



## Encefalopatía por priones

*Carlos Colegial, MD, Federico Silva, MD, Carlos Pérez, MD, Myriam Saavedra, MD, William Fernández, MD, Rodrigo Pardo, MD, Pablo Lorenzana, MD, e Ignacio Vergara, MD. Unidades de Neuropatología y Neurología. Universidad Nacional de Colombia.*

*"Yo me interesé por primera vez en las enfermedades por priones en 1972, cuando siendo residente de Neurología en la Universidad de California, vi morir a uno de mis pacientes debido a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob" (Stanley Prusiner, Premio Nobel de Medicina 1997).*

Las encefalopatías espongiiformes por priones son enfermedades neurodegenerativas que pueden ser esporádicas o transmisibles, ya sea por mecanismos infecciosos o hereditarios. Su investigación ha planteado enormes retos y en el recorrido histórico en busca de su causa dos médicos han recibido el premio Nobel de Medicina: Carleton Gajdusek, por sus trabajos en Nueva Guinea donde describió la transmisión infecciosa por ritos canibalísticos, que llevó a estudios de transmisión experimental en chimpancés y a su teoría de los "virus lentos" (por el largo período de incubación de la enfermedad). Luego, Stanley Prusiner desarrolló sus trabajos experimentales en hamsters, y contradujo la hipótesis viral, lanzando a la neurobiología el concepto de "prion" (partículas proteínicas infecciosas no virales). Esta es la historia de un paciente que murió en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá por causa de una enfermedad priónica, a propósito de la cual queremos discutir los aspectos clínicos y patológicos de esta entidad.

### CASO CLÍNICO (Dr. Federico Silva)

Un pintor de brocha gorda de 57 años, quien vivió siempre en Bogotá, acudió al Hospital, traído por sus familiares, porque le notaban dificultades para expresar el lenguaje oral y fallas de la memoria anterógrada, de un mes de evolución. El paciente hablaba con disartria de intensidad progresiva, y tenía alucinaciones visuales zoomorfas. Su cuadro clínico se acompañó rápidamente de dificultad para movilizar las extremidades, en las cuales presentaba movimientos rápidos y breves, en forma de sacudidas. Se tornó improductivo, retraído, con incapacidad creciente que lo obligó a permanecer en el lecho, con mutismo e indiferencia, perdiendo del todo su independencia para llevar a cabo las actividades elementales de la vida diaria. Como antecedente se mencionó un trauma abdominal cerrado veinte años antes que requirió laparotomía, nefrectomía y transfusión sanguínea. Bebía etanol hasta la embriaguez dos a tres veces por semana, y fue fumador de 15 paquetes/año. En su familia no se habían presentado casos de alteraciones del movimiento ni de deterioro mental.

El examen de ingreso mostró a un hombre de complexión mediana, sin dificultad respiratoria ni alteración en sus

signos vitales, sudoroso y sin signos clínicos generales relevantes. Permanecía en su cama, con los ojos abiertos, el ceño fruncido, con expresión de perplejidad, mutista y sin intención de comunicación; no musitaba quejas, ni sonidos. No atendía a los estímulos visuales ni a los movimientos en el campo visual. El fondo de ojo no mostraba alteraciones del disco o los vasos, y los movimientos oculares ante las maniobras oculocefálicas eran completos, sin nistagmo. Ante el ruido súbito e intenso, o al estímulo táctil, presentaba sacudidas musculares rápidas del tronco, con flexión de la cabeza y contracción facial. Tenía hipertonía espástica generalizada, con hiperreflexia simétrica global. Tenía respuesta glabellar persistente, signos de trompa y búsqueda, y respuestas de prensión palmar y plantar. No tenía signos de irritación meníngea. Era completamente incapaz de atender, comprender u obedecer una orden, o ejecutar un movimiento dirigido. Estaba dependiente para su alimentación, higiene y eliminación de excretas.

La evaluación de ingreso no mostró alteraciones en el cuadro hemático ni la química sanguínea a excepción de una leve elevación de las transaminasas y la fosfatasa alcalina. No había macrocitosis y el VDRL no fue reactivo. El estudio del LCR mostró proteínas de 90 mg/dl, glucosa y

celularidad normales, y VDRL no reactivo. La tomografía simple mostró atrofia cortical cerebral y cerebelosa (Figura 1). La Resonancia magnética también mostró atrofia cortical difusa (Figura 2). El electroencefalograma de vigilia permitió ver una lentificación difusa de los ritmos de fondo con actividad theta, y frecuentes brotes de ondas bifásicas y trifásicas con duración de 500 milisegundos, que aparecían cada 500 a 800 milisegundos, con discreto predominio sobre el hemisferio izquierdo. En conclusión, el curso sub-agudo y de rápida progresión de la enfermedad, con deterioro cognoscitivo y comportamental global, configuran una demencia, que por hallarse asociada a mioclonias y a ondas bifásicas y trifásicas periódicas en el EEG, permitieron plantear la hipótesis diagnóstica clínica de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJ). El paciente falleció luego de dos meses de evolución de los síntomas clínicos.

