

Encefalopatías espongiiformes transmisibles

David René Rodríguez Díaz*
Becker Cilliani Aguirre**

Resumen

Las prionopatías o encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET) son un conjunto de neurodegeneraciones letales de mamíferos, cuyo denominador común es el metabolismo aberrante de una glicoproteína celular de membrana, denominada proteína priónica (PrP^c). Esta proteína en condiciones patológicas se transforma en un isómero conformacional. Este último, además de presentar propiedades bioquímicas divergentes, exhibe la propiedad novel de reconocer la forma normal y transformarla en

su homólogo en un proceso en el cual se postula la participación de factores aún no identificados. Las EET humanas incluyen la enfermedad de Creutzfeldt – Jacob clásica (ECJ) y su forma variante, el síndrome de Gerstmann – Sträussler – Scheinker, el insomnio familiar fatal, y kuru. Las EET animales incluyen al scrapie y a la encefalopatía espongiiforme bovina (EEB) principalmente. **Palabras Clave:** encefalopatías espongiiformes transmisibles, priones. ☉

Infectio 2005; 8(4): 301-309

Introducción

Las Encefalopatías Espongiiformes Transmisibles (EET) o Enfermedades Priónicas forman un grupo biológico único de desórdenes neurodegenerativos infecciosos fatales, los cuales son causados por una toxicidad funcional adquirida en una proteína normal de la célula huésped (la proteína priónica, PrP)(1,2). Las EET humanas incluyen a la Enfermedad de Creutzfeldt – Jakob (ECJ) clásica y la forma variante, Síndrome de Gerstmann – Sträussler – Scheinker, Insomnio Familiar Fatal, y Kuru. En los animales se han descrito varias EET, dentro de las cuales se encuentran la Encefalopatía Espongiiforme Bovina (EEB), más conocida como "Enfermedad de las Vacas Locas", y Scrapie en las ovejas (3, 4, 5).

La presente revisión pretende sintetizar los principales conocimientos actuales sobre las EET y, fundamentalmente, las que afectan al hombre.

Breve reseña histórica

La primera encefalopatía espongiiforme en ser reconocida fue el scrapie, tembladera, o rascadera de ovejas y cabras en Europa, Asia y Norteamérica (4,6). La transmisibilidad experimental de esta encefalopatía espongiiforme fue descrita por Cuillé y Chelle en 1936 (7). La ECJ vendría a constituir en 1920 el segundo eslabón en esta historia; debe su nombre a los neurólogos alemanes Hans Gerhard Creutzfeldt y Adolf Jakob quienes de forma independiente describieron varios pacientes con

Recibido para evaluación: 12/03/04 - Aceptado para publicación: 22/12/04

* Alumno del VII Año de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo - Perú.

** Médico Internista. Hospital Víctor Lazarte Echeagaray. Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Privada Antenor Orrego. Trujillo – Perú.

Correspondencia a: davidrodriguezdz@latinmail.com

una demencia peculiar, de evolución subaguda, asociada a síntomas neurológicos motores y algunos de ellos con patología de espongirosis (4, 8). En 1957 estas dos enfermedades se enlazaron con un exótico padecimiento, el Kuru, analizado por Gajdusek y Zigas en los indígenas Fore de Nueva Guinea. El Kuru presentaba un cuadro clínico consistente en: ataxia, temblor y muerte en el transcurso de un año aproximadamente; afectaba preferentemente a mujeres y niños, y presentaba una patología de encefalopatía espongiforme. Esta enfermedad se relacionó con ritos funerarios de canibalismo. En éstos, las mujeres y los niños solían comer el cerebro de los difuntos, y los hombres sus músculos. Años después mujeres y niños podían padecer la enfermedad (4, 9). En 1959, William Hadlow asoció el Kuru con el scrapie o temblor ovino (8). Klatzo, señaló el parecido de Kuru y ECJ (4). En 1966 Gajdusek y su equipo lograron la transmisión del Kuru al chimpancé, dos años más tarde, inóculos de cerebro de pacientes con ECJ fueron transmitidos también al chimpancé que desarrolló una encefalopatía espongiforme. Por este descubrimiento en 1976, Gajdusek recibió el premio Nobel (10). Es así que a comienzo de los 70 scrapie, Kuru y ECJ se consideraban como EET (4).

