje: 6 series consecutivas correctas = 3; a 5 series correctas = 2; no lo hace solo, pero sí 3 series consecutivas con el examinador = 1; no logra ni siquiera imitar 3 veces = 0 \_\_\_/3

**4. Instrucciones Conflictivas (Sensibilidad a la interferencia)**  
*"Cuando yo golpee 1 vez, debe golpear 2 veces";* para asegurar que comprendió las instrucciones, se hace una serie de 3 ensayos: 1-1-1. *"Cuando yo golpee 2 veces, debe golpear una";* para asegurar que comprendió las instrucciones, se hace una serie de 2-2-2. El examinador realiza la siguiente serie: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.  
 Puntaje: sin errores = 3; 1 o 2 errores = 2; más de 2 errores = 1; si golpea igual que el examinador al menos 4 veces consecutivas = 0 \_\_\_/3

**5. Go no Go (Control inhibitorio)**  
*"Cuando yo golpee 1 vez, debe golpear 1 vez";* para asegurar que comprendió la instrucción, se hace una serie de 3 ensayos: 1-1-1. *"Cuando yo golpee 2 veces, no debe golpear";* para asegurar que comprendió la instrucción, se hace una serie de 3 ensayos: 2-2-2. El examinador realiza la siguiente serie: 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.  
 Puntaje: sin errores = 3; 1 o 2 errores = 2; más de 2 errores = 1; golpea igual que el examinador al menos 4 veces seguidas = 0 \_\_\_/3

**6. Conducta de prehensión (Autonomía del ambiente)**  
 El examinador se sienta frente al paciente, que tiene las manos sobre sus rodillas, con las palmas hacia arriba. El examinador acerca lentamente sus manos hasta tocar las del paciente para ver si se las toma espontáneamente. Si lo hace, dice *"ahora, no me tome las manos"* y vuelve a tocárselas.  
 Puntaje: no le toma las manos = 3; duda o pregunta qué tiene que hacer = 2; las toma sin vacilar = 1; las toma aún después de decirle que no lo haga = 0 \_\_\_/3

Puntuación total: ___/18
--------------------------

Versión castellana tomada de: Maluenda, F.J., Riveros, R.A., 2005 (basada en Dubois et al, 2000).



## BIBLIOGRAFÍA

- Alarcón, F., Salinas, R., & Rábano, A. (2009). Enfermedad de Creutzfeldt Jakob Esporádico : Presentación del Primer Caso Clínico – Patológico en Ecuador. *Revista Ecuatoriana de Neurología*, 18.
- Arranz, E., Trillo, G., Ruiz, A., & Ares, S. (2010). Prionopatías: las encefalopatías por priones. *Semergen*, 36(8), 443–448.  
<https://doi.org/10.1016/j.semerg.2010.06.004>
- Bahl, J. M. C., Heegaard, N. H. H., Falkenhorst, G., Laursen, H., Høgenhaven, H., Mølbak, K., ... Christiansen, M. (2009). The diagnostic efficiency of biomarkers in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease compared to Alzheimer’s disease. *Neurobiology of Aging*, 30(11), 1834–1841.  
<https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.01.013>
- Bajaj, B., Pandey, S., Ramanujam, B., & Wadhwa, A. (2015). Primary angiitis of central nervous system: The story of a great masquerader. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*, 6(3), 399. <https://doi.org/10.4103/0976-3147.158781>
- Behaeghe, O., Mangelschots, E., De Vil, B., & Cras, P. (2018). A systematic review comparing the diagnostic value of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid, RT-QuIC and RT-QuIC on nasal brushing in sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Acta Neurologica Belgica*, 118(3), 395–403. <https://doi.org/10.1007/s13760-018-0995-8>
- Brown, H., & Lee, J. (2017a). Biology and genetics of prions. Retrieved September 30, 2018, from [https://www.uptodate.com/contents/biology-and-genetics-of-prions?sectionName=Familial CJD&topicRef=5084&anchor=H11&source=see\\_link#H13](https://www.uptodate.com/contents/biology-and-genetics-of-prions?sectionName=Familial-CJD&topicRef=5084&anchor=H11&source=see_link#H13)
- Brown, H., & Lee, J. (2017b). Variant Creutzfeldt-Jakob disease. Retrieved October 1, 2018, from [https://www.uptodate.com/contents/variant-creutzfeldt-jakob-disease?topicRef=5084&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/variant-creutzfeldt-jakob-disease?topicRef=5084&source=see_link)
- Brown, H., Lee, J., & Aminoff, M. (2017). Creutzfeldt-Jakob disease. Retrieved September 23, 2018, from [https://www.uptodate.com/contents/creutzfeldt-jakob-disease?search=demencia rapidamente progresiva&source=search\\_result&selectedTitle=3~14&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate.com/contents/creutzfeldt-jakob-disease?search=demencia+rapidamente+progresiva&source=search_result&selectedTitle=3~14&usage_type=default&display_rank=3)

