



Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Es una forma de daño cerebral que causa una disminución rápida de la función mental y del movimiento. Se cree que resulta de una proteína llamada prión, la cual se pliega de manera anormal. Esto parece estimular a que otras proteínas alteren su forma, lo cual afecta su capacidad para funcionar. Existen varios tipos de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Alfons Maria Jakob (1884-1931)

José L. Fresquet Febrer
(Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación. Universidad de Valencia - CSIC)

Versión impresa de
<http://www.historiadelamedicina.org/jacob.htm>
(Enero, 2005)

En 1982 se produjo el hallazgo de un agente infeccioso nuevo que no encajaba en las teorías vigentes en biología y medicina. La aparición de una nueva zoonosis transmisible en el ganado bovino, la Encefalopatía Espongiforme Bovina, ha supuesto una fuerte sacudida en nuestros conocimientos sobre los mecanismos de transmisión y desarrollo de enfermedades. El estudio histórico del tema ha relacionado áreas de conocimiento que no parecían estarlo. Entre otras cosas la situación ha vuelto a traer a primer plano una enfermedad descrita en las primeras décadas del siglo XX: la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Hijo de comerciantes, Alfons Maria Jakob nació el 2 de julio de 1884 en Aschaffenburg am Main. Estudió medicina en las universidades de Munich, Berlín y Estrasburgo. En 1909 obtuvo el doctorado con un trabajo sobre la patogenia de la parálisis pseudobulbar (*Die Pathogenese der Pseudobulbärparalyse*) en la entonces alemana Universidad de Estrasburgo. Trabajó como asistente en la Clínica psiquiátrica de Emil Kraepelin y en su laboratorio de neuropatología donde se encontraban Alois Alzheimer (1864-1915) y Franz Nissl (1860-1919).

Más tarde, a finales del año 1911, Jakob aceptó la invitación de Wilhelm Weygandt, entonces director del *Friedrichsberg State Hospital* de Hambur-

Obras fundamentales de Alfons Maria Jakob

Die Pathogenese der Pseudobulbärparalyse..., Berlin, 1909.

Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischem Befunde (spastische Pseudosklerose-Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). Vorläufige Mitteilung. Deut Z Nervenheilk 1921a; 70: 132-146.

Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischem Befunde (spastische Pseudosklerose-Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie 1921b; 64: 147-228.

Über eine der multiplen Sclerose klinisch nahestehende Erkrankung des Zentralnervensystems (spastische Pseudosklerose) mit bemerkenswertem anatomischem Befunde. Mitteilung eines vierten Falles. Med Klin 1921c; XVII (13): 372-376.

Die Extrapiramidale Erkrankungen. Berlin, Springer, 1923; 218-245.

Normale und Pathologische Anatomie und Histologie des Grosshirns. Leipzig-Wien, Deuticke, 1927

Die Entwicklung der gehirnanatomischen Abteilung der Staatskrankennanstalt und psychiatrischen Universitätsklinik Hamburg-Friedrichsberg. Z Ges Neurol Psychiatr, 1930; 128:172-178.

go, para trabajar como ayudante de clínica. Poco a poco invirtió más tiempo en el laboratorio de anatomía patológica que conducía Theodor Joseph Martin Kaes (1852-1913), quien publicó en 1907 el conocido atlas *Die Grosshirnrinde des Menschen* (Jena, Fischer, 1907). Jakob lo sucedería después de su muerte en 1913.

Entre 1915 y 1918 sirvió en la armada como médico en el frente belga y, posteriormente, regresó al *Friedrichsberger*. Fue habilitado en 1919 y nombrado profesor de neurología en 1924. Tras la guerra se inauguraron nuevas secciones en el laboratorio: una de serología, otra de genética y otra de psicología experimental, que llegaron a alcanzar gran prestigio gracias a su labor.

En 1924 fue invitado a dictar varias conferencias en los Estados Unidos de América y, en 1928, en Centro y Sudamérica. En 1924 contrajo una osteomielitis crónica que no le abandonó hasta su muerte. Mantuvo una consulta privada.

Jakob escribió cinco estudios monográficos y unos ochenta artículos de temas diversos: parálisis pseudobulbar, fiebre amarilla, lepra, encefalitis nodular glial, esclerosis difusa, distrofia muscular, sífilis, epilepsia, enfermedades extrapiramidales, entre otros. Contribuyó a describir enfermedades como la esclerosis múltiple, la ataxia de Friedreich y la enfermedad de Alpers. Algunos de sus discípulos se encargaron de publicar sus hallazgos, como Souza, Freedom y Bernard Jacob Alpers en Philadelphia. También publicó un manual en dos volúmenes sobre anatomía normal y patológica del cerebro (*Normale und Pathologische Anatomie und Histologie des Grosshirns*). Por su laboratorio pasaron muchos médicos para formarse, procedentes de América así como de Portugal, Italia, Rusia y Japón.