A pesar de todos los descubrimientos realizados quedaba un asunto por resolver y éste era la identidad del agente transmisible. El concepto de virus lento postulado por Sigurdsson en 1954 chocaba con la ausencia de inactivación por varios *tratamientos físicos como el calor y la radiación ultravioleta*, que normalmente inactivan virus. A esto se sumaba la ausencia de reacción inflamatoria cerebral en las EET, cuando los virus tradicionales la producen. Es entonces que por estas razones se acuñó el término de "agente infeccioso no convencional" para designar así al agente transmisible de las EET (4, 6). A comienzos de los años 80 Prusiner propuso que en el corazón del origen de estas enfermedades estaba una fracción proteica e introdujo el término "prion" para enfatizar su naturaleza tanto proteica como infecciosa (11). La aceptación de esta hipótesis por la comunidad científica supuso para su valedor, Stanley Prusiner, el premio Nobel de Medicina en 1997 (12). Finalmente, la aparición de la EEB en Gran Bretaña a inicios de los 80, causada, verosíblemente, por el canibalismo de harinas cárnicas de oveja (con el agente infeccioso del scrapie, y quizá con el de

las propias vacas, no inactivado), y el paso de esta epizootia al hombre en forma de nueva variante de ECJ (nvECJ) en la mitad de los 90, ha incrementado el interés científico y mediático por estas enfermedades (4, 13, 14).

Clasificación

Las principales EET se enumeran en la tabla 1, tanto las que afectan a humanos como las que lo hacen a diversos tipos de animales (3, 5, 6, 8).

Biología de las EET

• Naturaleza de los priones:

Fue Prusiner en 1982 quien introdujo el término «prion» (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 capacidad autopropagativa e infectiva y que era resistente a proteasas, insoluble en detergentes y con capacidad de recuperar su antigenicidad tras la desnaturalización (5, 6).

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 (1, 5, 15). La proteína priónica normal y la patológica comparten la misma estructura primaria, esto

TABLA 1

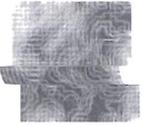
Encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET)

EET de los animales:

- Scrapie (ovejas y cabras)
- Encefalopatía transmisible de los visones
- Enfermedad caquetizante de alces y ciervos
- EET de rumiantes salvajes cautivos
- Encefalopatía espongiiforme felina
- Encefalopatía espongiiforme bovina

EET humanas:

- Enfermedad de Creutzfeldt - Jakob esporádica
- Nueva variedad de la Enfermedad de Creutzfeldt - Jakob
- Enfermedad de Creutzfeldt - Jakob iatrogénica
- Enfermedad de Creutzfeldt - Jakob familiar
- Enfermedad de Gerstmann - Sträussler - Scheinker
- Insomnio familiar fatal
- Kuru



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 - y su replegamiento en láminas - (Figura 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}; en la actualidad son cinco los tipos de PrP^{sc} caracterizados (5).

• **Patogénesis**

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 (5,16). Aunque estudios recientes realizados por Llewelyn y colaboradores describieron la posibilidad de transmisión sanguínea por la variante de esta

enfermedad al analizar 48 individuos que desarrollaron esta entidad 5 a 6 años después de haber recibido sangre de 15 donantes infectados (17).

La patogénesis del scrapie ha sido estudiada en ratones. Después de una infección intraperitoneal, intravenosa, o subcutánea, la replicación del agente causal del scrapie comienza en tejidos del sistema linforeticular, incluyendo bazo, nódulos linfáticos, timo, y glándulas submaxilares. La infección se extiende desde el bazo y los nódulos linfáticos viscerales a lo largo de las fibras nerviosas autonómicas hacia el cordón espinal mediotorácico y luego hacia el resto del cordón espinal y cerebro. El modelo de infección de ovejas naturalmente infectadas es similar (6).

• **Barrera de especie**

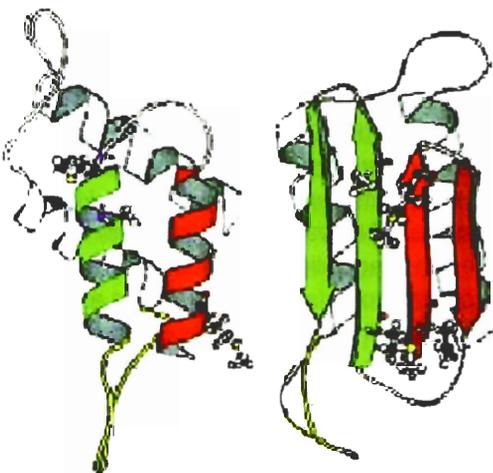
Un concepto importante en la transmisión de las enfermedades priónicas lo constituye la barrera interespecie. En los mamíferos de diferentes especies existe una dificultad o imposibilidad de transmisión priónica que no se encuentra entre los animales de la misma especie. Entre los animales de distinta especie el tiempo de incubación es más largo y variable que entre animales de la misma especie (4, 18). Los estudios pioneros de Scott y colaboradores pusieron de manifiesto que la barrera de especie era la manifestación de las restricciones de secuencia de un proceso de reconocimiento molecular. Así, la infección ocurre a través de un complejo PrP^c-PrP^{sc}, cuya formación está gobernada por el grado de identidad de secuencia entre la proteína endógena y la exógena (15).

