

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y otras encefalopatías espongiiformes transmisibles humanas

Las encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET), también llamadas prionopatías, son un grupo de enfermedades neurodegenerativas letales que afectan al ser humano y a los animales, y que pueden ser transmitidas, en su mayoría, a animales de laboratorio.

Las EET en el ser humano se pueden manifestar como un trastorno esporádico, hereditario o adquirido a través de material exógeno que contenga priones, y han recibido el nombre de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), enfermedad de Gerstman-Straüssler-Scheinken (GSS), insomnio familiar letal (IFL) y kuru.

Neuropatológicamente se caracterizan por la presencia de degeneración espongiiforme, astrocitosis y pérdida neuronal, en ausencia de infiltrados inflamatorios.

En este artículo se revisan las principales características de las EET que afectan a humanos y a animales.

R. Sánchez-Valle^{a,d}, J. Yagüe^{b,d}, T. Ribalta^{c,d}, F. Graus^{a,d}, E. Tolosa^{a,d} y A. Saiz^{a,d}

^aServicio de Neurología. ICMSN. ^bServicio de Inmunología. ^cServicio de Anatomía Patológica.

^dUnidad de Bidiagnóstico de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona. Barcelona.

Las principales encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET) se enumeran en la tabla 1, tanto las que afectan a humanos como las que lo hacen a diversos tipos de animales¹⁻⁴.

Biología de las encefalopatías espongiiformes transmisibles

El *scrapie* de ovejas y cabras, prototipo de enfermedad priónica, se describió por primera vez en 1732, y es la primera EET conocida. En 1936, por inoculación experimental, se demuestra la transmisibilidad del *scrapie* de oveja a oveja⁵, y posteriormente, en los años sesenta, la del kuru y ECJ a primates⁶.

Naturaleza del prión

Fue Prusiner en 1982 quien introdujo el término “prión” (*proteinaceous infective particle*) para designar a una isoforma anómala, PrP^{sc} o PrP^{res}, de una proteína celular normal, la proteína priónica (PrP^c), con capaci-

TABLA 1
Encefalopatías espongiiformes transmisibles (enfermedades por priones)

<p>Encefalopatías espongiiformes transmisibles de los animales</p> <p><i>Scrapie</i> (ovejas y cabras)</p> <p>Encefalopatía transmisible de visones</p> <p>Enfermedad caquetizante de alces y ciervos</p> <p>Encefalopatía espongiiforme transmisible de rumiantes salvajes cautivos</p> <p>Encefalopatía espongiiforme felina</p> <p>Encefalopatía espongiiforme bovina</p>
<p>Encefalopatías espongiiformes transmisibles humanas</p> <p>Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica</p> <p>Nueva variedad de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob</p> <p>Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica</p> <p>Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar</p> <p>Enfermedad de Gerstmann-Straüssler-Scheinker</p> <p>Insomnio familiar letal</p> <p>Kuru</p>

dad autopropagativa e infectiva y que era resistente a proteasas, insoluble en detergentes y con capacidad de recuperar su antigenicidad tras la desnaturalización^{3,4}.

La proteína priónica (PrP^c) se codifica en el ser humano por un gen situado en el brazo corto del cromosoma 20, y tiene un peso molecular de 33-35 kD. Se sabe que la PrP^c se encuentra asociada a la membrana plasmática a través de un residuo de fosfatidilinositol glucosilado, pero se desconoce su función exacta.

La proteína priónica normal y la patológica comparten la misma estructura primaria, esto es, la secuencia de aminoácidos y la diferencia entre ambas isoformas es su conformación. La PrP^c se pliega en hélices- α principalmente, y posee escasas láminas- β . La conversión de PrP^c a PrP^{sc} implica el desplegamiento de hélices- α y su repliegamiento en láminas- β (fig. 1). Este cambio conformacional es lo que le confiere a la proteína priónica capacidad autorreplicativa, además de resistencia a diversos agentes fisicoquímicos. Según el patrón de glucosilación y el fragmento resistente a proteasas se definen las distintas cepas de PrP^{sc}; hasta el momento se han caracterizado 5 tipos de PrP^{sc}.

Patogenia

La transmisión de la enfermedad se ha demostrado por vía oral, por inyección intramuscular o intraperitoneal, por instrumental quirúrgico, por implantes corneales o de duramadre contaminados y por inoculación directa intracerebral, siendo esta última la más efectiva (se valora la infectividad como tiempo de incubación). La transmisión por sangre y derivados, aunque obtenida en condiciones de laboratorio, nunca ha podido ser demostrada en estudios epidemiológicos.