Murió a la temprana edad de cuarenta y siete años el 17 de octubre de 1931, tras una operación para curar un absceso retroperitoneal e ileo paralítico a consecuencia de su osteomielitis crónica.

En 1913, cuando trabajaba en la clínica neuropsi-

quiátrica de Alzheimer en Breslau, estudió una paciente de 22 años de edad que padecía una enfermedad neurológica nueva y rara. Ésta mujer había sido diagnosticada de una ataxia cuando tenía 16 años. Su madre murió por causa desconocida a la edad de 56 años y dos de sus hermanos padecían deficiencias mentales. Sus síntomas eran temblor, espasticidad y signos piramidales. La ataxia y la demencia evolucionaron progresivamente con nistagmus, rigidez, mutismo, etc. Murió doce meses más tarde en un “status epilepticus”. La anatomía patológica reveló atrofia cerebral moderada con lagunas, pérdida neuronal difusa, importante hipertrofia astrogial y degeneración bilateral de los tractos corticoespinales. No se mencionan la vacuolización y la espongirosis. Alzheimer aprobó la publicación de este caso, pero por problemas de la guerra no apareció hasta 1920, cuando Creutzfeldt se encontraba trabajando en el laboratorio de Spielmeyer en Munich.

Un año más tarde Jakob describió cuatro casos mientras se encontraba en la Universidad de Hamburgo. Los tres primeros fueron etiquetados como “encefalomielopatía diseminada con pseudoesclerosis espástica”. Se refirió al caso que había descrito Creutzfeldt y pensó que se trataba de la misma enfermedad. El cuarto caso se publicó el mismo año y el quinto se incluyó en 1923 en un libro que abordaba el tema de las enfermedades extrapiramidales (*Die Extrapyramidale Erkrankungen*). Jakob conocía las preparaciones hechas por Creutzfeldt. Observó que las lesiones eran parecidas a las que presentaba uno de sus pacientes y los consideró como ejemplos de “pseudoesclerosis espástica”. Creutzfeldt reconoció que eran idénticas pero objetó que la pseudoesclerosis espástica era un oximorón; insistió en que su caso constituía una nueva entidad.

El término “pseudoesclerosis” fue introducido en 1883 por Carl Westphal y reutilizado de nuevo años después por Adolf Strümpell. Más tarde se la consideró como una variedad de la enfermedad de Wilson. Jakob pensó que sus casos y los de Creutzfeldt presentaban diferencias respecto a otros y por ese motivo utilizó el calificativo de “espásticas”.

Las preparaciones de Creutzfeldt se perdieron du-

rante la segunda guerra mundial, pero las de Jakob se conservaron. Fueron revisadas después por Kirschbaum, van Rossum, Masters, Gajdusek y Richardson. Masters y Gajdusek tuvieron la oportunidad de revisarlas todas excepto las del caso cuarto, que se habían perdido. Con criterios más actuales, sólo los casos tercero y quinto se consideran ejemplos de encefalopatía espongiiforme. Incluso para Masters y Gajdusek, éste último sería el primer caso de “encefalopatía espongiiforme transmisible” de la literatura científica.

El tercer caso (Ernst Kahn), era el de un hombre nacido en 1876, quien a la edad de 42 años presentó un cuadro de dolor en las piernas, vértigo y dolor abdominal seguido de debilidad de miembros inferiores, movimientos faciales involuntarios y demencia progresiva hasta su muerte acaecida nueve meses después de su ingreso. La anatomía patológica se parecía a la de los casos de Creutzfeld sin mencionar espongiosis ni vacuolización.

En la revisión de las preparaciones originales, que incluyó una nueva tinción con eosina, Masters y Gajdusek comprobaron la presencia de una extensa vacuolización del neuropilo en la corteza cerebral y en la capa molecular del cerebelo, característica de las encefalopatías espongiiformes. El caso cinco (Auguste Hoffmann) correspondía al de una mujer de 38 años que falleció en enero de 1922 en un estado de demencia profunda después de una enfermedad de catorce meses de evolución, caracterizada por trastorno mental, disartria y mioclonias, que evolucionó a un deterioro motor global progresivo. En su descripción anatomopatológica el propio Jakob mencionaba la existencia de degeneración vacuolar en el córtex cerebral, junto a proliferación astrocítica y degeneración neuronal.