• **Genes del huésped que influyen en los períodos de incubación**

Los genes del huésped son de igual modo importantes en la determinación del período de incubación del scrapie. Un gen que tiene el mayor rol en la determinación del tiempo de incubación en ratones es el gen *Sinc* (incubación del scrapie), el cual tiene dos alelos, s7 y p7. Un gen similar en ovejas, *sip* (período de incubación del scrapie), tiene la misma función. El gen *Sinc* principalmente afecta la replicación del agente del scrapie en neuronas y no en el sistema linforeticular (6).

FIGURA 1

Proteína Priónica Normal y Patológica. (Tomado de: Sánchez y col. Enfermedad de Creutzfeldt – Jakob y otras encefalopatías espongiformes transmisibles humanas. Med Integr 2001; 37: 308-15. (5))



• Neuropatología

El diagnóstico de las EET se realiza sobre la base de los hallazgos clínicos y neuropatológicos (19). Los hallazgos neuropatológicos que son considerados típicos de las EET son: cambios espongiiformes, astrocitosis, y pérdida neuronal. De éstos el más específico es el cambio espongiiforme, el cual consiste en racimos focales o difusos, pequeños, vacuolas circulares que pueden volverse confluentes (Figura 2). Esto no es un infiltrado linfocítico. En algunas EET, existen placas amiloides compuestas de acumulaciones extracelulares de PrP. La microscopía electrónica frecuentemente muestra fibrillas asociadas a scrapie. Los resultados del análisis del fluido cerebroespinal son usualmente normales, aunque ocasionalmente la concentración proteica es ligeramente alta. Péptidos derivados de la proteína cerebral 14 – 3 – 3 son hallados en

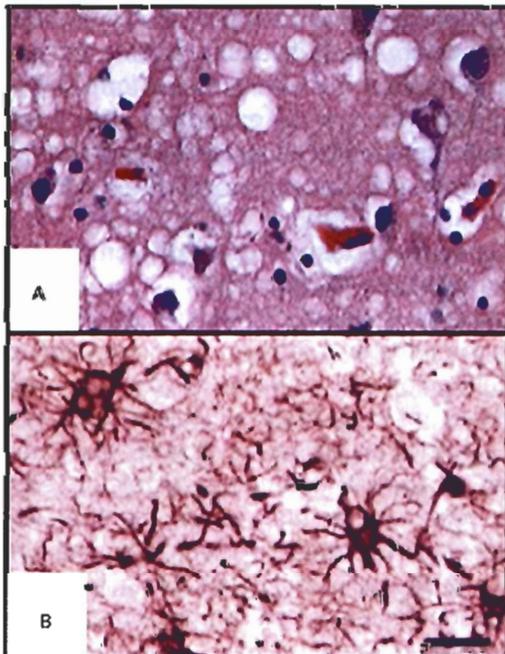
fluido cerebroespinal en EET (y en unas pocas enfermedades no demenciales) (20). La detección de estos péptidos está ahora siendo evaluado como un test diagnóstico. La concentración de enolasa neuroespecífica en fluido cerebroespinal puede también estar incrementada en la ECJ (21).

Los análisis inmunohistoquímicos pueden demostrar la distribución de PrP^{sc} tanto en tejido fijado como no fijado. Los anticuerpos disponibles no distinguen entre PrP^c y PrP^{sc}, pero PrP^c puede ser removido con tratamiento con proteasa (6).