### ESTUDIO PATOLÓGICO

(Dr. Carlos Colegial)

Luego de cuatro horas del fallecimiento, se practicó la autopsia al cadáver de un hombre mestizo, que medía 1,70 mts de estatura y pesaba 75 kg aproximadamente. El examen externo mostró un *pectum excavatum* y una incisión para gastrostomía como datos positivos. El examen de las cavidades corporales mostró la presencia de múltiples adherencias pleurales y peritoneales y el de los órganos internos no arrojó cambios significativos. El encéfalo pesó 1.130 gr, externamente se observaron unas leptomeninges engrosadas en la convexidad; los hemisferios cerebrales eran simétricos, con cambios de atrofia difusa leve, que se confirmaron a los cortes coronales seriados donde se identificó un ligero adelgazamiento de la corteza cerebral y leve dilatación de los ventrículos laterales (Figura 3). No se evidenciaron

cambios patológicos significativos en el tallo cerebral y el cerebelo.

Se tomaron cortes para estudio microscópico de la neocorteza frontal, temporal, parietal y occipital, de la formación hipocámpica, circunvolución parahipocámpica, núcleos basales, tálamo, cerebelo y del tallo cerebral a diferentes niveles. El estudio microscópico reveló una extensa degeneración espongiiforme de leve intensidad, que comprometió todo el espesor de la corteza cerebral en todos los niveles muestreados (Figura 4); este cambio consistió en una delicada vacuolización del neuropilo entre los cuerpos de las neuronas residuales, junto a vacuolización del citoplasma de algunas de ellas (Figura 5) y presencia de una astrocitosis reactiva también de leve intensidad, mejor evidenciada con la tinción para proteína ácida fibrilar glial por métodos inmunohistoquímicos (Figura 6). Indirectamente se evidencia pérdida de neuronas por el adelgazamiento cortical y la astrogliosis reactiva presentes.

Esta real degeneración espongiiforme, se observó también en el putamen, en el subículo de la formación hipocámpica, en el tálamo y en la capa molecular de la corteza cerebelosa en forma focal (Figura 7). El cambio no se evidenció en la formación hipocámpica propiamente dicha, ni a ningún nivel del tallo cerebral. Es de anotar que en ninguna de las muestras se observa formación de placas amiloideas.

Los hallazgos y la historia clínica permiten diagnosticar encefalopatía espongiiforme Creutzfeldt Jakob: (CJ) El "diagnóstico definitivo" de enfermedad de Creutzfeldt Jakob (CJ) requiere además de los cambios histopatológicos básicos que posteriormente se mencionan, la presencia de criterios adicionales tales como positividad para proteína priónica anormal (PrP<sup>Sc</sup>) por inmunohistoquímica o inmunoblot, evidencia de

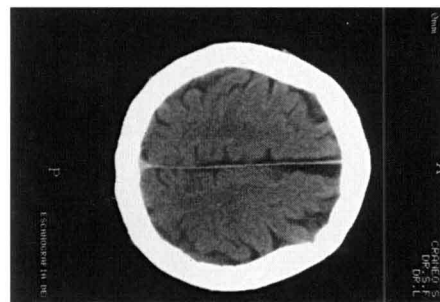


Figura 1. Surcos prominentes por atrofia cortical. TAC simple.

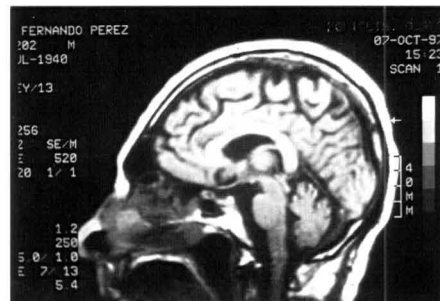


Figura 2. Atrofia cortical cerebral y cerebelosa. RNM.

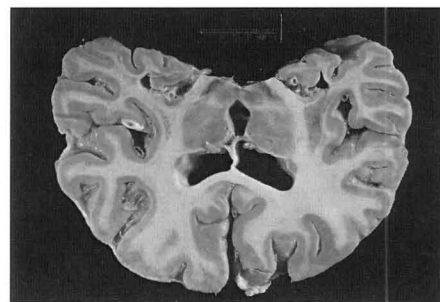
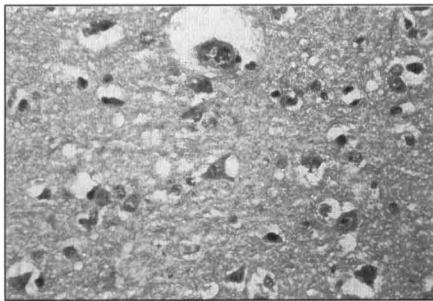


Figura 3. Corte coronal del cerebro a la altura de la sustancia negra. Nótese el adelgazamiento cortical y dilatación de ventrículos laterales y tercer ventrículo.

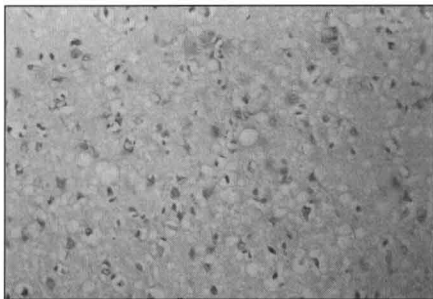


Figura 4. Degeneración espongiiforme de la corteza cerebral con finas vacuolas localizadas en el neuropilo en todas las láminas corticales y presencia de reacción astrocitaria, H & E, 10X.

una mutación patogénica en el gen PRNP (el gen que codifica la proteína normal ubicado en el cromosoma 20) por métodos de genética molecular o transmisión de la encefalopatía espongiiforme a animales incluyendo ratones transgénicos con el material en estudio (1). Otros, como el Grupo Europeo de Vigilancia de CJ, requiere sólo los cambios histopatológicos básicos junto a una presentación clínica



**Figura 5.** Apariencia a mayor aumento de la degeneración espongiiforme con presencia de vacuolas intracitoplasmáticas en ocasionales neuronas. H & E, 40X.