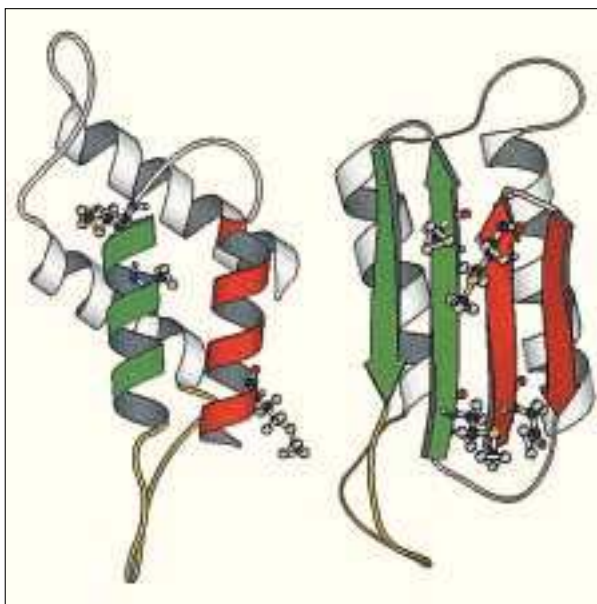


Fig. 1. Proteína priónica normal y patológica.

En ganado expuesto, en el caso del *scrapie*, la infectividad es detectada por primera vez en las placas de Peyer del ileon distal a los 6 meses de la exposición, sugiriendo una transmisión vía oral. La infectividad es detectada en el cerebro a los 2 años, y ésta va progresando lentamente con presentación de cambios espongiformes y manifestaciones clínicas durante el siguiente año⁶.

Para la mayoría de agentes causantes de EET, cuando son transmitidos por primera vez a otra especie, se alarga el tiempo de incubación (lo que se conoce como “barrera de especie”), tiempo que puede ser mayor que el tiempo de vida esperable para dicha especie. Con pases repetidos en la nueva especie, el tiempo de incubación decrece hasta acercarse al característico de la cepa causante y de la especie animal primaria⁷.

En la transmisión de las EET se ha demostrado la existencia de una susceptibilidad innata del individuo, más importante ésta que el grado de exposición. Este factor de susceptibilidad se asocia a la presencia de determinados genotipos del gen de la proteína priónica (PNRP).

Para explicar el proceso de muerte neuronal que acontece en las prionopatías se han establecido dos hipótesis, no necesariamente excluyentes. Se sabe que la isoforma proteasa-resistente, PrP^{sc}, se acumula en tejido neural, tanto intracelularmente, en estructuras que son partes iniciales de vías endocíticas, como extracelularmente en general en forma de placas y amiloide. La primera hipótesis establece que esta acumulación interfiere con la función neuronal normal y causa su vacuolización y muerte⁷. La segunda hipótesis sugiere que es la ausencia del funcionalismo normal de la proteína priónica, PrP^c, la que produce la muerte neuronal.

Encefalopatías espongiformes transmisibles en animales

En los animales se conocen 6 EET: el *scrapie*, que afecta a ovejas y cabras; la encefalopatía transmisible de visones (ETV); la enfermedad caquetizante de alces y ciervos (ECC); la EET de rumiantes salvajes cautivos; la encefalopatía espongiforme felina, y la encefalopatía espongiforme bovina (EEB)¹.

El *scrapie*, prototipo de enfermedad priónica, se trata de una enfermedad de distribución mundial, endémica en algunas regiones y es la primera prionopatía conocida, descrita en 1732. No existe evidencia de transmisión al ser humano del *scrapie*.

La epidemia de EEB, también denominada “enfermedad de las vacas locas”, se detectó en el año 1986 en el Reino Unido⁸. El origen de la epidemia no está claro. Inicialmente se consideró que la enfermedad se había producido por la transmisión del *scrapie* ovino a la

vaca a través de harinas animales; sin embargo, los estudios experimentales no han sido capaces de confirmar dicha hipótesis y no se descarta que el origen de la epidemia se encuentre en la entrada en la cadena alimentaria de casos de EEB esporádico, cuya existencia, por otro lado, tampoco ha podido ser demostrada. Sí está confirmado que el vector de transmisión fue la alimentación con harinas animales, coincidiendo, además la epidemia, con la modificación de la tecnología para obtener estos productos. La disminución de la temperatura y la supresión de los disolventes orgánicos para abaratar costes incrementó la probabilidad de persistencia de la infectividad^{9,10}. Se cree que los primeros animales afectados fueron infectados durante el invierno de 1981 a 1982. Durante los siguientes años, el número de vacas afectadas fue aumentando de forma progresiva, de 16 casos en 1986 se pasó a 7.000 en 1989 y a 36.000 en 1992. Desde esta fecha, 5 años (es el tiempo considerado de incubación de la enfermedad) después de entrar en vigor en 1988 en el Reino Unido las normas que prohibían las prácticas previas de alimentación de rumiantes, el número de casos comenzó a disminuir, declinando desde entonces en una proporción del 40% al año. Posteriormente se han registrado casos de EEB en otros Estados europeos: Francia, Irlanda, Portugal, Suiza, Alemania, Países Bajos, España (en noviembre de 2000 se notifica el primer caso), Italia y Suecia.

En el Reino Unido se han descrito, asimismo, casos de encefalopatías espongiformes en gatos, así como de rumiantes exóticos que viven en cautividad, felinos salvajes y en mono *rhesus* alimentados con piensos animales¹¹.

La infectividad en el ganado se ve limitada al tejido neural y linforreticular. No existe evidencia de infectividad en músculo o leche¹¹. Tampoco se ha demostrado la existencia de una transmisión horizontal en ninguno de los más de 180.000 casos confirmados en más de 34.000 rebaños.

