

## CREUTZFELDT-JAKOB SYNDROME OF GENETIC ORIGIN: SERIES OF CASES IN THE ARGENTINIAN PATAGONIA



## ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB DE ORIGEN GENÉTICO: SERIE DE CASOS EN LA PATAGONIA ARGENTINA

Exeni Díaz G. <sup>1</sup>, Costa M. <sup>1</sup>, Salman J. <sup>2</sup>, Ávila S. <sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Genética, Hospital Provincial Neuquén, Argentina.

<sup>2</sup> Centro Médico Integral, Neuquén, Argentina.

<sup>3</sup> Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Comahue, Argentina.

Corresponding author:  
Mailén Costa  
mailencosta89@gmail.com

 ORCID 0000-0002-1690-8879

### ABSTRACT

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is an uncommon neurodegenerative disorder with an incidence of 1 per 1,000,000 in humans per year, typically characterized by rapidly progressive dementia, ataxia, myoclonus and behavioral changes. Genetic prion diseases, which develop due to a mutation in the prion protein gene (PRNP), account for an estimated 10 to 15 % of all CJD cases. Familial CJD is transmitted with an autosomal dominant inheritance pattern with high penetrance. Worldwide, the most common mutation is E200K (glutamate to lysine). We report four families with CJD assisted in Neuquén Hospital in 2018. Three of the four index cases had family history of neurological and psychiatric illness, though data was not taken into consideration at the moment of evaluation of the new cases. The most significant data recorded for a genetic consultation was when the problem had started, and it was required by a neurologist. The initial symptoms were persistent insomnia and depression with poor response to habitual psychiatric medication. Impoverishment is fast with visual disorder, myoclonias, ataxia, dementia and loss of language. Pedigree analysis allowed the identification of 144 persons with the gene potential, who can develop the disease at any time in their adulthood. In all cases, mutation E200K was identified. There is a region of increased frequency of CJD. There must be suspicion on patients with neuropsychiatric symptoms and suspected family history (familiar background). Finding of the mutation confirms the diagnosis in patients and allows the identification on pre-symptomatic individuals. Challenge is posed on gene advice and to avoid iatrogenic disorder transmission.

**Key words:** Familial Creutzfeldt-Jakob Syndrome, PRNP gene, E200K, CJD in Patagonia

### Cite this article as:

Exeni Díaz G., Costa M., Salman J., Ávila S. 2020. CREUTZFELDT-JAKOB SYNDROME OF GENETIC ORIGIN: SERIES OF CASES IN THE ARGENTINIAN PATAGONIA. BAG. Journal of Basic and Applied Genetics XXXI (1): 7-13.

### RESUMEN

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) es un desorden neurodegenerativo poco frecuente con una incidencia estimada en 1 por cada 1.000.000 por año, típicamente caracterizado por demencia rápidamente progresiva, ataxia, mioclonos y cambios de comportamiento. Las enfermedades genéticas priónicas se desarrollan debido a mutaciones en el gen de proteína priónica PRNP. Entre el 10 y el 15 % corresponden a formas familiares que se transmiten con patrón autosómico dominante con alta penetrancia. La mutación más frecuente a nivel mundial es la E200K (glutamato por lisina). Se reportan cuatro familias con CJD que fueron atendidas en el Hospital Provincial Neuquén en el año 2018. Tres de los cuatro casos índice tenían historia familiar de trastornos neurológicos y psiquiátricos pero estos datos no fueron jerarquizados en la evaluación inicial del caso. Se consideró la consulta genética por la edad temprana de presentación de la enfermedad. En todos los casos la consulta fue solicitada por el neurólogo. Los síntomas iniciales que presentaron los pacientes fueron insomnio pertinaz y depresión con pobre respuesta a la medicación psiquiátrica habitual. En todos los casos la progresión de la enfermedad fue rápida con desórdenes visuales, mioclonías, ataxia, demencia y pérdida del lenguaje. El análisis de los pedigrées permitió identificar ciento cuarenta personas que potencialmente podrían portar el gen y desarrollar la enfermedad en algún momento de la vida adulta. En todos los casos se identificó la mutación E200K. En la región existe una frecuencia aumentada de CJD. Debe ser investigada en los pacientes con síntomas neuropsiquiátricos e historia familiar sospechosa. Los estudios genéticos confirman el diagnóstico en los pacientes y permite identificarlos en individuos en etapa presintomática. Esto plantea un desafío para el asesoramiento genético familiar y para evitar la transmisión iatrogénica del trastorno.