**Figura 6.** La astrocitosis reactiva es mejor evidenciada con tinción por inmunoperoxidasa para Proteína Ácida Fibrilar Glial. Los astrocitos toman una coloración pardo clara como se evidencia aquí. 10X.



**Figura 7.** Degeneración espongiiforme de la corteza cerebelosa. Nótese la fina vacuolización de la capa molecular de la corteza cerebelosa. H & E, 4X.

típica y/o los otros criterios ya enunciados (2).

Macroscópicamente la CJ no presenta características diagnósticas específicas y varía de una apariencia normal, hasta una atrofia difusa corticoestriada y/o cerebelosa significativas. Microscópicamente las características histológicas son:

Degeneración espongiiforme (Figura 7).

Pérdida neuronal (variable).

Astrocitosis reactiva (Figura 7).

Escasa o nula inflamación.

Pérdida de sinapsis.

Acúmulo de proteína priónica anormal (PrP<sup>Cjd</sup>).

Formación de placas amiloides de PrP<sup>Cjd</sup> (presentación variable).

Desde el punto de vista neuropatológico, no se puede diferenciar entre CJD de etiología esporádica, transmitida o hereditaria; sin embargo hay diferentes fenotipos de presentación clínica y patológica en cuanto a la extensión y distribución de los cambios básicos (3), cuyas variables determinantes no son claramente conocidas, pero que parecen corresponder a factores tales como el genoma del hospedero, el tipo de proteína priónica, la ruta de entrada de ésta, el período de incubación y la duración de la enfermedad entre otras (4).

Se han clasificado seis patrones clínico patológicos (5) en cuanto a extensión y distribución: cortical, corticoestriada, corticoestriado-cerebelosa, corticoespinal, corticonigral y talámica. Estudios recientes (3, 6) han mostrado que los patrones de presentación de la enfermedad son determinados en parte por el haplotipo metionina-valina en un sitio de polimorfismo no patológico en el codon 129 del gen PRNP humano (M/M, M/V o V/V) y el tamaño y patrón de glicosilación después de tratamiento con proteinasa K de la PrP<sup>Cjd</sup> (tipo 1 pequeña, tipo2 grande).

De acuerdo a lo anterior se han delineado cuatro formas de CJ esporádicas, de las cuales la forma I (129 M/M homocigota con PrP<sup>Cjd</sup> tipo1) que se caracteriza por un curso clínico rápido con demencia temprana, mioclonus y ondas agudas periódicas en el EEG, junto a extenso cambio espongiótico y ligeras pérdida neuronal y gliosis en las cortezas cerebral y cerebelar, estriado y tálamo con respecto por el tallo cerebral, hipocampo e hipotálamo, la cual es compatible con el caso que nos ocupa. En esta forma I, el depósito de PrP<sup>Cjd</sup> sigue un patrón sináptico en áreas de espongiosis.

## DISCUSIÓN CLÍNICO-PATOLÓGICA

¿Cuál es la frecuencia de presentación de la Encefalopatía espongiiforme de Creutzfeldt-Jakob en Colombia y cuál es su forma clínica más frecuente? ¿Este caso debe considerarse esporádico o infeccioso?

*Dr. Ignacio Vergara:* la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es la encefalopatía espongiiforme más frecuente en el hombre. Se presenta con una incidencia anual relativamente constante de un caso por un millón de habitantes y tiene distribución mundial (7). Los casos esporádicos son la mayoría (80%) y los casos familiares se acercan al 10% y son transmitidos con herencia autosómico-dominante (8). En menor proporción están los casos iatrogénicos de transmisión infecciosa, que se han demostrado por trasplantes o inoculación intra-craneal (injertos de duramadre, uso de electrodos intra-cerebrales, instrumentos quirúrgicos con esterilización inadecuada), trasplante extracraneal (córnea), inoculación extraneural de tejido neural (hormona de crecimiento de origen humano tomada de hipófisis de cadáver) (9). En nuestro medio sólo se han detectado casos esporádicos. El Profesor Gabriel Toro ha estudiado cerca de

20 casos de CJ, siete de ellos comprobados por autopsia (10). En el Hospital San Juan de Dios de Bogotá se presenta un caso por año. Otros servicios neurológicos del país han presentado en reuniones casos esporádicos de CJ. El caso que se presenta no tiene antecedentes familiares de enfermedad neurológica, de trasplantes ni de intervenciones neuroquirúrgicas. Además, no hay datos de contacto con animales (ovinos o bovinos) con enfermedad neurológica. Por lo tanto, debe considerarse como un caso esporádico. Por otra parte, tiene las características clínicas que se observan con más frecuencia en la CJ: presentación en la quinta década, curso rápidamente progresivo y fatal de demencia, que culmina en mutismo, con severas alteraciones de la motilidad y mioclonias. En esta enfermedad se observan con frecuencia alteraciones de la marcha con ataxia, parkinsonismo, compromiso piramidal y motoneuronal. En las etapas iniciales se describen alteraciones comportamentales, depresión, alucinaciones, fallas de la memoria y astenia, que progresan rápidamente al cuadro de demencia (11).