Encefalopatías espongiformes transmisibles en humanos

Las EET en el ser humano se pueden manifestar como un trastorno esporádico, hereditario o transmitido por medio de material exógeno que contenga priones. Han recibido el nombre de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), nueva variante de ECJ (nvECJ), enfermedad de Gerstman-Straüssler-Scheinken (GSS), insomnio familiar letal (IFL) y kuru. La forma clínico-patológica más frecuente de EET es la ECJ, siendo la presentación esporádica o idiopática en un 85% de los casos, hereditaria en el 10-15%¹⁻³, y iatrogénica en un porcentaje muy bajo¹⁻³.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica

La ECJ se describió por primera vez en los años veinte¹. Se trata de una enfermedad de distribución universal, cuya incidencia anual se sitúa en 1-1,5 casos por millón de habitantes/año. No existe evidencia de cambios de incidencia en los últimos años y se ha descartado la existencia de una relación causal entre la epidemia de EEB y la ECJ esporádica¹². Ninguno de los diferentes estudios de casos y controles ha identificado factores de riesgo para presentar la enfermedad¹³.

Características clínicas

La enfermedad afecta por igual a varones y a mujeres. El intervalo de edad de inicio de la enfermedad se sitúa en 16-82 años, con un pico máximo a los 55-75, y una edad media de diagnóstico de 61,5 años. Aproximadamente un tercio de los pacientes presenta unos síntomas inespecíficos, que pueden considerarse prodrómicos, consistentes en astenia, anorexia, pérdida de peso y trastorno del sueño. En un tercio de los pacientes la enfermedad se manifiesta exclusivamente en forma de deterioro cognitivo, con pérdida de memoria, confusión o cambio del carácter; en otro tercio las manifestaciones fundamentalmente son en forma de ataxia cerebelosa o bien trastornos oculomotores o visuales; el tercio restante presenta una mezcla de estos síntomas (tabla 2)^{14,15}.

TABLA 2
Características clínicas de 232 casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica transmitida experimentalmente

SÍNTOMAS/SIGNOS	PORCENTAJE DE PACIENTES CON SÍNTOMAS Y SIGNOS		
	AL INICIO	PRIMER EXAMEN	DURANTE EL CURSO
Deterioro mental	69	85	100
Pérdida de memoria	48	66	100
Trastorno del comportamiento	29	40	57
Funciones corticales	16	36	73
Trastorno cerebeloso	33	56	71
Visual/oculomotor	19	32	42
Vértigo/inestabilidad	13	15	19
Cefalea	11	11	18
Sensitivo	6	7	11
Movimientos involuntarios	4	18	91
Mioclónias	1	9	78
Otros (incluye temblor)	3	12	36
Piramidal	2	15	62
Extrapiramidal	0,5	9	56
Enfermedad de neurona motora	0,5	9	56
Crisis comiciales	0	2	19
Seudobulbar	0,5	1	7
Complejos periódicos (EEG)	0	0	60

Tomada de Brown et al¹⁵.

En la mayoría de pacientes la forma de presentación de la enfermedad es subaguda, de semanas a meses, y sólo en un 20% de los casos el inicio es agudo. En los pacientes con el típico inicio subagudo, los fallos de memoria se hacen progresivos, con incapacidad para recordar eventos o nombres recientes, o presenta un síndrome confusional global. Los déficits en las funciones corticales se manifiestan en forma de incapacidad para encontrar la palabra adecuada, ejecutar cálculos aritméticos sencillos o escribir correctamente. Los síntomas más comunes de afección cerebelosa son ataxia de la marcha, vértigo y nistagmo, mientras que la ataxia de extremidades es menos frecuente. Los síntomas visuales consisten en diplopía, visión borrosa o distorsionada, alucinaciones o hemianopsia. La cefalea, las parestesias, los movimientos involuntarios y la presencia de signos de motoneurona inferior al inicio son infrecuentes. La clínica progresa y con frecuencia el fallecimiento se produce en un estado de mutismo acinético. La mayoría de los pacientes (90%) suele fallecer dentro del año del diagnóstico por una infección respiratoria o sistémica (la mitad de ellos en 5 meses), un 5% en el transcurso del segundo año y en el 5% restante la duración de la enfermedad es superior con casos que exceden los 10 años^{14,15}. En estos pacientes con curso prolongado, el cuadro clínico de trastorno mental lentamente progresivo se sigue de un estadio terminal rápidamente progresivo de deterioro mental y físico típico de la forma subaguda de la enfermedad¹⁶.