Jakob todavía llegó a preparar dos nuevos casos que ya fueron estudiados después de su muerte y donde ya se describió la espongiosis. Sin embargo, se siguieron describiendo distintas enfermedades que se incluyeron en el mismo grupo, lo que generó mucha confusión. Kirschbaum, médico de origen alemán que trabajó con Jakob, llevó a cabo una recopilación de los casos de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

o similares, que se habían publicado con denominaciones diferentes, desde la Universidad de Chicago.

Un hecho importante en la historia de esta enfermedad es el hallazgo que hizo Vincent Zigas en 1956 en el territorio de Papúa Nueva Guinea. Se trataba, según él, de una enfermedad nueva, encefálica y que guardaba relación con las prácticas creenciales de la sociedad que habitaba estas tierras. Realizaban un canibalismo ritual como prueba de respeto hacia los difuntos; pensaban que su sabiduría y habilidades pasaban a los que ingerían sus restos. Es lo que se conoce como “kuru”, que significa “temblor” o “escalofrío” tomado de los temblores involuntarios de los afectados. Mientras tanto, el pediatra y virólogo americano Carleton Gajdusek estaba en Australia estudiando las medicinas de los pueblos aborígenes. Cuando regresó a los Estados Unidos se enteró de la existencia del kuru y se implicó en el tema. Ambos publicaron en 1957 en el *Medical Journal of Australia* el trabajo “Kuru: Clinical Study of a New Syndrome Resembling Paralysis Agitans in Natives of the Eastern Highlands of Australian New Guinea”.

Quedaba establecido así el kuru, trastorno neurológico endémico de la etnia Fore, que habitaba el distrito de Okapa de la región de las Tierras Altas del Este en Papua-Nueva Guinea. La incidencia era elevada, un 1 % de la población total, aunque en determinados clanes o grupos llegaba a sobrepasar el 5 %. Afectaba a individuos de edad madura o avanzada y también a los de poca edad, y de forma especial a mujeres de menos de 40 años y niños. Después se supo que era debido a que las mujeres preparaban los restos y, junto con los niños, ingerían las partes blandas y el cerebro. La enfermedad se caracterizaba por ataxia cerebelosa y temblor, sobreviniendo la muerte al cabo de un año tras un largo periodo de deterioro neurológico. No lograron averiguar la causa ni encontraron una terapéutica que resultara eficaz.

El neuropatólogo I. Klatzo estudió en estados Unidos seis cerebros afectados por kuru. Remitió una carta a Gajdusek en 1957 en la que expresaba la

idea de semejanza del kuru con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; quedaba establecida así la primera relación de ambos procesos patológicos. Dos años más tarde William Hadlow relacionó el kuru con el *scrapie* o temblor ovino, enfermedad que había sido transmitida experimentalmente en Francia por los veterinarios J. Cuillé y P. Chelle en 1936. Estos habían demostrado que la enfermedad era infecciosa, que los virus se encontraban en la médula y el cerebro y que tenía un periodo de incubación bastante largo (entre 14 y 22 meses).

La nota que publicó Hadlow en *The Lancet* en 1959 (“Scrapie and Kuru”), significó el punto de partida de los intentos de transmitir experimentalmente el kuru, lo que lograron con éxito Gajdusek y su equipo inyectando extractos contaminados a chimpancés, que desarrollaron la enfermedad tras un largo plazo de incubación de hasta 30 meses (“Experimental Transmission of a Kuru-like Syndrome to chimpances”). De forma casi simultánea se realizaron experimentos con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, obteniéndose resultados similares. En 1976 Gajdusek recibió el premio nobel de medicina.

Por otra parte, en 1966 Alper y otros investigadores, intentaron inactivar al agente infeccioso del *scrapie* mediante radiaciones ultravioleta de un rango adecuado para provocar la desnaturalización de los ácidos nucleicos. Fue imposible y parecía que no había tales ácidos nucleicos. En 1967 Griffith propuso que el agente podría ser una proteína capaz de autorreplicarse de alguna forma utilizando ciertos mecanismos de las células del huésped.