Recientemente, se ha descrito una variante juvenil en el Reino Unido y en Francia, que se han relacionado con la epidemia de la encefalopatía espongiiforme bovina (12). El mecanismo de transmisión a los humanos no se ha aclarado, por las barreras de especie para el paso del agente infeccioso (PrP<sup>scr</sup>) y algunos autores plantean la posibilidad de que se trate simplemente de casos esporádicos.

¿Cuál es el espectro clínico de las enfermedades priónicas en los humanos?

*Dr. Rodrigo Pardo:* las enfermedades por priones, todas ellas fatales, son conocidas como encefalopatías espongiiformes, por el aspecto macroscópico del cerebro. Dentro de

las enfermedades por priones en el humano cabe mencionar el Kurú, extraña enfermedad que apareció entre los habitantes de Papua, Nueva Guinea, descrita en 1957 por Zigas y Gajdusek. Esta fatal enfermedad se caracteriza por ataxia y posteriormente demencia y se plantea que su aparición se relaciona con los ritos de canibalismo ya que los miembros de la tribu Fore acostumbraban honrar la memoria de sus muertos, ingiriendo sus cerebros. Una vez que se suprimió esta práctica, la enfermedad desapareció(13).

Un aspecto sobresaliente en la historia de este paciente es la duración de sus síntomas y su curso rápidamente progresivo. El prototipo de enfermedad neurológica responsable de una demencia de rápida evolución es la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Los pacientes con CJ se presentan con una demencia o trastorno cognoscitivo global sin cambios en el estado de alerta, inexorablemente progresiva. El tipo de demencia en la CJ es pleomórfico e inespecífico: se presenta con amnesia anterógrada, alteración en el afecto y el humor, seguida de alteraciones comportamentales llamativas y agnosia visual progresiva, para comprometer rápidamente todas las funciones cognoscitivas. Tempranamente aparecen signos cerebelosos y movimientos anormales y un poco más adelante signos piramidales y extrapiramidales, así como alteraciones oculomotoras y visuales. Se estima que hasta un 20% de los pacientes pueden presentar fenómenos convulsivos durante su evolución y en un 44% es posible identificar patrones periódicos en el electroencefalograma. La gran mayoría de estos pacientes muere en el primer año del diagnóstico, con excepción de la variante cerebelosa, en la cual las manifestaciones motoras pueden anteceder a la demencia y su duración puede extenderse por mayor tiempo. El diagnóstico de la CJ es eminentemente clínico y su confirmación requiere estudio patoló-

gico. La sospecha de muerte por CJ no debe ser impedimento para la práctica del estudio necrológico. Si bien el EEG ofrece un patrón característico, su utilidad es limitada. En la actualidad no disponemos de un marcador en el LCR que sea de valor en la clínica (14).

Existe una variedad familiar relacionada que se conoce como la enfermedad de Gerstmann Straussler debida a mutación en el gen del prión en el cromosoma 20, que se manifiesta por ataxia y otros signos cerebelosos, parkinsonismo y demencia. Debe mencionarse también el insomnio familiar fatal, un trastorno del sueño al cual se sobrepone una demencia. Esta enfermedad hereditaria que aparece en la tercera o cuarta década, fue recientemente descubierta por Elio Lugaresi y Rossella Medori de la Universidad de Bologna y Pierluigi Gambetti de Case Western Reserve University. De acuerdo a los informes sobre esta enfermedad, su duración puede ser corta o prolongada, variabilidad que parece estar genéticamente determinada. La enfermedad se inicia con insomnio o incapacidad para dormir con empeoramiento progresivo, que se acompaña de agitación motora. Otra manifestación cardinal la constituye la disautonomía, con aumento en la sudoración y salivación, constipación, impotencia, taquicardia y taquipnea y fiebre. Finalmente aparecen los síntomas motores como disartria, disfagia, ataxia, diplopia, mioclonías y convulsiones o distonía en la etapa posterior. El trastorno mental está caracterizado por alteración atencional y de memoria. El EEG muestra una lentificación no específica y la presencia de ondas lentas periódicas, mientras los potenciales evocados son normales. El estudio polisomnográfico revela pérdida en los patrones de sueño, episodios breves de sueño REM con reducción del tiempo total de sueño (15). No hemos visto entre nosotros el primer caso de esta extraña enfermedad.

Will, Ironside y Bell de la Universidad de Edimburgo informaron en la primavera de 1996 que tres adolescentes y siete adultos jóvenes en Gran Bretaña habían muerto por una nueva variante de CJ. La edad de los pacientes y la presencia de placas multilobuladas en el cerebro compuestas de priones y rodeadas de degeneración espongiiforme les llevó a proponer que se trata de una nueva enfermedad, posiblemente asociada al consumo de priones bovinos (12).

¿Qué diagnóstico diferencial debe tenerse en mente en estos pacientes?  
¿Qué correlación se puede hacer frente a las enfermedades neurodegenerativas?