Pruebas complementarias

Los hallazgos de laboratorio en sangre son normales. El líquido cefalorraquídeo (LCR) es acelular y con un contenido normal o ligeramente aumentado de proteínas (raramente superior a 100 mg/dl). En 1986, Hsich et al¹⁷ desarrollaron una técnica de inmunoblot para la detección de una proteína, la proteína 14-3-3 en LCR, que mostró ser altamente sensible y específica para el diagnóstico de la ECJ (fig. 2). La presencia de proteína 14-3-3 en LCR es un indicador inespecífico de destrucción grave neuronal aguda o subaguda, y los falsos positivos corresponden a pacientes con otros procesos de destrucción neuronal masiva (encefalitis herpética, ictus agudos, etc) o bien, dado que está también presente en hematíes, por contaminación hemática del LCR. Un estudio prospectivo multinacional de Zerr et al¹⁸ ha confirmado el alto valor diagnóstico de la prueba con una sensibilidad y especificidad del 91% para el diagnóstico de ECJ esporádica en un contexto clínico compatible. Sin embargo, esta prueba, por lo dicho, no es válida como test de cribado ante cualquier paciente con demencia o ataxia. En nuestro medio, Saiz et al^{19,20} también han demostrado la utilidad diagnóstica de la detección de la proteína 14-3-3 para el diagnóstico de la ECJ.

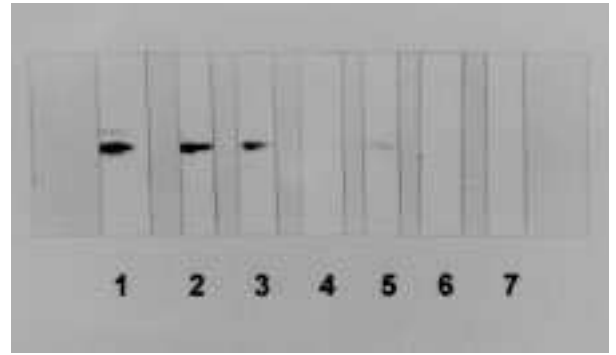


Fig. 2. Inmunoblot del líquido cefalorraquídeo (LCR) de los pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) (tiras 2, 3 y 5) y de los pacientes con otras enfermedades neurológicas (tiras 4 y 6) que han sido inmunorreaccionados con un anticuerpo policlonal contra la proteína 14-3-3, demostrando una banda de movilidad electroforética idéntica a la encontrada en el control positivo que corresponde a un homogeneizado de cerebro de rata (tira 1). La tira 7 corresponde al LCR de un control negativo.

El electroencefalograma (EEG) es otro instrumento útil para el diagnóstico. En las fases iniciales de la enfermedad el EEG puede ser normal o mostrar un entretimiento inespecífico, pero su normalidad mantenida va en contra del diagnóstico de ECJ. En el curso de la enfermedad, las alteraciones se hacen más evidentes y se presentan los característicos complejos periódicos, bifásicos o trifásicos, sincronos y superpuestos al ritmo de base que está entretido^{21,22}. Utilizando los criterios de Steinhoff²¹ su sensibilidad y especificidad son del 67% y 86%, respectivamente, para el diagnóstico de ECJ esporádica, y alcanza una sensibilidad del 90%²² con la realización de registros repetidos. Los complejos periódicos pueden detectarse, sin embargo, en otras encefalopatías, epilepsia, sobredosis por barbitúricos, intoxicación por litio, etc. En la enfermedad avanzada la TAC craneal puede mostrar atrofia generalizada. En la RNM craneal, se puede observar hiperintensidad en T2 e intensidad protónica en ganglios basales en un 67% de los pacientes²³.

Neuropatología

El examen macroscópico del encéfalo puede ser normal o mostrar atrofia global. Los hallazgos histológicos característicos en la ECJ son la espongiosis, la pérdida neuronal, la astrocitosis y la formación de placas de amiloide (10% de casos esporádicos) (fig. 3)⁴. El cambio espongiforme consiste en una fina vacuolización del neuropilo de la sustancia gris. Se puede dar la confluencia de varias vacuolas constituyendo cavidades quísticas amplias. Mediante inmunohistoquímica, utilizando anticuerpos anti-PrP^{sc}, se pueden poner de manifiesto los depósitos de PrP^{sc} (fig. 4).

Diagnóstico

El diagnóstico definitivo de la ECJ requiere el examen histológico de muestras de biopsia o autopsia que pon-

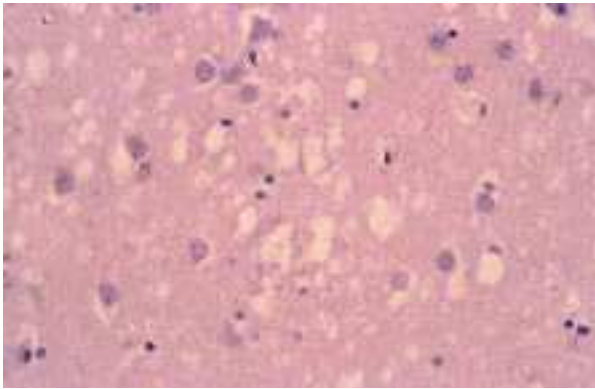


Fig. 3. Sección de encéfalo de un paciente con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, en la que se observa pérdida neuronal, microspongiosis confluyente y astrocitosis. Tinción hematoxilina-eosina.

