

La odisea diagnóstica de lo infrecuente: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, a propósito de un caso

The diagnostic odyssey of the infrequent: Creutzfeldt-Jakob disease, apropos of a case

Mackarena González Delgadillo , Maximiliano Fuenzalida Boye , Lukas León Cortés ,

María Florencia Polanco Vargas , Alex Cáceres Brito 

RESUMEN

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una encefalopatía espongiforme, rara y de evolución rápidamente progresiva, se caracteriza por deterioro neurológico grave y desenlace fatal. Se presenta el caso de un paciente masculino de 39 años, quien acudió al Servicio de Urgencias por alteraciones conductuales, insomnio y síntomas neuropsiquiátricos de evolución subaguda. Se hospitalizó en un centro de alta complejidad para estudio y abordaje, donde el cuadro progresó rápidamente hacia una demencia grave, ataxia, apraxia, disfagia y compromiso respiratorio, culminando en fallecimiento. Presentó una esperanza de vida de aproximadamente un mes desde el diagnóstico. Los hallazgos en neuroimágenes mostraron hiperintensidad en ganglios basales y corteza cerebral, compatibles con ECJ. En el líquido cefalorraquídeo se detectó el genotipo PRNP M129M y la mutación E200K, altamente sugestivos de una forma genética de ECJ. Este caso ilustra la importancia del reconocimiento precoz de la ECJ y la necesidad de incluirla dentro del diagnóstico diferencial ante cuadros de demencia rápidamente progresiva, incluso en pacientes jóvenes.

Palabras clave: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, Demencia Rápidamente Progresiva, Encefalopatía Espongiforme, Prión.

ABSTRACT

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a rare and rapidly progressive spongiform encephalopathy characterized by severe neurological deterioration and a fatal outcome. We present the case of a 39-year-old male patient who was admitted to the Emergency Department due to behavioral disturbances, insomnia, and subacute-onset neuropsychiatric symptoms. He was hospitalized in a high-complexity center for evaluation and management, where the condition rapidly progressed to severe dementia, ataxia, apraxia, dysphagia, and respiratory compromise, ultimately leading to death. His survival time was approximately one month from diagnosis. Neuroimaging findings revealed hyperintensity in the basal ganglia and cerebral cortex, consistent with CJD. Cerebrospinal fluid analysis detected the PRNP M129M genotype and the E200K mutation, highly suggestive of a genetic form of CJD. This case highlights the importance of early recognition of CJD and the need to include it in the differential diagnosis of rapidly progressive dementia, even in young patients.

Keywords: Creutzfeldt-Jakob disease, Rapidly progressive dementia, Spongiform encephalopathy, Prion.

Cómo citar:

González Delgadillo M, Fuenzalida Boye M, León Cortés L, Polanco Vargas MF, Cáceres Brito A. La odisea de lo infrecuente: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, a propósito de un caso. *Rev And* [Internet]. 2025 [citado el 23 de septiembre de 2025];1(3). Disponible en: <https://revista-andes.cl/ojs/index.php/inicio/article/view/30>

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Creutzfeldt–Jakob (*ECJ*, o *CJD* por sus siglas en inglés) es una encefalopatía espongiforme transmisible rara, de curso rápidamente progresivo y fatal, causada por la acumulación en el sistema nervioso central de proteína priónica mal plegada (PrP^{Sc}) que inducen el daño neuronal y la vacuolización del tejido cerebral¹. Se manifiesta clínicamente con deterioro cognitivo acelerado, mioclonías, ataxia y cambios del comportamiento, y dispone de una mediana de supervivencia tras el inicio de los síntomas de tan solo 4–6 meses⁴.

Según su origen, la CJD se divide en cuatro formas principales: esporádica (sCJD), que representa el 85–90 % de los casos sin factor de riesgo identificable; hereditaria o familiar (fCJD), ligada a mutaciones del gen PRNP; iatrogénica, por contaminación de instrumentos quirúrgicos o trasplantes; y variante (vCJD), asociada al consumo de carne contaminada con priones de vacas enfermas de encefalopatía espongiforme bovina². A nivel molecular y patológico, se han descrito cinco subtipos de sCJD (MM1/MV1, MM2C, MV2, VV1 y VV2), que correlacionan con el genotipo PRNP y las características de las lesiones corticales y de ganglios basales¹⁰.