*Dr. William Fernández:* las demencias degenerativas constituyen un grupo de enfermedades heterogéneo, en el que lograr precisión diagnóstica requiere de estudios patológicos. En ocasiones, aún con el estudio patológico puede ser difícil categorizar un diagnóstico específico. La demencia más frecuente es la enfermedad de Alzheimer, considerada una entidad degenerativa esporádica, pero en su estudio se han encontrado alteraciones genéticas en los cromosomas 1, 3, 14, 17, 19 y 21. Esto plantea dos alternativas: el fenotipo clínico de demencia progresiva puede ser producido por diversas alteraciones histopatológicas y genéticas (heterogeneidad genética); un genotipo puede expresarse con fenotipos de gran pleomorfismo clínico e histopatológico (heterogeneidad alélica) (16). Dentro de este grupo de enfermedades se encuentran las llamadas demencias fronto-temporales, que incluyen a la enfermedad de Pick, la degeneración córticobasal y la demencia con parkinsonismo ligada al cromosoma 17 (podrían ser una misma entidad patológica con expresión clínica variable), que tienen antecedente familiar positivo y se inician antes de los 65 años, con relativa preservación de la orien-

tación espacial y las praxias; todos estos elementos las diferencian de la enfermedad de Alzheimer. En la enfermedad de cuerpos de Lewy hay deterioro mental fluctuante, con alucinaciones visuales y parkinsonismo que hace a los pacientes muy sensibles a los neurolépticos. En la mayoría de estas enfermedades hay patología del citoesqueleto con microtúbulos asociados a proteína *Tau* (a excepción de la enfermedad de cuerpos de Lewy) (17, 18).

Las demencias degenerativas cursan con un deterioro clínico lentamente progresivo y pueden tardar varios años para incapacitar por completo a la persona, este hecho contrasta con el curso agresivo, de rápida progresión de las encefalopatías por priones. Aunque en las demencias degenerativas se pueden presentar alteraciones motoras como el parkinsonismo, éste tiende a ser de intensidad moderada y tardío en la evolución, de nuevo contrastando con los intensos y tempranos déficits motores de las encefalopatías espongiiformes que producen ataxia, parkinsonismo y mioclonias rápidamente incapacitantes. Si partimos del déficit motor, encontramos que en la enfermedad de Parkinson, la complicación demencial es tardía en la evolución y en las atrofas multi-sistémicas que son muy agresivas para producir incapacidad motora temprana, la complicación demencial es inusual. La parálisis supranuclear progresiva sí puede producir parkinsonismo, déficit oculomotor, desequilibrio y demencia severos desde el inicio, pero su curso clínico es de varios años. A pesar de estos parámetros generales de diagnóstico diferencial, es muy difícil para el clínico predecir la patología a partir de la historia de los pacientes con enfermedades demenciales o extrapiramidales.

Las enfermedades priónicas nos demuestran que una misma alteración

molecular puede dar origen a entidades esporádicas o transmisibles por mecanismos genéticos o por infección. Aunque su frecuencia de un caso por millón de habitantes por año parece baja, su impacto epidemiológico podría ser mayor de lo previsto y el desentrañar su etiopatogénesis ofrece caminos para entender enfermedades más frecuentes como la demencia de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas.

¿Cómo se puede analizar la aparición de mioclonias en pacientes con ECJ?  
¿Cuál es su correlación electroencefalográfica? Y, en general, ¿cuál es la utilidad del EEG?

*Dr. Pablo Lorenzana:* las mioclonias son el elemento clínico más importante en la sospecha diagnóstica. En un paciente entre los 40 y 70 años, con signos de deterioro cognoscitivo rápidamente progresivo sin causa aparente y con imágenes diagnósticas normales o con ligera atrofia cortical y LCR con discreto aumento de proteínas, la presencia de mioclonias prácticamente orienta el diagnóstico (19). Las mioclonias pueden ser inicialmente focales para luego hacerse multifocales e incluir desviación conjugada de la mirada. Aunque se han descrito casos sin mioclonias durante el curso de la enfermedad, probablemente se trate de diagnósticos tardíos, cuando estas ya han desaparecido y el paciente se encuentra postrado, con una demencia avanzada, cuadriplejía espástica y marcada rigidez. Se puede presentar también una reacción de alertamiento exagerada con los estímulos externos (sobresalto con ruidos o estímulos sensitivos). En las etapas iniciales de la enfermedad el EEG puede ser normal o mostrar sólo lentificación theta inespecífica de los ritmos de fondo con predominio de ritmos de 4 a 6 cps. A medida que avanza la enfermedad la lentificación progresa y aparecen pa-

trones pseudoperiódicos. Uno de estos se caracteriza por brotes de ondas lentas de alto voltaje seguidas por períodos de aplanamiento que conforman el patrón de "estallido-supresión", que es inespecífico. Otro patrón más específico pero más tardío consiste en brotes generalizados de ondas agudas bifásicas o trifásicas de 300 mseg de duración y 100 microV de amplitud, con intervalos entre 500 mseg y un segundo, es decir con una frecuencia de 1 a 2 cps. Esta actividad periódica puede ser inicialmente focal, simulando descargas epileptiformes lateralizadas periódicas (PLEDS), para luego hacerse bilateral (Figura 8). Las descargas pueden o no estar asociadas a mioclonias que ocurren antes o después de ellas (20). Durante el sueño las mioclonias se disocian de la actividad periódica y al final de la enfermedad las mioclonias desaparecen pero las descargas no. Las descargas periódicas pueden ser evocadas por estímulos externos o ser suprimidas por los mismos. La actividad de fondo se lentifica más, se desorganiza y disminuye de voltaje hasta hacerse plana; los intervalos de las ondas agudas periódicas se prolongan de 1 a 2 segundos y su voltaje también disminuye. El patrón periódico mencionado no ocurre durante todo el curso de la enfermedad lo que resalta la importancia de hacer estudios seriados durante la misma (21, 22). Algunos autores son de la opinión de que si después de 10 semanas no aparece el patrón pseudoperiódico, no puede diagnosticarse la CJ. En la nueva variante de CJ que ataca pacientes más jóvenes y tiene un curso más prolongado que la enfermedad clásica, el EEG es anormal pero ningún paciente ha mostrado el patrón pseudoperiódico. El EEG con patrón periódico no es patognomónico de ninguna enfermedad. Puede verse en encefalitis herpética y en encefalopatías tóxicas (litio, bismuto, antidepressivos tricíclicos, barbitúricos, anestésicos) y