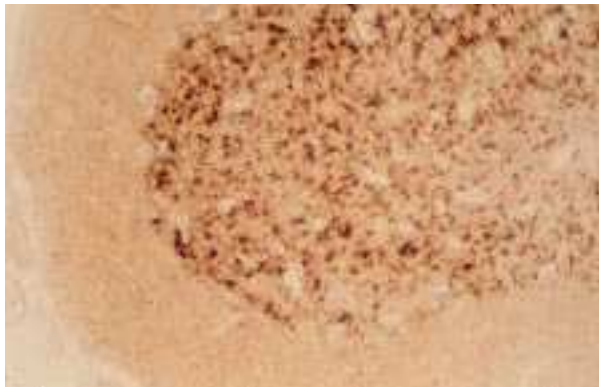


Fig. 4. Inmunohistoquímica de PrP. Se puede observar depósitos de PrP en una muestra de una paciente con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob clásica esporádica.

gan de manifiesto los hallazgos neuropatológicos característicos o la presencia de la PrP^{sc} mediante inmunohistoquímica²⁴. Para el diagnóstico en vida, la OMS ha establecido unos criterios en febrero de 1998²⁵, adaptados a partir de los originalmente propuestos por Masters et al²⁶. Así los pacientes son diagnosticados de ECJ “probable” cuando presentan una demencia rápidamente progresiva de menos de 2 años de evolución, dos de los siguientes cuatro hallazgos: mioclonías, síntomas visuales y/o cerebelosos, signos piramidales y/o extrapiramidales, y mutismo acinético y presenten complejos periódicos en el EEG o positividad del test de proteína 14-3-3 en LCR. Aquellos pacientes que cumplen con todos los criterios, excepto por la presencia del EEG característico o positividad de 14-3-3, son clasificados como ECJ “posible” (tabla 3).

Polimorfismo del gen de la proteína priónica (PRNP)

El único factor identificado como indicador de susceptibilidad para ECJ esporádica es el genotipo de PRNP

respecto al polimorfismo poblacional que este gen presenta en el codón 129. Así, un 85% de pacientes con ECJ esporádica son homocigotos para el codón 129, de los que de forma mayoritaria un 70-75% son metionina/metionina (M/M), y un 15% son heterocigotos (metionina/valina). Sin embargo, en la población general caucasiana, el genotipo M/M sólo está presente en el 37% de los sujetos. En las formas iatrogénicas de ECJ asociadas a la hormona de crecimiento, un 50% son V/V frente a sólo un 12% en la población general. Parece ser, por tanto, que el ser heterocigoto para el codón 129 confiere una protección parcial para presentar la enfermedad³.

El polimorfismo del codón 129 condiciona, además, el fenotipo clínico-patológico de ECJ, habiéndose descrito así en función del polimorfismo y del tipo de PrP^{sc} 6 grupos de ECJ²⁷. El fenotipo de ECJ clásico o variante mioclónica y la variante de Heidenhain se correlacionan con la presencia de homocigosis en el codón 129 y el patrón “tipo 1” de PrP^{sc}.

Riesgos de infección

En la atención de estos pacientes se deben seguir las precauciones universales y no es necesario el aisla-

TABLA 3

Criterios diagnósticos de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) esporádica

Definida

Diagnosticada por técnicas neuropatológicas usuales, y/o inmunohistoquímica y/o inmunoblot que confirma la presencia de proteína priónica proteasa-resistente y/o presencia de fibrillas asociadas al *scrapie*

Probable

Demencia progresiva y al menos dos de las cuatro características clínicas siguientes:

- Mioclonías
- Signos visuales o cerebelosos
- Signos piramidales/extrapiramidales
- Mutismo acinético

y

EEG típico durante la enfermedad y/o inmunoblot de la proteína 14-3-3 en el LCR positivo, y una duración clínica hasta el fallecimiento < de 2 años

Los análisis de rutina descartan un diagnóstico alternativo

Posible

Demencia progresiva y al menos dos de las cuatro características clínicas siguientes:

- Mioclonías
- Signos visuales o cerebelosos
- Signos piramidales/extrapiramidales
- Mutismo acinético

y

No EEG o EEG atípico y duración menor de 2 años

Tomada de WHO/EMC/ZDI/98.9²⁵.

miento. No hay justificación para rechazar una autopsia o biopsia. En el manejo de tejidos deberán utilizarse guantes, delantales desechables, gafas y máscaras. Los instrumentos deberán de ser desechables o bien descontaminados mediante la exposición en hidróxido sódico 1 N (40 g/l) o hipoclorito sódico sin diluir durante una hora, y posteriormente en autoclave a 134 °C durante una hora. Para la inactivación del prión en tejidos, se introducen éstos en ácido fórmico concentrado durante una hora, y posteriormente se mantienen en formol durante 48 horas²⁸.

Nueva variedad de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

En abril de 1996²⁹ se publicaron los primeros 10 casos en el Reino Unido de una encefalopatía espongiforme humana con unas características clínicas y patológicas diferentes de las EET humanas previamente conocidas y a la que se denominó nvECJ. Desde entonces y hasta enero de 2001 se han detectado 89 casos de nvECJ en el Reino Unido, uno en Irlanda y 3 en Francia.