**Palabras clave:** Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar, gen PRNP, E200K, CJD en Patagonia

Received: 11/10/2018

Revised version received:  
07/01/2019 - 03/11/2020

Accepted: 04/05/2020

General Editor: Elsa Camadro

DOI: 10.35407/bag.2020.31.01.01

ISSN online version: 1852-6233

Available online at  
[www.sag.org.ar/jbag](http://www.sag.org.ar/jbag)

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) es un trastorno neurodegenerativo causado por priones en humanos. Se presenta como encefalopatía espongiforme de distribución mundial con una prevalencia de 1 en 1.000.000 de habitantes (Prusiner y Hsiao, 1994; Prusiner, 2001). Las formas familiares (fCJD), que se transmiten con patrón de herencia autosómico dominante con alta penetrancia, dan cuenta de entre el 10 y el 15% de las enfermedades priónicas (Mastrianni, 2003). En las formas hereditarias la proteína priónica, codificada por el gen mutado, es capaz de modificar el plegamiento de otras proteínas normales; esta propiedad hace que esta enfermedad pueda ser transmitida a personas no emparentadas a través de fluidos corporales.

Los priones pueden colonizar diferentes tejidos, pero el único sistema en el cual se ha podido demostrar daño histopatológico, tanto en animales como en humanos, es el sistema nervioso central.

Clínicamente CJD se caracteriza por el desarrollo de una demencia rápidamente progresiva asociada con ataxia mioclónica.

El único gen vinculado con la forma genética es PRNP. Se han descrito más de 40 mutaciones germinales en el gen PRNP pero la más frecuente es c.598G>A-p.Glu200Lys (E200K).

Se describen clusters con alta prevalencia de fCJD en Eslovaquia, Libia, Túnez, Chipre, Alemania, Sicilia, Austria, Japón y Chile (Takada, 2017; Meiner *et al.*, 1997; Lee *et al.*, 1999; Mitrova y Belay, 2002).

Lee *et al.* (1999) estudió el origen de la mutación E200K a partir de los estudios de ancestralidad de 62 familias de 11 poblaciones diferentes. Concluyó que los clusters de Libia, Túnez, Italia, Chile y España comparten un haplotipo mayor; esto sugiere que la mutación podría haberse originado de un mismo evento mutacional, probablemente en la Península Ibérica, y a partir de allí, podría haberse expandido hacia el Mediterráneo y los países de América del Sur.

La sospecha de fCJD se basa en una combinación de síntomas neuropsiquiátricos, historia familiar positiva y mutación en el gen PRNP. Los estudios de neuroimágenes, EEG y examen de LCR pueden ser orientativos y permiten plantear diagnósticos diferenciales con otros trastornos neurodegenerativos (CDC, 2015).

En el reporte del *Centro de Referencia en Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob* de Argentina se informó un aumento de la frecuencia esperada de pacientes con fCJD en la región patagónica en coincidencia con lo detectado en Chile (Begue, 2011). Las acciones del *Centro de Referencia* no incluyeron el asesoramiento genético para los familiares de los casos índices identificados ni la participación de los servicios de genética.

El objetivo de este trabajo es reportar cuatro familias estudiadas durante el año 2018 en el Hospital Provincial Neuquén.

## REPORTE DE SERIE DE CASOS

Las cuatro familias fueron estudiadas por el Servicio de Genética del Hospital Provincial Neuquén durante el año 2018.

En la Tabla 1 se resumen los principales hallazgos clínicos, electroencefalográficos y de neuroimágenes presentes en los casos índice.

### Familia 1

El caso índice es una mujer de 42 años, oriunda de Neuquén, la mayor de una hermandad de dos. Su padre y madre están sanos, los abuelos maternos fallecieron en la octava década de vida con trastornos cognitivos (Figura 1). En la rama materna los abuelos proceden de Chile y en la rama paterna de Italia. El cuadro se inicia con trastornos del sueño y ansiedad que motivan su consulta con especialista en salud mental y medicación con inhibidores de la recaptación de serotonina sin respuesta terapéutica. Presenta cefalea de intensidad progresivamente en aumento y diplopía. Aproximadamente a los treinta días se agregan mioclonías, ataxia y alteraciones del lenguaje. Se produce marcada pérdida de peso. A los sesenta días del inicio del cuadro la paciente se encuentra en mutismo aquinético. Se realizaron dos estudios de RNM sin alteraciones y EEG con trazado desorganizado y ondas trifásicas. A los noventa días del inicio de los síntomas y luego de descartar otras causas de encefalopatía se solicita la evaluación de Genética.