metabólicas (hepática, anoxo-isquémica).

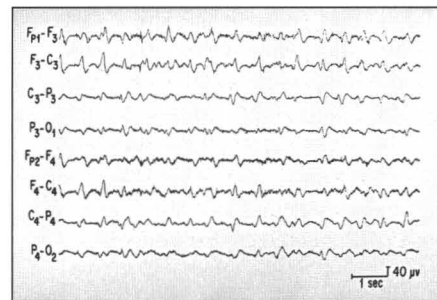
¿Qué alteraciones neurooftalmológicas se pueden encontrar en estos pacientes?

*Dra. Myriam Saavedra:* las alteraciones neurológicas de estos pacientes tienen relación directa con las áreas lesionadas. La CJ compromete en mayor extensión las regiones frontal, temporal, putamen, caudado, tálamo, segmento del tronco cerebral superior, y la variedad panencefalítica afecta la sustancia blanca en forma difusa. Compromete el sistema oculomotor y luego las vías visuales retroquiasmáticas; rara vez lesiona directamente el nervio óptico remedando una neuritis óptica de uno o ambos ojos. Uno de cada siete pacientes puede enfermar de manera abrupta con confusión, vértigo, diplopia y visión borrosa. Hay informes aislados de pacientes que han presentado palinopsia, metamorfopsia, discromatopsia, alucinaciones, un síndrome de Parinaud incompleto o paresia aislada de un músculo oculomotor. Los hallazgos más frecuentes son las alteraciones de la mirada conjugada, con dificultad para iniciar los movimientos oculares y mantener la mirada excéntrica. También se encuentran signos de afección cerebelosa o vestibular como ataxia o disimetría oculares y sacudidas de onda cuadrada. Se ha descrito parálisis supranuclear de la mirada, desviación ocular oblicua o ipsilateral acompañando a los giros de la cabeza, pérdida de los movimientos sacádicos espontáneos y desviación tónica de la mirada con las pruebas calóricas. En la variedad Heidenhain descrita en 1929, la mayor lesión es de los lóbulos occipitales, y el primer hallazgo es una hemianopsia homónima o la ceguera cortical, siguiendo luego el curso de demencia, movimientos anormales y muerte. El EEG puede mostrar complejos periódicos en la región

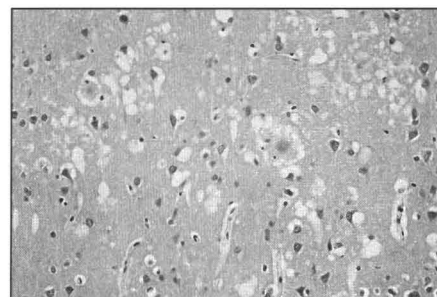
occipital (23).

El Kurú cursa con nistagmo, disimetría ocular, oftalmoplejia internuclear, síndrome del uno y medio, desviación ocular oblicua, parálisis supranuclear o pareasias de la mirada conjugada.

El síndrome de Gerstmann Straussler Scheinker, se caracteriza por demencia, parkinsonismo y ataxia. Su curso es recidivante, produciendo disfunción cerebelosa, asociada a hiporreflexia con reflejo plantar extensor, con o sin paraparesia espástica, lo que aunado en ocasiones a la ceguera hace pensar en una esclerosis múltiple. Se han descrito oftalmo paresia supra e infranuclear y disfunción oculomotora por ataxia cerebelosa en la fase tardía. En el insomnio familiar fatal, la duración es de siete a 36 años, con disautonomía, ataxia y mioclonias, y al final disfunción oculomotora



**Figura 8.** Brotes de ondas agudas periódicas, sincrónicas, bilaterales, con intervalos menores de un segundo, que se acompañaban clínicamente de mioclonias en miembros superiores.



**Figura 9.** Nueva variante de Enfermedad de Creutzfeldt Jakob. Nótese la degeneración esponjiforme ligera y la presencia de dos placas amiloideas con vacuolización periférica, una de ellas ligeramente a la derecha del centro de la micrografía. H & E, 10X.

supranuclear (23).

¿Cuál es el papel de la biopsia cerebral en los pacientes con un cuadro clínico sugestivo de encefalopatía espongiiforme?