Este hecho quedaba sin explicar por las teorías en boga en medicina, entre ellas la de la infección, lo que explica que la comunidad científica fuera escéptica ante tales hipótesis. Se prefirió imaginar un virus muy pequeño con un material genético bien protegido por alguna proteína a modo de envoltura que producía una enfermedad de evolución lenta. Los medios técnicos disponibles, en cambio, no lograron encontrar este virus que se

llamó “virino”. Sin embargo, el modelo teórico explicaba la contagiosidad de algunas enfermedades.

A finales de los años setenta del pasado siglo se retomaron las ideas de Alper y Griffith. Stanley B. Prusiner acuñó el término “prión” en 1982 para referirse a un tipo de partículas infectivas de naturaleza proteica que resistían los intentos de desnaturalización a diferencia de los ácidos nucleicos (“Novel Infectious Agents Cause Scrapie”). En 1983 aisló el prión en el cerebro de hamsters infectados. Observó que formaba agregados fibrilares de naturaleza similar a las fibras de proteína amiloide que se hallaban en cerebros de animales enfermos de *scrapie* y descubiertas por P. Merz en 1981. El prión era una proteína que se acumulaba en los cerebros infectados por las encefalopatías espongiformes, formando placas amiloides. Después mediante la secuenciación de los aminoácidos se predijo la secuencia del fragmento de ADN que codificaría dicha proteína. En 1985 Prusiner y sus colaboradores detectaron que dicho gen formaba parte del ADN normal de la célula huésped tanto en hamsters como en el ratón, lo que jugaba en contra de la idea de la capacidad infectante del prión. Prusiner recibió el premio nobel de medicina en 1997.

Una vez más las teorías vigentes en medicina y biología no lograban explicar los hechos o datos. Los análisis indicaron que existían dos versiones de la misma proteína con idéntica secuencia de aminoácidos pero con propiedades bioquímicas diferentes. La forma del prión “normal” era digerida por la acción de determinadas proteasas, y la patógena era parcialmente resistente. Se entendía así por qué se acumulaba en los tejidos nerviosos del encéfalo.

El modelo viral, sin embargo, no desapareció. En los años noventa fue reivindicado de nuevo por H.K. Narang, quien aseguró haber aislado el “virus” mediante microscopía electrónica: estructuras que contenían cadenas sencillas de ADN, que llamó “nemavirus”. Otros científicos no lo han podido confirmar.

A comienzos del año 1985 se observó por vez primera la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) o enfermedad de las vacas locas (BSE o *bovine spongiform encephalopathy*) en un animal de una granja de West Sussex, al suroeste de Londres. Los síntomas eran movimientos raros o anormales, ataxia locomotora, temblores, pérdida de peso y alteración del comportamiento. Los casos fueron multiplicándose hasta llegar a la epidemia. Fracasaron algunos estudios para explicar la enfermedad hasta que de forma rigurosa el director del Departamento de epidemiología del *Central Veterinary Laboratory* desarrolló un amplio y minucioso estudio epidemiológico. El único elemento común que se detectó fue el uso de piensos y suplementos alimenticios elaborados con harinas animales fabricadas a partir de restos de ganado y aves. Publicó sus conclusiones en 1988 con el título *Bovine Spongiform Encephalopathy*.

La situación se agravó cuando se detectó que el hombre también podía contraer la enfermedad por el consumo de productos de vacuno contaminados. En 1995 D. Bateman y T. Britton describieron los primeros casos que se conocen de una variante nueva de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Afectaba a edades bastante más jóvenes (30 años frente a los 60 de media del Creutzfeldt-Jakob) con una evolución un poco más larga, en torno a un año. En 1996 R.G. Will y J.W. Ironside describieron 10 casos más; un año más tarde demostraron que la nueva variante estaba causada por la EEB.

Bibliografía

—Alper, T., Haig, D. and Clarke, M. (1966) The Exceptionally Small Size of the Scrapie Agent, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 22, 278-84.

—Alper T , Cramp WA , Haig DA, Clarke MC (1967) Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid? *Nature* 214 : 764-766

—Britton, T.C., Al-Sarraj, S., Campbell, T.A. and Collinge, J. (1995) Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease in a 16-year-old in the UK, *The Lancet*, 346, 1155-6.

—Bateman D, Hilton D, Love S, Zeidelr M, Beck J, Collinge J. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease in a 18-year-old in the UK. *The Lancet* 1995; 346: 1155-6.

—Bruce, M., Will, R., Ironside, J., McConnell, I., Drummond, D., Suttie, A., McCardle, L., Chree, A., Hope, J., Birkett, C., Cousens, S., Fraser, H. and Costock, C. (1997) Transmissions to Mice Indicate that ‘New Variant’ CJD is Caused by the BSE Agent, *Nature*, 389, 498-501.