Las PrP^{sc} preparados de tejido cerebral no fijado (frescos o congelados) de pacientes con EET y tratados con proteinasa K pueden ser identificados por Western Blot con anticuerpos anti – PrP (21, 22). Tres bandas con pesos moleculares entre 20000 y 30000 se han detectado. Este test ha hallado ser positivo en 81% de 31 casos confirmados de ECJ, siendo así que los no falsos positivos fueron hallados entre 32 pacientes con otras enfermedades neurológicas (21). Pequeñas diferencias en los pesos moleculares de las PrP y de aquí en la variabilidad de las bandas han sido reportados. (23, 24). Esto ha sugerido que los diferentes modelos resultantes de Western Blot se correlacionan con los hallazgos clínicos y patológicos y el genotipo de la PrP en el codón 129. A la fecha, los patrones obtenidos de los casos de EEB y de los casos de la nvECJ tienen una elevada proporción de PrP^{sc} diglicosilado y una proporción baja de PrP^{sc} no glucosilado (24).

FIGURA 2

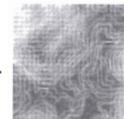
Características neuropatológicas de las enfermedades priónicas en humanos. El Panel A muestra una extensa degeneración espongiiforme en un espécimen de corteza cerebral de un paciente con ECJ esporádica (hematoxilina y eosina x 200). El Panel B muestra una extensa gliosis reactiva en un espécimen de corteza cerebral de un paciente con ECJ esporádica (Tomado de: Prusiner SB. Shattuck lecture: neurodegenerative diseases and prions. N Eng J Med 2001; 344: 1516-26) (2).



Encefalopatías espongiiformes transmisibles en animales

• Scrapie

Esta patología se conoce en Gran Bretaña y en otros países de Europa occidental desde hace unos 250 años y posteriormente se ha descrito prácticamente en todo el mundo. Únicamente Australia y Nueva Zelanda parecen encontrarse libres en la actualidad de esta enfermedad (4, 25). La sintomatología del scrapie varía ampliamente en cada animal afectado, posiblemente debido a diferencias en la región cerebral afecta, y tiene un desarrollo muy lento. Los signos clínicos más tempranos incluyen cambios en el comportamiento y en el temperamento de los



animales afectados. Estos cambios son seguidos por la tendencia del animal a rascarse y frotarse contra objetos fijos, aparentemente con el objeto de aliviar el picor. Otros signos son la pérdida de coordinación (ataxia cerebelar), excesiva ingesta de líquidos (polidipsia), pérdida de peso (a pesar de la retención del apetito), mordeduras en las patas, chasqueo de labios, y anomalías en el movimiento acompañadas de temblores y convulsiones (25).

Se piensa que el agente causante del scrapie se puede transmitir tanto a la propia descendencia de la oveja afectada como a otros corderos de un mismo rebaño a través del contacto con la placenta y otros fluidos placentales. Los signos de la enfermedad aparecen normalmente entre los dos y cinco años de edad. Las ovejas pueden vivir entre uno y seis meses tras la aparición de los primeros signos clínicos pero la muerte es inevitable (1, 4, 6, 25).

• **Encefalopatía espongiforme bovina (EEB)**

En abril de 1985 se observó por primera vez en una granja del sur de Inglaterra, una vaca adulta con síndrome neurológico que fue descrito como "hipersensibilidad crónica con síndrome de descoordinación"; siete meses después en el mismo rebaño se dieron nueve casos más con los mismos síntomas clínicos. En noviembre de 1986, en el Laboratorio Veterinario Central del Ministerio de Agricultura, Pesca y Alimentos del Reino Unido fue identificada la enfermedad conocida con el nombre de Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB). El análisis histopatológico de estos animales mostraba una gran similitud con los cerebros de las ovejas infectadas por scrapie (26). Hasta 1997 se habían contabilizado 170.000 casos de EEB en Gran Bretaña. La importancia de la EEB aumentó al considerarse el riesgo potencial que constituía para el hombre. Este riesgo se vio confirmado en 1995 cuando dos adolescentes murieron en Inglaterra con síntomas de la ECJ. Desde entonces, más de 140 personas han muerto de lo que se conoce actualmente como la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt – Jakob (nvECJ), cuyo agente transmisible parece ser indistinguible del de la EEB (25, 27). Hasta febrero del 2004 han sido 146 los casos reportados según la publicación realizada por Prusiner (28).

Los signos clínicos de la EEB aparecen típicamente entre los cuatro y cinco años de edad como una aprehensión progresiva, hiperestesia y descoordinación del paso, con una duración de uno a seis meses antes de la muerte (25).

Encefalopatías espongiformes transmisibles en humanos

En el hombre la incidencia de EET que ocurren en el mundo oscila entre 0,5 – 1,5 casos por 10⁶ cada año, y el 80 – 90% de estos casos son ECJ esporádica. La incidencia de enfermedades priónicas familiares es menor, un caso por 10⁸ por año (29).