*Dr. Carlos Colegial:* en años recientes se han hecho avances considerables en el estudio de los aspectos clínicos, bioquímicos y de biología y genética moleculares de la CJ. Sin embargo, el diagnóstico definitivo de la enfermedad y de otras encefalopatías espongiiformes descansa aún en los cambios neuropatológicos que hacen necesaria la biopsia. Por otra parte un diagnóstico definitivo es prerequisite indispensable para investigación y vigilancia epidemiológica de estas enfermedades; lo anterior se vuelve aún más importante en la medida en que se describen cada vez más fenotipos clínicos y patológicos. Además hay enfermedades recién informadas que clínicamente son muy similares si no indistinguibles de la CJ, como la Enfermedad de Alzheimer codificada por el cromosoma 14 (24). Finalmente, algunos estudios han mostrado que hasta un 14% de casos neuropatológicamente confirmados, no cumplían los criterios clínicos diagnósticos de probable o posible CJ (25). Recientemente se ha detectado PrP<sup>Sc</sup> en centros germinales de amígdala con un patrón de glicosilación similar al del cerebro en un paciente con la nueva variante de CJ, surgiendo la posibilidad de usar tejidos diferentes a la biopsia cerebral (26).

¿Los cambios anatomopatológicos observados en los cerebros de los pacientes jóvenes con encefalopatía espongiiforme son diferentes a los registrados en CJ u otras encefalopatías espongiiformes de pacientes de mayor edad?

*Dr. Carlos Colegial:* en 1996 fue publicado un informe de 10 casos de

encefalopatía espongiiforme en personas menores de 30 años (edad promedio 29 años), dentro de las cuales se encontraban tres adolescentes, que mostraban un período de evolución más largo y presentación clínica diferente con cambios de comportamiento, disestesias, ataxia y demencia progresiva en la última etapa de la enfermedad, con respecto a la CJ esporádica hasta ahora conocida en personas mayores (12). Ninguno de los pacientes tenía los cambios electroencefalográficos observados en CJ clásica.

El examen neuropatológico de todos estos casos muestra un cuadro similar que es bastante diferente en la forma, extensión y distribución de la presentación en comparación a la CJ hasta ahora conocida en pacientes de mayor edad y consiste en la presencia de numerosas placas fibrilares de PrP<sup>Sc</sup> en las cortezas cerebral y cerebelosa rodeadas por un halo de cambio espongiiforme ("placas floridas"), también presente en menor cantidad en los núcleos de la base y tálamo. El cambio espongiiforme es más marcado en el caudado y el putamen y hay pérdida neuronal severa con gliosis en el tálamo, más marcada en el pulvinar (27) (Figura 9). Estos hallazgos tanto clínicos como neuropatológicos son únicos y se han encuadrado en una entidad llamada "nueva variante CJ". Posteriormente se han informado cinco nuevos casos en el Reino Unido, uno en Francia y otro probable que no pudo ser documentado neuropatológicamente.

¿Se puede afirmar que la nueva variante de la CJ (nvCJD) observada en Europa esté relacionada con la encefalopatía espongiiforme bovina (BSE)?

*Dr. Carlos Colegial:* la BSE se recomendó por primera vez en 1987 como una enfermedad nueva del ganado bovino en el Reino Unido y posterior-

mente alcanzó proporciones epidémicas llegando hasta 1.200 casos por mes en los años 1992-93. La epidemia está actualmente en declive desde la prohibición de la utilización de residuos de ganado en la alimentación de los propios bovinos (28). La descripción de los primeros casos de la nvCJD corresponde a 1994 y teniendo en cuenta el período de incubación conocido de las enfermedades priónicas en humanos, coincide con la época de auge de la epidemia en bovinos, particularmente en los últimos años de la década de los 80 (29). Por otra parte, en 1996 se observó que la inoculación intracerebral de macacos Rhesus con extractos de BSE, reproducía exactamente los cambios neuropatológicos observados en la nvCJD de humanos (30). Finalmente, el mismo año se demostró que el perfil de glicosilación de la PrP<sup>Sc</sup> de los casos de la nvCJD era diferente de la CJ clásica e idéntica a la BSE (31). Estos hallazgos han sugerido un enlace más que coincidental entre nvCJD y BSE que no ha podido ser confirmado ni tampoco desvirtuado. Se han hecho inoculaciones intracerebrales de BSE en ratones transgénicos que expresan un gen humano para PrP con resultados negativos; haciendo la salvedad que tales ratones llevan valina en el codón 129 y no metionina que parece ser un factor predisponente para enfermedades priónicas transmitidas (32). Actualmente se esperan nuevos datos tanto de vigilancia epidemiológica como de investigación molecular para definir esta situación.

¿Qué medidas y precauciones debe tener el personal tratante en el manejo de estos pacientes?

*Dr. Carlos Pérez:* tener precaución en la manipulación de tejidos y fluidos en especial del sistema nervioso central. No reutilizar equipos de punción lumbar, drenajes y equipos de biopsia cerebral; estos materiales deben ser in-

cinerados y descartados como material con riesgo biológico.

**Donación de órganos:** los pacientes con demencia o sospecha diagnóstica de encefalopatía espongiiforme, no deben ser considerados para donación de órganos, y en casos de trasplantes de córnea debe tenerse especial precaución de que los donadores no padezcan enfermedad neurológica que pueda hacer sospechar estas patologías.

**Manipulación de órganos:** los médicos patólogos y neurocirujanos deben

ser advertidos de la sospecha de la enfermedad ya que hay casos descritos de accidentes con material infectado. Ante la sospecha diagnóstica debe marcarse el material como de alto riesgo biológico, para ser descartado por incineración.