—Cuillé, J. and Chelle, P. (1936) La Maladie dite tremblante du mouton, est-elle inoculable? *Comptes Rendus De L’Académie Des Sciences*, 203, 1552-4)

—Enfermedades causadas por priones. Bor-Net. Revista de divulgación sobre ciencias. http://www.bornet.es/notic/Medicina_y_Salud/160201190523.shtml (Consultado en enero de 2005).

—Gajdusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea . The endemic occurrence of “ku ru” in the native population. *N Engl J Med* 1957; 257: 974-978.

—Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Alpers M. Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966; 209: 794-796.

—Gajdusek D.C. Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. *Science*. 1977;197:943-60.

—Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC, Asher DM, Alpers MP, Beck E, Daniel PM et al. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* 1968; 161: 388-389.

—Hadlow WJ. Scrapie and Kuru. *Lancet* 1959; 2: 289-290.

—Kirschbaum W. Zwei eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems nach Art der spas-

tischen Pseudosklerose (Jakob). Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie 1924; 92: 175-220.

—Kirschbaum WR. Jakob-Creutzfeldt disease (spastic pseudosclerosis, A.. Jakob; Heidenhain syndrome; subacute spongiform encephalopathy). Nueva York: Elsevier, 1968.

—Klatzo, I. Letter to Gajdusek, Setember 13, 1957. In: Farquhar, J.; Gajdusek, D. (eds) Kuru: Early Letters and Field Notes in the Collection of D. Carleton Gajdusek. New York: Raven Press, 1981: 155.

—Klatzo, I.; Gajdusek, D.; Zigas, V. Oathology of kuru. Lab Invest. 1959; 8:799-847.

—Koehler, P.J.; Bruyn, G.W. ; Pearce, J.M.S. (ed). Neurological Eponyms . New York , Oxford University Press, 2000. -Laux, I. In memoriam Hans-Gerhard Creutzfeldt. Med Klin, 1965; 60: 553-554.

—Lugaresi E, Medori R, Montagna P, Baruzzi A, Cortelli P, Lugaresi A et al. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. New Engl J Med 1986; 315: 997-1003.

—Masters CL, Gajdusek DC , Gibbs CJ. Creutzfeldt-Jakob disease virus isolations from the Gerstmann-Sträussler syndrome. With an analysis of the various forms of amyloid plaque deposition in the virus-induced spongiform encephalopathies. Brain 1981; 104: 559-588.

—Masters CL, Gajdusek DC. The spectrum of Creutzfeldt-Jakob disease and the virus-induced subacute spongiform encephalopathies. Recent Advances in Neuropathology 1982; 2: 139-163.

—Merz, P., Somerville , R., Wisniewski, H., Iqbal, K (1981) Abnormal Fibrils from Scrapie-Infected Brain, Acta Neuropathologica, 54, 63-74.

—Narang, H.K. (1990) Detection of Single-

Stranded DNA in Scrapie-Infected Brain by Electron Microscopy, *Journal of Molecular Biology*, 216, 469-73.

—Narang, H.K. (1998) Evidence that Single-Stranded DNA Wrapped Around the Tubulofilamentous Particles Termed “Nemaviruses” is the Genome of the Scrapie Agent, *Research in Virology*, 149, 375-82.

—Pearce, J.M.S. Jacob-Creutzfeldt Disease. *European Neurology*, 2004; 52:129-131.

—Prusiner, S. (1982) Novel Infectious Agents Cause Scrapie, *Science*, 216, 136-44.

—Polo, J.M. Historia y clasificación de las enfermedades crónicas humanas. Primer Congreso virtual Iberoamericano de Neurología. <http://svneurologia.org/congreso/priones-3.html> (Consultado en enero de 2005).

—Wilesmith, J., Wells, G., Cranwell, M. and Ryan, J. (1988) Bovine Spongiform Encephalopathy: Epidemiological Studies, *Veterinary Record*, 123, 638-44.

—Will, R.G., Ironside, J. W., Zeidler, M., Cousens, S.N., Estibeiro, K., Alperovitch, A., Poser, S., Pocchiari, M., Hofman, A. and Smith, P.G. (1996) A New Variant of Creutzfeldt-Jakob Disease in the UK, *The Lancet*, 347, 921-5.

—Zigas V. (1970). *Laughing death. The untold story of kuru*. Clifton: Humana Press.