• **Kuru**

En los años 50 esta enfermedad fue frecuente (incidencia del 1%) en la población Fore de Nueva Guinea (35.000 habitantes). Afectaba preferentemente a los niños, adolescentes y mujeres adultas y se caracterizaba por comienzo insidioso en persona previamente sana con ataxia progresiva, cefalea, artralgia, alteración de la motilidad ocular, temblores, movimientos coreicos, pérdida de masa muscular, debilidad, y demencia en los últimos estadios. La muerte aparecía 3-24 meses después del comienzo. El paciente no tenía fiebre, el EEG y el LCR no mostraban anomalías. Los hallazgos patológicos eran: atrofia cerebelosa con pérdida y vacuolización neuronal que también afectaba a tronco, estructuras subcorticales (tálamo y ganglios basales) y córtex. Aparecían placas PAS – positivas con depósito de PrP en ellas (las palcas del Kuru). La enfermedad ha desaparecido prácticamente al suprimirse el canibalismo. La presencia del agente infeccioso fue analizada en los tejidos, la concentración era mayor en cerebro, pero el sistema linforeticular (bazo, ganglios linfáticos) también la poseía (4).

• **Enfermedad de Creutzfeldt – Jakob (ECJ)**

La enfermedad de Creutzfeldt – Jakob es un trastorno poco frecuente con una incidencia anual de aproximadamente 1 por 10 (6). La mayoría de los casos son esporádicos, aunque en un 10-15 % son mutaciones autosómicas hereditarias (30). No hay diferencias significativas en la presentación clínica de las tres formas de la ECJ (familiar, esporádica o iatrogénica). No obstante, cuando se compara con la ECJ esporádica, los

casos familiares muestran un curso más prolongado del síndrome demencial. La presentación clínica típica incluye una demencia rápidamente progresiva, mioclonías y ataxia cerebelosa. Sin embargo, la presentación de los síntomas puede variar considerablemente, por lo cual son reconocidas muchas variantes de esta enfermedad (Heidenhain, cerebelosa, panencefálica, clásica) (30,31,32).

Aproximadamente el 60% de los pacientes con ECJ presentan la sintomatología clínica clásica (demencia, mioclonías, y hallazgos anormales en el EEG). También existe una fase premórbida que ha sido descrita en más de un tercio de los pacientes con la ECJ y que se caracteriza por fatiga, malestar, trastornos del sueño y alimentarios. En la ECJ, los pacientes se deterioran progresivamente semana a semana. A veces la progresión es muy dramática y es clara a simple vista durante el examen médico. La duración media del trastorno es de seis a siete meses, y el 90% de los pacientes mueren durante el primer año. El rápido deterioro cognitivo no sólo lleva a una demencia sino que también a alteraciones conductuales. A medida que progresa la ECJ, los pacientes muestran más alteraciones cerebelosas y extrapiramidales, que son por lo general peores que los síntomas visuales y piramidales. También presentan rigidez, temblores y coreoatetosis. Si bien las mioclonías son típicas, los pacientes pueden presentar todo tipo de crisis convulsivas, entre ellas tónico clónicas. Los signos y síntomas menos frecuentes incluyen una variedad de trastornos oculomotores, parestesias, disfunciones vegetativas e incluso neuropatías periféricas. Los criterios clínicos para la ECJ se basan en el número de signos y síntomas y la certeza del diagnóstico clínico graduado como probable y posible (28). La tabla 2 muestra los criterios propuestos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el diagnóstico de la ECJ (33).

Las características psiquiátricas y conductuales son un componente importante de la ECJ, ya que estos síntomas ocurren en un tercio de los pacientes en estadios tempranos de la enfermedad. Un subgrupo de pacientes (5- 10%) experimentan estos síntomas de forma gradual y prolongada, lo cual dificulta la diferenciación de la ECJ de otras enfermedades

TABLA 2

Criterios de diagnóstico para la enfermedad de Creutzfeldt – Jakob recomendados por la OMS

Definitivo

- ♦ Características neuropatológicas y/o
- ♦ Confirmación de la proteína prion (PRNP) resistente a la proteasa (Western – blot o inmunocitoquímica) y/o
- ♦ Presencia de neurofibrillas asociados con el scrapie.