### Procedimientos de esterilización

Recomendados:

- Autoclave por una hora a 132°.
- Inmersión en solución 1N de hidróxido de sodio por 1 hora a temperatura

ambiente.

Parcialmente efectivos:

- Autoclave entre 121 y 135 °C por 15 a 30 minutos.
- Inmersión en solución 1N de hidróxido de sodio por 15 minutos (o por 1 hora si la concentración es menor de 0,5 N).

Ineficaces:

- Irradiación, óxido de etileno, etanol, detergentes, compuestos de amonio cuaternario, permanganato de potasio y yodopovidona (33).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. **De Armond SJ, Prusiner SB.** Prion Diseases. In Graham E, Lantos P Ed. Arnold: London. Greenfield's neuropathology Ed 1997. Volume 2; 260.
2. **Budka H.** Tissue handling in suspected CJD and other prion diseases. *Brain Pathol* 1995; 5: 319-322.
3. **Parchi P.** Molecular basis of phenotypic variability in sporadic CJD. *Ann Neurol* 1996; 39: 767-778.
4. **Ironside JW.** Review: CJD. *Brain Pathol* 1996; 6: 379-388.
5. **De Armond SJ, Dickson DW, De Armond B.** Degenerative diseases of the CNS. In Davis RL, Robertson DM eds. Textbook of Neuropathology. 3rd edition 1997: Baltimore. Williams and Wilkins: 1114.
6. **Goldfarb LG.** FFI and familial CJD: disease phenotype determined by a DNA polymorphism. *Science* 1992; 258: 806-808.
7. **Prusiner SB.** Prions and neurodegenerative diseases. *New Engl J Med* 1987; 317: 1571-1581.
8. **Prusiner SB.** Genetic and infectious prion diseases. *Arch Neurol* 1993; 50: 1129-1153.
9. **Brown P.** The decline and fall of Creutzfeldt- Jakob disease associated with human growth hormone therapy. *Neurology* 1988; 38: 1135-1137.
10. **Toro G.** Demencia-priones y enfermedades priónicas. Referencia especial a las "vacas locas". *Rev Acad Colomb Cienc* 1997; 21: 229-236.
11. **Brown P, Gibbs CJ, 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.
12. **Will RG.** A new variant of CJD in the U K. *Lancet* 1996; 347: 921-925.
13. **Gajdusek DC.** Unconventional viruses causing subacute spongiform encephalopathies. en Fields BN Ed. Virology. New York: Raven-Press 1985: 1519-1557.
14. **Prusiner SB.** Prion Biology and diseases. *American Academy of Neurology* 1997.
15. **Prusiner SB.** Human prion diseases. *Ann Neurol* 1994; 35: 385-395.
16. **Prusiner SB.** Prions. En Rosenberg RN, Prusiner SB, DiMauro S, Barchi RL. Eds. The molecular and genetic basis of neurological disease 2ª. Ed. Boston; Butterworth-Heinemann, 1997: 101-186.
17. **Feany MB, Dickson DW.** Neurodegenerative disorders with extensive Tau pathology: a comparative study and review. *Ann Neurol* 1996; 40: 139-148.
18. **Dickson DW.** Neurodegenerative diseases with cytoskeletal pathology: a biochemical classification. *Ann Neurol* 1997; 42: 541-544.
19. **Haywood AM.** Transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1997; 337: 1821-1828.
20. **Au WJ, Gabor AJ, Vijayan N, Markirand O.** Periodic lateralized epileptiform complexes (PLEDS) in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1980; 30: 611-617.
21. **Kuroiwa Y, Celesia GG.** Clinical significance of periodic EEG patterns. *Arch Neurol* 1980, 37: 15-20.
22. **Brown P.** EEG findings in Creutzfeldt-Jakob disease. *JAMA* 1993; 269: 3168.
23. **Miller N.** Prions and prion diseases. En Mitchell Ch, ed. Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-ophthalmology 4th Ed. Baltimore Williams &Wilkins, 1995: 3438-3476.
24. **Haltia M.** Chromosome 14-encoded Alzheimer's Disease: genetic and clinico pathological description. *Ann Neurol* 1994; 36: 362-367.
25. **Hainfellner JA.** CJD in Austria. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1996; 61: 139-142.
26. **Hill AF .** Diagnosis of nvCJD by tonsil biopsy. *Lancet* 1997; 349: 99-100.
27. **Ironside JW.** New variant CJD in the UK. Clinical and pathological studies. *Brain Pathol* 1997; 7: 1243-1245.
28. **Collee JG, Bradley R.** Bovine spongiform encephalopathy 1997; 349: 636-641 (part I) y 715-721(Part II).
29. **Almond J, Pattison J.** Human BSE. *Nature* 1997; 389: 437-438.
30. **Lasmezas A.** BSE transmission to macaques. *Nature* 1996; 381: 743-744.
31. **Collinge J .** Molecular analysis of prion strain variation and the etiology of nvCJD. *Nature* 1996; 383: 685-690.
32. **Collinge.** Unaltered susceptibility to BSE in transgenic mice expressing human prion protein. *Nature* 1995; 378: 779-783.
33. **Committee on Health Care Issues, American Neurological Association.** Precautions in handling tissues, fluids, and other contaminated materials from patients with documented or suspected Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1986; 19: 75-77.