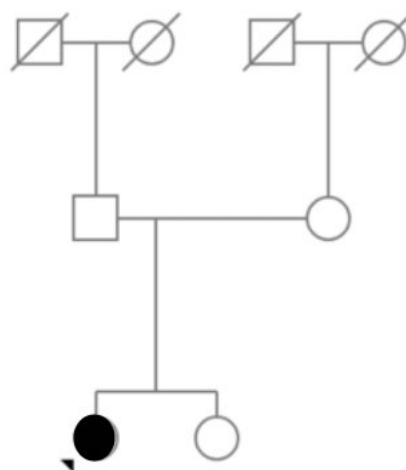


Figura 1. Familia 1

### Familia 2

El caso índice es una mujer de 46 años oriunda de Zapala, con antecedente de madre fallecida en la sexta década de vida con probable CJD. La paciente tiene tres hijos mayores de edad y seis tíos por vía materna, uno de ellos fallecido con un cuadro de demencia rápidamente progresiva. Los síntomas iniciales fueron insomnio y ansiedad que se atribuyeron al estrés de su trabajo. Realiza consulta con psicología, luego con psiquiatra y ante la falta de respuesta a la medicación se solicita la evaluación con Neurología. En algunos días se suman trastornos visuales, mioclonías, ataxia y deterioro cognitivo. En los dos meses siguientes pierde la marcha y el lenguaje hasta configurar un cuadro de mutismo aquinético. En ese momento se solicita la evaluación por Genética. El análisis de la genealogía muestra al menos 30 familiares, muchos de ellos en edad fértil, que podrían haber heredado la mutación (Figura 2).

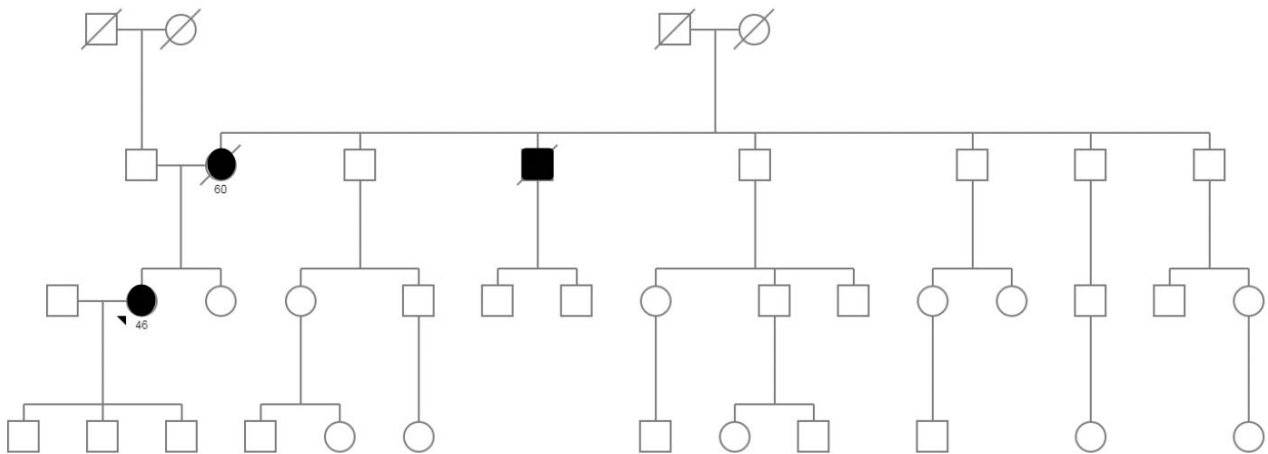


Figura 2. Familia 2

### Familia 3

El caso índice es una mujer de 54 años oriunda de Cutral C6 que consulta para asesoramiento genético por haber en su familia varios casos de afectados por CJD, incluyendo su propia madre. La paciente manifiesta querer conocer su riesgo de afección para poder planificar su vida. Su madre falleció de CJD a los sesenta y cuatro años al igual que una tía y tres tíos segundos. Por su propia iniciativa ha conseguido, ocho años después de realizados en el *Centro de Referencia en Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob*, los informes de los estudios de uno de sus tíos fallecidos con la enfermedad; la investigación de la mutación E200K está informada como positiva. Refiere que los síntomas iniciales en su