La asociación temporal y geográfica con la EEB hicieron sospechar que la causa de la nueva variedad podía ser la infección por el agente de EEB. La exposición de la población humana al agente de la EEB probablemente fue máxima a finales de la década de los ochenta, antes de la aparición en 1988 de la prohibición del uso de despojos bovinos en la alimentación animal. Este dato es consistente con un período de incubación de 5-10 años. Esta sospecha epidemiológica fue posteriormente confirmada por la demostración de que macacos inoculados con EEB desarrollaban unas características patológicas similares a las de la nvECJ; por la presencia del tipo 4 de PrP^{sc} en los casos de nvECJ, lo que la hace diferente de otras formas de ECJ, y que es similar a la encontrada en la EEB, y finalmente por la transmisión de la EEB a otras especies. Así, los agentes de la EEB, de la nvECJ y de la encefalopatía espongiforme de rumiantes exóticos y gatos muestran similares períodos de incubación y una distribución de las lesiones que difiere de la forma esporádica de ECJ. Aunque existen algunas variaciones entre casos, el fenotipo clínico de la nvECJ es relativamente uniforme y consistente con una única cepa de agente infeccioso. La vía de entrada es digestiva, por consumo de productos cárnicos contaminados con EEB. El prión penetraría en el organismo por las placas de Peyer intestinales y desde ahí se distribuiría por el sistema linforreticular, para posteriormente infectar el tejido neural. No se ha podido demostrar ninguna otra vía de infección diferente a la digestiva.

Las características clínicas más prominentes de esta nueva variedad son: edad joven de presentación (mediana de 29 años), duración de la enfermedad de 9-35

meses y síntomas psiquiátricos, con frecuencia depresión, y síntomas sensitivos en forma de parestesias dolorosas como manifestaciones iniciales³⁰. La ataxia cerebelosa se encontraba presente en todos los casos y al final de la enfermedad la mayoría presentaba mutismo acinético. Entre las pruebas complementarias, el EEG es anormal, pero no presenta la característica actividad periódica de la ECJ clásica; el test de proteína 14-3-3 es positivo en un 50% de los casos y la RM craneal presenta hiperintensidad en T2 en el tálamo posterior en un 70% de los casos³². El hallazgo neuropatológico más relevante, que define en la actualidad la nvECJ y la diferencia definitivamente de la forma clásica, es la presencia de placas de PrP^{sc} con una morfología característica (placas floridas) ampliamente distribuidas por cerebro y cerebelo, y en menor número en ganglios basales, tálamo e hipotálamo. Ninguno de los pacientes con la nvECJ estudiados presenta mutaciones en el gen *PRNP* y todos ellos son homocigotos para metionina en el polimorfismo del codón 129.

El diagnóstico de la nvECJ se puede realizar en vida, incluso en el período presintomático, por estudio mediante inmunohistoquímica e inmunoblot de biopsia de amígdala palatina³¹ y no existen falsos positivos en otras enfermedades neurológicas. La afectación linforreticular (amígdala, nódulos linfáticos y bazo) encontrada en los casos de nvECJ, y no en otras formas de ECJ, parece ser clave en la patogenia priónica de esta nueva forma de ECJ.

Para el diagnóstico no histológico se han propuesto unos criterios³² basados en datos clínicos y pruebas complementarias con una sensibilidad del 64-77% y una especificidad del 100% para la categoría de probable (tabla 4).

TABLA 4
Criterios diagnósticos de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (nvECJ)

- | | |
|-----------|--|
| I. | A. Trastorno neuropsiquiátrico progresivo |
| | B. Duración de la enfermedad > 6 meses |
| | C. Exclusión de otros diagnósticos alternativos |
| II. | D. No historia de exposición potencialmente iatrogénica |
| | A. Síntomas psiquiátricos precoces |
| | B. Parestesias dolorosas persistentes |
| III. | C. Ataxia |
| | D. Mioclonías o corea o distonía |
| | E. Demencia |
| Definido: | A. El EEG no muestra complejos periódicos (o no realizado) |
| | B. Hiperseñal pulvinar bilateral en RM |
| | Definido: IA y confirmación neuropatológica |
| Probable: | I y 4/5 de II y IIIA y IIIB |
| | Possible: I y 4/5 de II y IIIA |

Tomada de Will et al³².

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica

Hasta julio de 2000 se han notificado 267 casos de ECJ iatrogénica³³ (tabla 5). Los casos iatrogénicos de ECJ han tenido lugar a través de diferentes fuentes y vías de adquisición: trasplante de córnea³⁴, instrumentos neuroquirúrgicos²⁶, electrodos implantados intracerebralmente, implantes de duramadre obtenidos de cadáveres^{1,16} y más de 100 casos distribuidos por todo el mundo relacionados con la administración de hormona del crecimiento y hormona gonadotrófica obtenida a partir de hipófisis de cadáveres humanos³³. Esta última se presentó en Francia, donde el 4,4% de receptores manifestó la enfermedad, con una media de incubación de 12 años. No existe ninguna evidencia de que las transfusiones sanguíneas sean un factor de riesgo³⁵; sin embargo, casos anecdóticos que habían recibido sangre han llevado a que se adopten precauciones al manejar productos sanguíneos de pacientes con ECJ, y que no se acepten donantes que hayan recibido hormona de crecimiento.