La incidencia global de CJD se estima en 1–2 casos por millón de habitantes al año, con cifras relativamente constantes en décadas recientes pero dependientes de la calidad de la vigilancia epidemiológica en cada región³. La creación de redes de vigilancia, como la European CJD Surveillance Network o los sistemas nacionales en Canadá y Estados Unidos, ha permitido detectar posibles brotes iatrogénicos y vigilar de cerca la aparición de vCJD, especialmente en países con antecedentes de encefalopatía bovina³.

El cuadro clínico típico de la sCJD comienza con síntomas inespecíficos como falta de concentración y cambios de humor, que progresan en semanas a demencia grave, mioclonías, ataxia cerebelosa, rigidez y alteraciones del lenguaje y la visión⁴. Diversos estudios han descrito también formas atípicas con presentaciones predominantemente

cerebelosas, extrapiramidales o de nervio periférico, lo que puede dificultar el diagnóstico inicial².

El diagnóstico presuntivo se basa en la combinación de hallazgos clínicos y estudios auxiliares: en resonancia magnética (RM) DWI/FLAIR aparece hiperintensidad en caudado, putamen o córtex; en EEG pueden observarse complejos periódicos de ondas agudas a 1 Hz; el LCR puede mostrar elevación de proteína 14-3-3 o cociente T-tau/P-tau, con sensibilidad moderada; y la técnica RT-QuIC amplifica priones en LCR o piel con alta especificidad (>99 %) y sensibilidad creciente, convirtiéndose ya en criterio oficial de “probable” CJD en múltiples países⁵. La confirmación definitiva exige estudio neuropatológico post-mortem o biopsia cerebral con detección de PrP^{Sc} resistente a proteasa¹.

No existe tratamiento curativo. Ensayos con fármacos anti-priones, como quinacrina o mefloquina, han fracasado en aumentar la supervivencia. Recientes estudios de fase I con anticuerpos monoclonales (PRN100) han demostrado un perfil de seguridad y penetración en el LCR, pero aún sin datos de eficacia clínica⁸. El abordaje es fundamentalmente paliativo: control de mioclonías con anticonvulsivantes, manejo de espasticidad, soporte nutricional y cuidados de fin de vida⁷.

El pronóstico es sombrío, la mayoría de los pacientes muere dentro del primer año de iniciado los síntomas, con mediana de 4–6 meses en sCJD y aproximadamente 12–14 meses en vCJD. Sólo un 5 % sobrevive más de dos años tras el diagnóstico^{4,7}.

A continuación, se presentará un caso clínico, resguardando los aspectos éticos de investigación y contando con la autorización del paciente a través del consentimiento informado. La idea de reportar este caso surge de la necesidad de enriquecer la literatura médica con experiencias reales de formas genéticas de ECJ (CJD en inglés) en pacientes jóvenes, un grupo escasamente descrito en nuestros registros nacionales. La relevancia del caso radica en la baja incidencia de la enfermedad y en el hallazgo de la mutación E200K y mutaciones del gen PRNP, lo que aporta evidencia sobre su presentación y evolución.

De esta forma, el objetivo principal es reforzar los conocimientos médicos ante la importancia del diagnóstico precoz y el enfoque paliativo oportuno. Para ello, el caso ejemplifica de forma clara la presentación típica, el curso clínico rápidamente progresivo, las dificultades diagnósticas, la utilidad de la RM y los estudios moleculares, junto con la relevancia del manejo paliativo en ausencia de tratamiento curativo.

DESARROLLO DEL CASO CLÍNICO

Paciente F.A.V.P., masculino de 39 años, con antecedentes de Diabetes Mellitus tipo 2 compensada en tratamiento con metformina 1000 mg/día y empagliflozina 12.5 mg/día, e Hipertensión Arterial compensada y tratada con bisoprolol 2.5 mg/día y losartan 50 mg/día.