madre fueron insomnio y trastornos cognitivos con crisis de excitación por lo cual se indica internación en centro de psiquiatría donde permanece por treinta días. Ante su empeoramiento se deriva a un centro de atención clínica donde es evaluada por Neurología y se realiza el diagnóstico de CJD probable. Ya en mutismo aquinético se define tratamiento domiciliario y logra una sobrevivencia de un año. La genealogía de esta familia es extensa y revela al menos 84 personas que podrían ser portadoras de la mutación (Figura 3). Los bisabuelos maternos de la consultante eran de origen chileno y se radicaron en Neuquén en el siglo XIX.

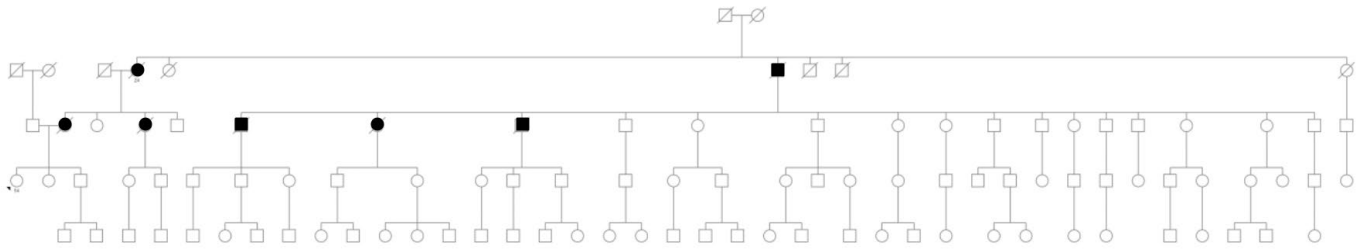


Figura 3. Familia 3

**Familia 4**

El caso índice es un hombre de 52 años, oriundo de Neuquén, el mayor de cinco hermanos, todos ellos con hijos y nietos. Su padre, de nacionalidad chilena, falleció en la séptima década de vida con un cuadro de demencia que evolucionó con óbito a los tres meses del inicio (Figura 4). Desconocen otros antecedentes familiares. Los síntomas del caso índice se inician con insomnio y depresión. En pocos días se agregan mioclonías y trastornos cognitivos. Evoluciona rápidamente con el óbito a los tres meses del inicio de los síntomas. La RNM muestra patrón característico de CJD y el EEG el patrón de ondas trifásicas. La consulta con Genética fue realizada al mismo tiempo que se solicitaba la evaluación neurológica.

En las cuatro familias se pudo corroborar la segregación de la mutación E200K.

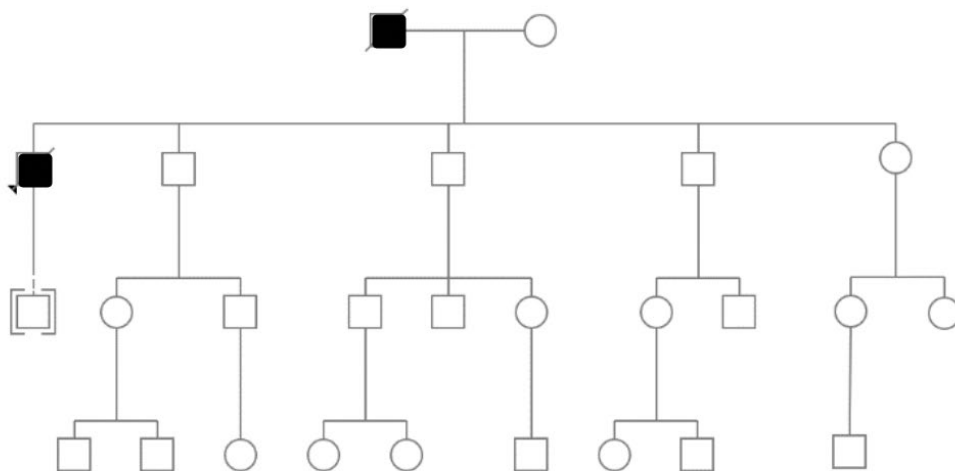


Figura 4. Familia 4

Tabla 1. Síntomas y resultados de estudios complementarios al momento de la confirmación diagnóstica.