Encefalopatías espongiformes transmisibles genéticas

Un 10-15% de las personas con ECJ tiene una historia familiar compatible con una herencia autosómica dominante. En la mayoría de estos miembros se han detectado alguna de las 24 mutaciones causales descritas en la secuencia del gen de la proteína priónica (*PRNP*), situado en el brazo corto del cromosoma 20^{3,6}. En nuestro medio la mutación más prevalente es una mutación en el codón 200 (un cambio de glutamato por lisina: E200K), con un fenotipo prácticamente indistinguible del de la ECJ esporádica.

El insomnio familiar letal (IFL) es un trastorno hereditario autosómico dominante asociado a una mutación del codón 178 con metionina en el codón 129 del alelo mutado³⁶. El marcador patológico del IFL es la degeneración selectiva del tálamo y de los núcleos olivares inferiores. El primer paciente descrito presentaba un cuadro progresivo de insomnio intratable (de ahí su

nombre), acompañado de disautonomía (hiperhidrosis, hipertermia, taquicardia e hipertensión), y en el curso de la enfermedad desarrolló alteraciones motoras, mioclonías, ataxia y demencia. Con posterioridad se ha descrito una gran variabilidad fenotípica en casos de IFL y la existencia de un solapamiento con ECJ^{3,37}. Asimismo, se han comunicado casos de IFL sin la mutación característica, de origen esporádico.

En 1936, Gerstmann, Strüssler y Scheinker describieron un trastorno familiar, también de herencia autosómica dominante, caracterizado por ataxia cerebelosa progresiva acompañado de síntomas pseudobulbares, disartria y paraparesia espástica³⁸. La demencia se manifestó tardíamente. El hallazgo neuropatológico más característico era la acumulación de placas de amiloide en cerebro y cerebelo. El curso suele ser prolongado, 5-11 años, aunque la edad media de fallecimiento es sólo de 48 años⁴. Un cambio de prolina por leucina en el codón 102 del *PRNP* es la mutación más frecuentemente asociada a GSS.

Debido a este solapamiento clínico existente entre distintas EET y la ausencia en algunos casos de historia familiar, la OMS recomienda la realización de estudio genético de *PRNP* a todo caso de EET, aun en ausencia de antecedentes familiares, o ante un cuadro neurodegenerativo no filiado por la posibilidad de que se trate de un caso genético de EET²⁵.

Kuru

El kuru se describió en 1957³⁹. Su nombre significa "temblor" en la lengua original del grupo tribal Fore de Papúa-Nueva Guinea. El cuadro clínico se iniciaba con inestabilidad postural y temblor, que progresaban hasta que el paciente era incapaz de caminar sin ayuda. En las fases finales de la enfermedad se presentaba un trastorno cognitivo y el paciente moría en el plazo de un año. El hallazgo neuropatológico más característico era la presencia de placas de amiloide, "placas kuru", fundamentalmente en el cerebelo. En el pico de la epidemia la incidencia se situó en un 1% de la población. Se

TABLA 5
ECJ iatrogénica: resumen de casos hasta julio de 2000

MODO DE INFECCIÓN	N.º DE PACIENTES	VÍA DE ENTRADA	TIEMPO DE INCUBACIÓN	PRESENTACIÓN CLÍNICA
Trasplante corneal	3	Nervio óptico	16, 18, 320 meses	Demencia/síndrome cerebeloso
EEG estereotáctico	2	Intracerebral	16, 20 meses	Demencia/síndrome cerebeloso
Neurocirugía	5	Intracerebral	17 meses (12-28)	Visual/demencia/síndrome cerebeloso
Implantes de duramadre	114	Superficie cerebral	6 años (1,5-18)	Síndrome cerebeloso (visual/demencia)
Hormona de crecimiento	139	¿Hematógena?	12 años (5-30)	Síndrome cerebeloso
Gonadotrofina	4	¿Hematógena?	13 años (12-16)	Síndrome cerebeloso

Tomada de Brown et al³³.

cree que la epidemia se inició y propagó por los ritos de canibalismo tras la muerte de un sujeto afectado de ECJ esporádica. Con la prohibición de este tipo de rituales en los años cincuenta, la enfermedad ha quedado virtualmente erradicada⁴⁰.

Agradecimiento

Nuestro agradecimiento a la Dra. M. Jesús Rey (Banco de Tejidos Neurológicos) por proporcionar el material iconográfico sobre neuropatología y a Mercè Bonastre por su inestimable ayuda técnica.