Policonsultante que acudió junto a su esposa al Servicio de Urgencias del Hospital de San Javier, por cuadro de 3 meses de evolución de cambios conductuales (irritabilidad y agresividad) e insomnio de conciliación. A las 2 semanas previas a consultar, agregó temblores y diaforesis. Y en los 5 días anteriores presentó cefalea frontooccipital, desorientación en tiempo y espacio llegando hasta sopor superficial, dificultad en la marcha y lenguaje incoherente.

Previo a la consulta, se determinó Trastorno de Ansiedad Generalizada, recibiendo tratamiento con venlafaxina 75 mg/día y clonazepam 5 mg cada 12 horas, desde hace 20 días, sin buena respuesta clínica.

En una de sus consultas previas se atendió con neurólogo, quien le solicitó una Resonancia Magnética (RM) de cerebro, lo que informó: alteración en la intensidad de señal en secuencia T2, flair y difusión de los núcleos caudados, putámenes y corteza insular, frontal y temporal con patrón bilateral asimétrico de predominio izquierdo, describiendo las alteraciones como compatibles con encefalitis (*viral o autoinmune*) o ECJ.

En vista de los hallazgos, ese mismo día fue derivado al Hospital Regional de Talca (HRT) para continuar estudio y manejo ingresando al servicio de

Neurología. Se le solicitó como estudio inicial serologías para VHB, VHC, VIH, VDRL, y TSH más T4 libre, que resultaron sin alteración. Se le realizó una punción lumbar para estudio del líquido cerebroespinal con un panel de anticuerpos para Encefalitis Autoinmune no-NMDA, con resultado negativo; y secuenciamiento, con respuesta del Instituto de Salud Pública (ISP), mostrando el siguiente resultado: codón 129 metionina/metionina y codón 200 ácido glutámico/lisina; altamente sugerente de enfermedad Creutzfeldt-Jakob.

Evolucionó en semanas con deterioro progresivo, con un comportamiento menos cooperador, regresión del lenguaje, manteniendo desorientación. Posteriormente, presentó apraxia de alimentación y mayor inestabilidad en la marcha. Progresó con disfagia ilógica, por lo que se le instaló una sonda nasogástrica para su alimentación y se le inició terapia fonoaudiológica. Aproximadamente 1 mes posterior a la derivación al HRT, regresó al hospital de San Javier, en donde rápidamente avanzó con deterioro progresivo global en el transcurso de 2 semanas, junto con dificultad respiratoria y requerimientos de oxígeno suplementarios de hasta 9 Litros con mascarilla venturi. Pasó de disnea y taquipnea, a presentar desaturaciones (SatO2 entre 85-90%) y periodos de apnea de predominio nocturno. Ante quiebre clínico se le inició tratamiento antibiótico con Piperacilina/Tazobactam 4.5 mg cada 6 horas endovenoso por sospecha de neumonía intrahospitalaria, sin embargo, presentó mala respuesta al tratamiento, asociada a progresión de los síntomas respiratorios, por lo que se le inició sedoanalgesia paliativa acordado con familiares, como cuidados de fin de vida, donde a los 3 días fallece por paro cardiorrespiratorio, constatando en el monitor electrocardiográfico con asistolia. De esta forma, presentó una esperanza de vida de aproximadamente 1 mes desde su diagnóstico.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de la ECJ, aplicado al caso abordado, corresponde a un desafío en sí mismo, debido a que es una enfermedad que presenta una baja incidencia. Además, a diferencia del caso

presentado, afecta a grupos de mayor edad con mayor frecuencia.

La presentación clínica del paciente se asemeja a la descrita en la literatura en las alteraciones conductuales, demencia rápidamente progresiva, alteraciones motoras que progresan con parálisis, disartria y disfagia, asociada a un curso fatal al poco tiempo desde el diagnóstico, que puede derivar en diferentes complicaciones como lo pueden ser infecciones y/o trastornos respiratorios. De igual manera, los hallazgos en la RM cerebral más específicas para la ECJ, corresponden a alteraciones de señalización del núcleo caudado y putamen, así como hiperintensidades en las secuencias de difusión de la corteza cerebral; siendo concordantes con los descritos en el caso presentado. Además, el compromiso tiende a ser asimétrico, al igual que lo encontrado en la RM del paciente. En cuanto a los hallazgos en el LCR del paciente, se logró detectar las mutaciones del gen PRNP M129M (*asociada a las formas esporádica y variante de la enfermedad*) y la mutación E200K (*asociada mayormente con la forma genética de la enfermedad*).