Probable

- ♦ Demencia progresiva
- ♦ EEG típico durante una enfermedad de cualquier duración y/o detección positiva de la proteína 14 – 3 – 3 en LCR y una duración clínica de dos años hasta la muerte.
- ♦ Al menos uno de los siguientes:
 - Mioclonía; trastornos visuales o signos cerebelosos
 - Signos extrapiramidales o piramidales; mutismo acinético

Posible

- ♦ EEG anormal o carencia de EEG
- ♦ Al menos dos de los siguientes:
 - Mioclonía; trastornos visuales o signos cerebelosos
 - Signos extrapiramidales o piramidales; mutismo acinético
- ♦ Duración de menos de dos años

neurodegenerativas con síntomas de conducta (30, 34, 35). Con frecuencia estos síntomas no son reconocidos como parte de un síndrome demencial y a veces son diagnosticados como enfermedades psiquiátricas idiopáticas. Los pacientes con la nVEJ pueden presentar depresión, alucinaciones, delirio paranoico, combinado con parestesias (36). Los síndromes psiquiátricos que se han descrito en la ECJ esporádica incluyen trastornos de la personalidad, psicosis, paranoia, depresión, trastornos obsesivos compulsivos y anorexia nerviosa (30).

Neuropatológicamente al igual que otras prionopatías, la ECJ se encuentra caracterizada por: 1. Degeneración esponjiforme de las neuronas; 2. Grave gliosis astrocítica que no guarda relación con la severidad de la pérdida neuronal; 3. Formación de placas amiloides, y 4. Falta de procesos inflamatorios (19, 30) Estudios recientes realizados por Glatzel y colaboradores han identificado depósitos



estraneuronales de PrP^{sc} en muestras de bazo y músculos en aproximadamente un tercio de pacientes que murieron con ECJ esporádica. La PrP^{sc} extraneural parece estar correlacionada con una larga duración de la enfermedad (37).

Nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt – Jakob (nvECJ):

En marzo de 1996, la Unidad de Vigilancia Epidemiológica de la ECJ en el Reino Unido describió 10 enfermos que habían presentado recientemente una forma de ECJ que se diferenciaba de los casos típicos de esta enfermedad y que se denominó nueva variante de la Enfermedad de Creutzfeldt – Jakob (nvECJ) (38).

La asociación temporal y geográfica con la EEB hizo sospechar que la causa de la nueva variedad podía ser la infección por el agente de la EEB. La exposición de la población humana al agente de la EEB probablemente fue máxima a finales de la década de los 80, 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, y que es similar a la encontrada en la EEB, y finalmente por la transmisión de la EEB a otras especies. La vía de entrada es digestiva, por consumo de productos cárnicos contaminados con EEB. El prión penetraría en el organismo por las placas de Sélter intestinales y desde ahí se distribuiría por el sistema linforreticular, para posteriormente infectar al tejido neural. No se ha podido demostrar ninguna otra vía de infección diferente a la digestiva (4, 5).

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 años y síntomas psiquiátricos, con frecuencia depresión, y síntomas sensitivos en forma de parestesias dolorosas como manifestaciones iniciales (13). 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 presentaba 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 presentaba hiperintensidad en T₂ en el tálamo posterior en un 70% de los casos (39). 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 nvECJ estudiados presenta mutaciones en el gen PRNP y todos ellos son homocigotos para metionina en el polimorfismo del codón 129 (5). El diagnóstico de la nvECJ se puede realizar en vida, incluso en el período presintomático, por el estudio mediante inmunohistoquímica e inmunoblot de biopsia de amígdala palatina 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 enfermedad (38, 40, 41, 42).

Para el diagnóstico no histológico se han propuesto unos criterios basados en datos clínicos y pruebas complementarias con una sensibilidad del 64 – 77 % y una especificidad del 100 % para la categoría de probable (Tabla 3) (39).

Expectativas para el tratamiento en el futuro

Las enfermedades producidas por priones son mortales. El único tratamiento existente en la actualidad son medidas sintomáticas en algunas molestias (mioclonías, cefaleas, trastornos psiquiátricos, insomnio, etc.). Sin embargo, el tremendo impacto mediático que ha supuesto la EEB y el conocimiento obtenido de las investigaciones realizadas sobre los mecanismos íntimos de la enfermedad nos hace prever en un futuro próximo el desarrollo de terapias curativas o paliativas. A pesar de todo parece posible el desarrollo de vacunas y/o de fármacos neuroprotectores al comienzo del proceso patológico, o mucho mejor aún de fármacos que

TABLA 3

Criterios diagnósticos de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt – Jakob (nvECJ)