Caso Índice	Edad al inicio	Antecedentes familiares	Diagnóstico Inicial	Trastornos visuales	Trastorno del sueño	Mioclónías	Ataxia/ disartría	Otros síntomas	Pérdida de peso	EEG	RNM	Tiempo para diagnóstico
Familia 1	42	No	Síndrome depresivo	Diplopía	Inicio y mantenimiento	Multifocales	sí	Dolor cervical	sí	Desorganizado con ondas trifásicas	Profundización de surcos bifrontales	8 meses
Familia 2	46	Sí	Síndrome depresivo. Estrés	Alucinaciones	Mantenimiento	Multifocales	sí	NR	sí	Desorganizado, lento, difuso con ondas trifásicas	Incremento sutil de la señal de la corteza frontal superior y media izquierda y en región parietooccipital izquierda	1 mes
Familia 3	54	Sí	Deterioro cognitivo, síndrome depresivo	NR*	Inicio	Multifocales	sí	NR	sí	Ondas trifásicas	Profundización de surcos bifrontales	6 meses
Familia 4	52	Sí	Síndrome Depresivo	Alucinaciones	Inicio y mantenimiento	Multifocales	sí	Dolor en miembros inferiores	sí	Desorganizado, ondas trifásicas	Sin alteraciones	1 mes

\*NR no reportado.

## DISCUSIÓN

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob tiene una ocurrencia mundial estimada en un caso por millón de habitantes. Existen clusters descriptos con alta prevalencia debido a la segregación de la mutación E200K por un efecto fundador ya planteado por Lee et al (1999) a partir de estudios de ancestralidad. Begue (2011) reporta que el número de casos familiares de la Patagonia es alto y está en relación con el cluster que se reconoce en Chile. Sin embargo esta observación no contempló la intervención de médicos genetistas en el diseño de protocolos de estudio y tratamiento, ni acciones de difusión sobre los equipos de salud para concientizar acerca de la naturaleza de esta patología, de modo de acortar los tiempos diagnósticos, asesorar a las familias de riesgo y evitar la transmisión iatrogénica.

En las cuatro familias que describimos en este reporte hay por lo menos un familiar que se refiere como oriundo de Chile a finales del siglo XIX y comienzos del XX. El intercambio poblacional entre ambos países es frecuente en las provincias limítrofes de modo bidireccional: las fronteras establecidas por los Estados no son las que se establecen en las relaciones interpersonales. La mutación encontrada en las cuatro familias corresponde a la E200K que es la que se ha descripto con mayor frecuencia en Chile.

Los datos reportados en la bibliografía son controversiales en lo que respecta a la penetrancia (Minikel, 2016) pero en tres de las cuatro familias que presentamos se observó un adelantamiento de al menos veinte años en la presentación inicial de los síntomas en los casos índice con respecto a sus progenitores.

La evolución clínica de los individuos de nuestras familias es muy rápida a partir de los primeros síntomas que son fundamentalmente psiquiátricos con insomnio pertinaz, depresión y trastornos visuales, sin respuesta a la medicación habitual. Posteriormente se agrega deterioro cognitivo y ataxia mioclónica.

## CONCLUSIÓN

A pesar de haberse reportado el aumento de la frecuencia de CJD en la región patagónica a expensas de casos familiares, esta información no es conocida ampliamente por los profesionales del equipo de salud. Si bien es cierto se había reportado la existencia de casos familiares en la Patagonia pero hasta la descripción de estos casos no se habían implementado estrategias para lograr una sospecha rápida, accesibilidad diagnóstica y abordaje óptimo de los familiares en riesgo de portar y transmitir la mutación. Esto se evidencia porque, a pesar de ser referidos los antecedentes familiares, la posibilidad de enfermedad genética fue considerada sólo cuando se excluyeron otras causantes de encefalopatía

rápidamente progresiva. Siguiendo las pautas de la OMS y del CDC ante la presencia de antecedentes familiares de CJD y síntomas neuropsiquiátricos, se deben tener en cuenta los estudios genéticos en el plan de estudios.

El diagnóstico de fCJD tiene implicancias individuales, familiares y epidemiológicas.