La importancia de este caso clínico radica en que la ECJ es una patología infradiagnosticada y de diagnóstico tardío, tal como se presenta en el caso, con un historial policonsultante de hace 3 meses. Lo anterior es debido a que su principal etiología es esporádica, por presentar síntomas similares a otras enfermedades neurodegenerativas y por no existir exámenes específicos que permitan su identificación precoz, lo que la convierte generalmente en un diagnóstico de exclusión. Debido a su rápida progresión e impacto en la calidad de vida, un diagnóstico oportuno podría ser beneficioso al momento de generar un plan de cuidados que ayude a aliviar la severidad de los síntomas, apoyar al paciente y a su familia, junto con brindar un mejor cuidado en las etapas finales de esta enfermedad.

Dentro de las recomendaciones, se encuentra el mantener una sospecha clínica temprana ante cuadros de demencia rápidamente progresivas, la derivación a centros de mayor complejidad, mantener un enfoque de cuidado integral y la planificación anticipada de cuidados de fin de vida. A futuro, destaca la necesidad de disponer estudios específicos para su detección en etapas tempranas,

así como encontrar un tratamiento curativo para la enfermedad.

La limitación del caso radica que, al tratarse de un caso único, los resultados no pueden ser extrapolados a la totalidad de los pacientes que padecen esta patología. Por otra parte, si bien, la clínica y los exámenes presentados por el paciente, son altamente sugestivos de la ECJ, no se cuenta con análisis histopatológico post-mortem, lo cual limita el diagnóstico definitivo de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Hermann P, Appleby B, Brandel JP, et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Lancet Neurol.* 2021;20(3):235–246. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33609480/> PubMed
- [2] Pokorna A, Rychlik T, Martinec P, et al. Spectrum and pattern of movement disorders in patients with prion diseases. *J Mov Disord.* 2023;16(1):8–20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10162196/> PMC
- [3] Pal S, Brandel JP, Watson N. The importance of ongoing international surveillance for Creutzfeldt–Jakob disease. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(6):277–290. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41582-021-00488-7> Nature
- [4] Centers for Disease Control and Prevention. Clinical Overview of Creutzfeldt–Jakob Disease (CJD) [Internet]. Updated 2024 [cited 2025 May 13]. Available from: <https://www.cdc.gov/creutzfeldt-jakob/hcp/clinical-overview/index.html> CDC
- [5] Conchillo-Solé O, Ramírez-Zamora A, Green AJ, et al. The use of real-time quaking-induced conversion for the diagnosis of human prion diseases. *Front Aging Neurosci.* 2022;14:874734. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2022.874734/full> Frontiers
- [6] Creutzfeldt-Jakob Disease Fact Sheet. CJD Foundation [Internet]. 2021 [cited 2025 May 13].

Available from: <https://cjd.foundation.org/shared-files/5696/?CJD-FACT-SHEET-2021.pdf> [CJD Foundation](#)

[7] Zamora L, Ruiz A, Martínez-Vivaldi I, et al. Systematic review of pharmacological management in Creutzfeldt–Jakob disease. *J Neurol Sci.* 2022;442:120360. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9703894/PMC>

[8] McGuire LI, Peden AH, Orrú CD, et al. Prion protein monoclonal antibody (PRN100) therapy for Creutzfeldt–Jakob disease: a phase I safety trial. *Lancet Neurol.* 2022;21(8):720–729. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422\(22\)00082-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanneur/article/PIIS1474-4422(22)00082-5/fulltext) [The Lancet](#)

[9] Centers for Disease Control and Prevention. About Prion Diseases [Internet]. Updated 2024 [cited 2025 May 13]. Available from: <https://www.cdc.gov/prions/about/index.html> [CDC](#)

[10] Pathological spectrum of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Pathology.* 2024;56(2):190–202. Available from: [https://www.pathologyjournal.rcpa.edu.au/article/S0031-3025\(24\)00289-7/fulltext](https://www.pathologyjournal.rcpa.edu.au/article/S0031-3025(24)00289-7/fulltext)