- I. Características generales**
- A. Trastorno neuropsiquiátrico progresivo
 - B. Duración de la enfermedad > 6 meses.
 - C. Exclusión de otros diagnósticos alternativos
 - D. No historia de exposición potencialmente iatrogénica
-
- II. Características clínicas**
- A. Síntomas psiquiátricos precoces
 - B. Parestesias dolorosas persistentes
 - C. Ataxia
 - D. Mioclonías o corea o distonía
 - E. Demencia
-
- III. Resultados de exámenes complementarios.**
- 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

Posible: I y 4/5 de II y IIIA

eviten la transformación de PrP a PrP^{sc} o que incluso reviertan el depósito de ésta rompiendo su estructura hélice – β . Además de todo lo descrito se debe mantener un especial interés en la prevención en todas sus formas (43, 44, 45, 46) ☉

Abstract

Prion diseases or transmissible spongiform encephalopathies (TSE) are fatal neurodegenerative disorders featured by an aberrant metabolism of a cellular membrane glycoprotein, the prion protein (PrP^c) PrP^{sc}. Under pathological conditions PrP^c converts into a conformational isomer. In addition to divergent biochemical characteristics, the latter form displays the property of recognizing the normal protein and transforming it into its homologue, conversion process is ill tangled and participation of yet unidentified partners has been postulated. Human TSE include classic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and the variant form, Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, and kuru. Nonhuman TSE include scrapie, bovine spongiform encephalopathy (BSE) and other animal's encephalopathies. **Keywords:** transmissible spongiform encephalopathies, prions.

Referencias

1. **Collins SJ, Lawson VA, Masters CL.** Transmissible spongiform encephalopathies. *Lancet* 2004; 363: 51-61.
2. **Prusiner SB.** Shattuck lecture: neurodegenerative diseases and prions. *N Eng J Med* 2001; 344: 1516 - 26.
3. **Johnson RT, Gibbs CJ.** Creutzfeldt – Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *N Eng J Med* 1998; 339: 1994-2004.
4. **Bermejo F, Muñoz D.** Encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET) o enfermedades producidas por priones. *Rev Adm Sanit* 2001; 5: 27 -44.
5. **Sánchez R, Yagüe J, Ribalta T, Graus F, Tolosa E, Saiz A.** Enfermedad de Creutzfeldt – Jakob y otras encefalopatías espongiiformes transmisibles humanas. *Med Integr* 2001; 37: 308-15.
6. **Haywood AM.** Transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1997; 337: 1821-8.
7. **Cuillé J, Chelle PL.** Pathologie animale – la maladie dite tremblante du mouton est elle inoculable? *C R Acad Sci (Paris)* 1936; 203: 1552-4.
8. **Polo JM.** Historia y clasificación de las enfermedades priónicas humanas. *Rev Neurol* 2000; 31: 129-32.
9. **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: 974-8.
10. **Alter M.** How is Creutzfeldt – Jakob disease acquired? *Neuroepidemiology* 2000; 19: 55-61.
11. **Prusiner SB.** Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216: 136-44.
12. **Bonn D, Ault A.** Prusiner awarded the Nobel prize for work on prions. *Lancet* 1997; 350: 1079.
13. **Cerezo C, Cerdón F, Solanas P.** Enfermedad de las vacas locas: la ausencia de evidencia no significa evidencia de ausencia. *Aten Primaria* 2001; 28: 188-92.
14. **Collinge J.** Variant Creutzfeldt – Jakob disease. *Lancet* 1999; 354: 317-23.
15. **Gasset M, Westaway D.** Los priones y su biología. *Rev Neurol* 2000; 31: 129-32.
16. **Saiz A, Pereira A.** Priones y donación de sangre [editorial]. *Med Clin (Barc)* 2001; 31: 129-32.
17. **Llewelyn, C.A., Hewitt, P.E., Knikight, R.S.G., Amar, K, Cousens, S., Mackenzie, J., Hill, R.G.** 2004. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004; 363: 417-421.
18. **Domínguez A, Mata E, Salleras L.** Los priones y las enfermedades neurodegenerativas transmisibles. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 751- 7.
19. **Budka H, Aguzzi A, Brown P et al.** Neuropathological diagnostic criteria for Creutzfeldt – Jakob disease (CJD) and other human spongiform