- Gelabert, M., Bouzas, D., Serramito, R., Frieiro, C., & Aran, E. (2007). Primary central nervous system lymphoma. *Handbook of Clinical Neurology / Edited by P.J. Vinken and G.W. Bruyn*, 85(5), 221–228. [https://doi.org/10.1016/S0072-9752\(07\)85015-9](https://doi.org/10.1016/S0072-9752(07)85015-9)
- Greenwood, P. (2002). Federal disease control--scrapie. *The Canadian Veterinary Journal. La Revue Vétérinaire Canadienne*, 43(8), 625–629. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=339408&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Ironside, J. W. (1998). CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE - THE STORY SO FAR \*, (December 1997), 143–149.
- Liberski, P. (2013). Kuru: A Journey Back in Time from Papua New Guinea to the Neanderthals' Extinction. *Pathogens*, 2(3), 472–505. <https://doi.org/10.3390/pathogens2030472>
- Moreno, L. G., Ernesto, A., & Oikawa, V. M. (2017). Encefalitis para neoplásica, (2), 139–142.
- National Scrapie Education Initiative. (2001). Scrapie Fact Sheet, (1), 1–3. Retrieved from [http://www.eradicatescrapie.org/About Scrapie/Fact Sheet.html](http://www.eradicatescrapie.org/About%20Scrapie/Fact%20Sheet.html)
- NCJDRSU. (2008). The Different Types of Human Prion Disease ( Including CJD ). *THE NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT*, 1–4.
- NCJDRSU. (2012). The Clinical Features of Human Prion Diseases : *THE NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT*, 4–7.
- Polo, J. M. (1998). Historia y clasificación de las enfermedades priónicas humanas. Retrieved September 30, 2018, from <https://www.svneurologia.org/congreso/priones-3.html>
- Posadas, G., Palafox, G., & García, A. (2013). Encefalopatía de Hashimoto : Reporte de un caso, 14(2), 86–88.
- Reda, H. M., Copen, W. A., Karaa, A., & Oakley, D. H. (2017). Case 13-2017: A 41-Year-Old Man with Hearing Loss, Seizures, Weakness, and Cognitive Decline. *New England Journal of Medicine*, 376(17), 1668–1678. <https://doi.org/10.1056/NEJMcpc1616022>
- Ritchie, D. L., & Ironside, J. W. (2017). *Neuropathology of Human Prion Diseases. Progress in Molecular Biology and Translational Science* (1st ed., Vol. 150). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2017.06.011>
- Rubio, T., & Verdecia, M. (2009). Enfermedades priónicas Prion. *Medisan*, 13(1), 0–0.

- Saraceno, L., Ricigliano, V. A. G., Cavalli, M., Cagol, A., Bosco, G., Moda, F., ... Meola, G. (2018). Sporadic MM-1 Type Creutzfeldt-Jakob Disease With Hemiballic Presentation and No Cognitive Impairment Until Death: How New NCJDRSU Diagnostic Criteria May Allow Early Diagnosis. *Frontiers in Neurology*, 9(September), 1–6. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00739>
- Sitammagari, K. K., & Wajeed, M. (2003). Creutzfeldt – Jakob disease, 23(27), 2005. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52910-7.00040-4>
- Tyler, K. L. (2003). Creutzfeldt–Jakob Disease. *The New England Journal of Medicine*, 348(8), 681–682. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52910-7.00040-4>
- Wieser, H. G., Schindler, K., & Zumsteg, D. (2006). EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clinical Neurophysiology*, 117(5), 935–951. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.12.007>
- Yescas, P., López, M., Franco, J. L., & Alonso, M. E. (2008). Genética de las enfermedades priónicas. *Prionic Diseases Genetics.*, 13(4), 242–251. Retrieved from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=a9h&AN=47123491&lang=es&site=ehost-live>