Las implicancias individuales son similares a las descriptas en otras enfermedades neurodegenerativas de inicio en el adulto. Los pacientes que fueron testigos del avance de la enfermedad en sus familiares suelen reconocer en sí mismos los primeros síntomas aún antes que los mismos se hagan evidentes para el entorno.

Desde el punto de vista familiar, cuando se recibe el diagnóstico de CJD, aparece conmoción, confusión y angustia. Los familiares deben aceptar rápidamente la noticia de que su ser querido, saludable hace unas semanas, padece una enfermedad terminal que no tiene tratamiento. La naturaleza genética del trastorno agrega la culpa y la angustia de quienes empiezan a entender que tienen a priori una probabilidad del 50% de portar el gen y una alta probabilidad de desarrollar la enfermedad en algún momento de la vida. Es esencial la presencia del médico genetista para el asesoramiento genético pre y post test dado el impacto que puede tener tanto un resultado positivo como negativo (Roberts y Uhlmann, 2013).

Desde el punto de vista epidemiológico, la identificación de la propia población como un cluster de CJD plantea un desafío a las autoridades y a los equipos de salud.

A partir de los datos del presente reporte en el sistema de salud de la Provincia de Neuquén se pone en marcha de modo gratuito, el diagnóstico molecular de la mutación E200K en los pacientes con sospecha clínica de fCJD. Se define reforzar las estrategias para sensibilizar a los equipos de salud para la detección de casos sospechosos ante la existencia de antecedente familiar positivo y cuadro clínico compatible, a los fines de realizar los test genéticos dentro de los estudios iniciales. Este aspecto es importante para evitar la demora diagnóstica y la realización de estudios complementarios innecesarios. La realización de las pruebas moleculares en el ámbito de la salud pública garantiza no sólo la accesibilidad a las mismas sino también la posibilidad de perfeccionar la vigilancia epidemiológica de la enfermedad.

Se define también trabajar en una red de atención interdisciplinaria para las personas en riesgo de portación del gen; esta red incluirá el acceso al asesoramiento genético pre- y post-test y el acompañamiento psicosocial.

## BIBLIOGRAFÍA

- Begue C. (2011) Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Argentina 1997-2008. *Neuroepidemiology* 37 (3-4): 193-202.
- CDC (2015) Creutzfeldt-Jakob disease. <https://www.cdc.gov/prions/cjd/index.html>.
- Kóvacz G. (2002) Mutations of the prion protein gene phenotypic spectrum. *J. Neurol.* 249: 1567-1582.
- Lee H.S., Sambuughin N., Cervenakova L., Chapman J., Pocchiari M., Litvak S., Qi H.Y., Budka H., del Ser T., Furukawa H., Brown P., Gajdusek D.C., Long J.C., Korczyn A.D., Goldfarb L.G. (1999) Ancestral origins and worldwide distribution of the PNRP 200K mutation causing familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Am. J. Hum. Genet.* 64 (4): 1063-1070.
- Mastrianni J.A. (2003) Genetic Prion Diseases. Gene Reviews[Internet], Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1229/> (accessed October 2018).
- Meiner A, Gabizon R, Prusiner S. (1997) Familial Creutzfeldt-Jakob disease. Codon 200 prion disease in Libyan Jews. *Medicine (Baltimore)* 76 (4): 227-237.
- Minikel E.V. (2016) Quantifying prion disease penetrance using large populations controls cohorts. *Sci. Transl. Med.* 8 (322): 322-ra329.
- Mitrova E., Belay G. (2002) mutation Creutzfeldt-Jakob disease with E200K in Slovaki: Characterization and development. *Acta Virol.* 46 (1): 31-39.
- Prusiner S. (2001) Neurodegenerative diseases and prions. *N. Engl. J. Med.* 344: 1516.
- Prusiner S., Hsiao K. (1994) Human prion diseases. *Ann. Neurol.* 35: 385-395.
- Roberts S., Uhlmann W. (2013) Genetic susceptibility testing for neurodegenerative diseases: Ethical and practice issues neurodegenerative diseases. *Prog. Neurobiol.* 110: 89-101.
- Rosenmann H, Kahana E., Korczyn A.D., Kahana I., Chapman J., Gabizon R. (1999) Preliminary evidence for anticipation in genetic E200K Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 54 (6): 1328-1329.
- Takada L. (2017) Genetic prion disease: Experience of a rapidly progressive dementia center in the United State and review of the literature. *Am. J. Med. Genet. Part B* 174B: 36-69.