Bibliografía

- Johnson RT, Gibbs CJ. Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1994-2004.
- Haywood AM. Transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1997; 337: 1821-1828.
- Prusiner SB, Hsiao KH. Human prion diseases. *Ann Neurol* 1994; 35: 385-395.
- Bell JE, Ironside JW. Neuropathology of spongiform encephalopathies in humans. *Br Med Bull* 1993; 49: 738-777.
- Cuillé J, Chelle PL. La maladie dite "tremblante du mouton" est-elle inoculable? *C R Acad Sci (Paris)* 1936; 203: 1552-1554.
- Hadlow WJ, Race RE, Kennedy RC, Eklund CM. Natural infection of sheep with scrapie virus. En: Prusiner SB, Hadlow WJ, editores. *Slow transmissible diseases of the nervous system*. Vol. 2. Pathogenesis, immunology, virology, and molecular biology of the spongiform encephalopathies. Nueva York. Academic Press, 1979; 3-12.
- Prusiner SB. Prion diseases and the BSE crisis. *Science* 1997; 278: 245-251.
- Wells GAH, Scott AC, Johnson CT, Cuning RF, Hancock RD, Jeffrey M et al. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. *Vet Rec* 1987; 121: 419-420.
- Bruce ME, Chree A, McConnell Y, Foster J, Pearson G, Fraser H. Transmission of bovine spongiform encephalopathy and scrapie to mice: strain variation and the species barrier. *Philos Trans Soc Lond B Biol Sci* 1994; 343: 405-411.
- Kimberlin RH. Speculations on the origin of BSE and the epidemiology of CJD. En: Gibbs CJ Jr, editor. *Bovine spongiform encephalopathy*. Nueva York: Springer-Verlag, 1996; 155-175.
- Collee Jg, Bradley R. BSE: a decade on. *Lancet* 1997; 349: 636-640.
- Will RG, Alperovitch A, Poser S, Bocchiarri M, Hoffman A, Mitrova E et al. Descriptive epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in six European countries, 1993-1995. *Ann Neurol* 1998; 43: 763-767.
- Wientjens DPWM, Davanipour Z, Hofman A, Kondo K, Matthews WB, Will RG et al. Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: a reanalysis of case-control studies. *Neurology* 1996; 46: 1287-1291.
- Brown P, Cathala F, Castaigne P, Gajdusek DC. Creutzfeldt-Jakob disease: clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. *Ann Neurol* 1986; 20: 597-602.
- Brown P, Gibbs CJ Jr, Rodgers-Johnson P, Asher DM, Sulima MP, Bacote A et al. Human spongiform encephalopathy: the national institutes of health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 1994; 35: 513-529.
- Brown P, Rodgers-Johnson P, Cathala F, Gibbs CJ, Gajdusek DC. Creutzfeldt-Jakob disease of long duration: clinicopathological characteristics, transmissibility, and differential diagnosis. *Ann Neurol* 1984; 16: 295-304.
- Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ Jr, Lee KH, Harrington MG. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1996; 335: 924-930.
- Zerr I, Pocchiarri M, Collins S, Brandel JP, De Pedro Cuesta, Knight ASG et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000; 55: 811-815.
- Saiz A, Graus F. Diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob mediante el análisis del líquido cefalorraquídeo. *Neurología* 1997; 12: 32.
- Saiz A, Marín C, Tolosa E, Graus F. Utilidad diagnóstica de la determinación de la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Neurología* 1998; 13: 324-328.
- Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, Poser S, Grosche S, Zerr I et al. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 162-166.
- Chiofalo N, Fuentes A, Gálvez S. Serial EEG findings in 27 cases of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1980; 37: 143-145.
- Schroter A, Zerr I, Henkel K, Tschampa HJ, Finkenstaedt M, Poser S. Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2000; 57: 1751-1757.
- Kretzsmar HA, Ironside J, DeArmond S, Tateishi J. Diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1996; 35: 385-395.
- Global surveillance, diagnosis and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies: report of a WHO consultation. Ginebra: WHO/EMC/ZDI/98.9, 1998.
- Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CS, Bernoulli C, Asker DM. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol* 1979; 5: 177-188.
- Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O et al. The molecular and clinico-pathologic spectrum of phenotypes of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1998; 50: A336.
- Budka H, Aguzzi A, Brown P et al. Tissue handling in suspected Creutzfeldt-Jakob disease and other human spongiform encephalopathies. *Barin Pathol* 1995; 5: 319-322.
- Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 147: 921-925.
- Collinge J. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1999; 354: 317-323.
- Hill AF, Butterworth RJ, Joiner A, Jackson G, Rossnors MN, Thomas DS et al. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet* 1999; 353: 183-189.
- Will RG, Zeidler M, Stewart GE, MacLeod MA, Ironside SW, Cousens SN et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 575-582.
- Brown P, Preece M, Brandel J-P, Sato T, McShane L, Zerr I et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 2000; 55: 1075-1081.
- Duffy P, Wolf J, Collins G, DeVoe AG, Streeten B, Cowen D. Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 1974; 290: 692-693.
- Creange A, Gray F, Cesaro P, Degos P. Pooled plasma derivatives and Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1996; 347: 482.
- Medori R, Tritschler HJ, LeBlanc A, Villase F, Manetto V, Chen NY et al. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med* 1992; 326: 444-449.
- Zerr I, Giese A, Windl O, Kropp S, Schaeffer W, Riedemann C et al. Phenotypic variability in fatal familial insomnia (D178N-129M) genotype. *Neurology* 1998; 51: 1398-1405.
- Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr. 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.
- Gajdusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea: the endemic occurrence of "Kuru" in the native population. *N Engl J Med* 1957; 257: 974-978.
- Gajdusek DC. Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. *Science* 1977; 197: 943-960.