- encephalopathies (prion diseases). *Brain Pathol* 1995; 5: 459-66.
20. **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: 924-30.
 21. **Zerr I, Bodemer M, R acker et al.** Cerebrospinal fluid concentration of neuron – specific enolase in diagnosis of Creutzfeldt – Jakob disease. *Lancet* 1995; 345: 1609-10.
 22. **Brown P, Coker – Vann M, Pomeroy K et al.** Diagnosis of Creutzfeldt – Jakob disease by Western blot identification of marker protein in human brain tissue. *N Engl J Med* 1986; 314: 547-51.
 23. **Parchi P, Castellani R, Capellari S et al.** Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt – Jakob disease. *Ann Neurol* 1996; 39: 767 – 78.
 24. **Collinge J, Sidle KCL, Meads J, Ironside J, Hill AF.** Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of "new variant" CJD. *Nature* 1996; 383: 685-90.
 25. **Brun A, Castilla J, Torres JM.** Encefalopatías espongiformes transmisibles en animales. *Rev Neurol* 2000; 31: 133-7.
 26. **Torrades S.** La enfermedad de las vacas locas. *OFFARM* 2001; 20: 110-3.
 27. **Pattison J.** The emergence of spongiform encephalopathy and related diseases. *Emerg Infect Dis* 1998; 4: 390-4.
 28. **Prusiner SB.** Detecting mad cow disease. *Scientific American* 2004; 291: 60-67.
 29. **Mastrianni JA, Roos RP.** The prion diseases. *Semin Neurol* 2000; 20: 337-52.
 30. **Zivkovic S, Boada M, López O.** Revisión de la enfermedad de Creutzfeldt – Jakob y otras enfermedades priónicas. *Rev Neurol* 2000; 31: 1171-9.
 31. **Moreno MJ, Romero J.** La enfermedad de Creutzfeldt – Jakob esporádica: variabilidad fenotípica. *Neurología* 2002; 17: 366-77.
 32. **Martín M, Gil MJ.** Enfermedad de Creutzfeldt – Jakob a propósito de un caso. *Rev Soc Madr Med Fam Com* 2001; 3: 24-6.
 33. **Anonymus.** Creutzfeldt – Jakob disease. In WHO recommended surveillance standards. 2da ed. Geneva: WHO; 1999. p. 35-8.
 34. **López OL, Larumbe MR, Becker JT, Martínez JM, Boller F.** Dificultades en el diagnóstico diferencial de la enfermedad de Creutzfeldt – Jakob de curso prolongado. *Neurología* 1995; 10: 37-40.
 35. **Dunn NR, Alfonso CA, Young RA, Isakov G, Lefer J.** Creutzfeldt – Jakob disease appearing as paranoid psychosis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 2016-7.
 36. **Zeidler M, Johnstone EC, Bamber RW, Dickens CM, Fisher CJ, Francis AF et al.** New variant of Creutzfeldt – Jakob disease: psychiatric features. *Lancet* 1997; 350: 908-10.
 37. **Glatzel M, Abela E, Maissen M, Aguzzi A.** Extraneural pathologic prion disease protein in sporadic Creutzfeldt – Jakob disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 1812-20.
 38. **Encefalopatías espongiformes transmisibles en humanos.** Enfermedad de Creutzfeldt – Jakob. *SEMERGEN* 2001; 27: 218-21.
 39. **Hill RG, Zeidler M, Stewart GE, MacLeod MA, Ironside SW, Cousens SN et al.** Diagnosis of new variant Creutzfeldt – Jakob disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 575-82.
 40. **Hill AF, Butterworth RJ, Joiner A, Jackson G, Rossnor MN, Thomas DS et al.** Investigation of variant Creutzfeldt – Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet* 1999; 353: 183-9.
 41. **Wadsworth JDF, Joiner S, Hill AF, Campbell TA, Desbruslais M, Luthert PJ et al.** Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt – Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting assay. *Lancet* 2001; 358: 171-80.
 42. **Gonzalo I, Cuadrado N.** T cnicas de inmunohistoqu mica en las enfermedades por priones. *Rev Neurol* 2000; 31: 156-9.
 43. **Manuelidis L.** Vaccination with an attenuated Creutzfeldt – Jakob disease strain prevents expression of a virulent agent. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 2520-5.
 44. **Muller WE, Laplanche JL, Ushijima H, Schroder HC.** Novel approaches in diagnosis and therapy of Creutzfeldt – Jakob disease. *Mech Ageing Dev* 2000; 116: 193 – 218.
 45. **Soto C, Kascsak RJ, Saborio GP et al.** Reversion of prion protein conformational changes by synthetic beta – sheet breaker peptides. *Lancet* 2000; 355: 192-7.
 46. **Monge V.** Medidas de seguridad y prevención frente a enfermedades priónicas. *Rev Neurol* 2000; 31: 161-7.