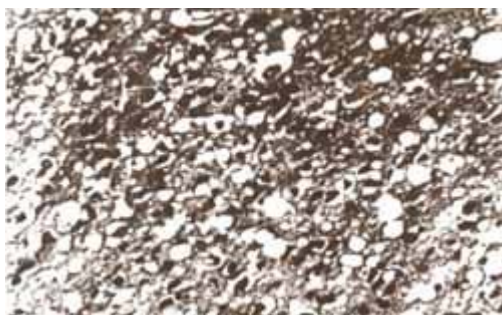


## REVISTA ACADEMIA DE MEDICINA

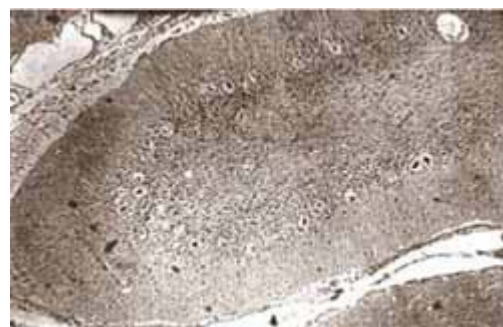
### Ayer, Hoy y Mañana, la Teoría del Prión

#### Enfermedad de Creutzfeldt – Jakob (ECJ)

Es la más común de las enfermedades humanas causadas por priones, conocida desde 1920-21 cuando Creutzfeldt y Jakob describieron los primeros casos. La enfermedad se encuentra en todo el mundo con prevalencia cercana a 1 paciente por millón de habitantes. La mayoría de casos se presentan entre la quinta y sexta década de la vida y su curso clínico puede tener varias fases hasta alcanzar una demencia severa con mioclonías. Se ha relacionado con trasplante de córnea, implantación de electrodos intracerebrales inadecuadamente esterilizados, administración de hormona de crecimiento procedente de glándulas pituitarias infectadas o injerto de duramadre, formas de transmisión que sumadas superan ya dos centenares de casos así: derivados de glándula hipófisis 130, duramadre 110, electrodos 2, trasplante de córnea 1 caso comprobado y 2 posibles. El deterioro mental lentamente progresivo con trastornos cognoscitivos, pérdida de memoria y delirio ocurre en la mayoría de los pacientes; un 20% de ellos tiene una fase inicial que se desarrolla rápidamente. Generalmente se presenta una triada clínica característica con demencia progresiva, mioclonías y un EEG con complejos periódicos trifásicos de 1-2 Hz. También se aprecian otras anormalidades neurológicas incluyendo cambios comportamentales, disfunción cortical alta con anormalidades visuales (variante de Heidenhain), signos de alteración cerebelosa (variante de Brownell- Oppenheimer), compromiso piramidal, extrapiramidal y disfunción de neurona motora inferior. Los pacientes en las fases tardías usualmente declinan y tienden al estado de mutismo aquinético y eventualmente mueren en el lapso de 1 a 2 años según se indica en los cuadros 3 y 4.



**Figura 3.** Aspecto clásico del cambio espongiiforme. Esta imagen es sensiblemente idéntica si se trata de un paciente con Kuru, como en este caso, o con demencia de Creutzfeldt-Jakob y cuando vemos el cerebro de una oveja con Scrapie, de un visón con encefalopatía de

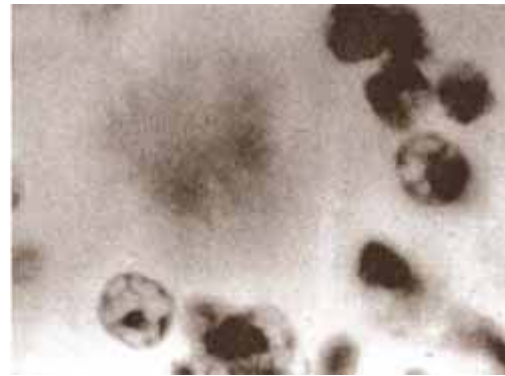


**Figura 4.** Una folia cerebelosa que muestra la desaparición prácticamente total de las células de la capa granulosa de un hombre de 65 años fallecido por Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica H&E – 100x aprox.

este tipo o el de una "vaca loca" (cortesía de D.C. Gajdusek)



**Figura 5.** Muy densa población de astrocitos que ocasionalmente puede alcanzar este grado de xacerbación en las ESET. Carbonato de Ag – 450 x aprox.



**Figura 6.** Placa constituida básicamente por amiloide (conglomerados priónicos) en el cerebelo de un paciente fallecido por Kuru. 1.000x aprox. (cortesía de DC Gajdusek).

La enfermedad que más puede parecerse a la ECJ es la demencia tipo Alzheimer, especialmente su forma familiar la cual excepcionalmente puede tener mioclonias. Es necesario para el diagnóstico diferencial incluir las demás formas de demencia. El EEG característico de ECJ puede ser de gran ayuda diagnóstica al igual que las neuroimágenes y los estudios en LCR. Debe practicarse resonancia magnética con gadolinio para descartar la posibilidad de una lesión neoplásica o inflamatoria y es conveniente incluir las nuevas técnicas con difusión que pueden demostrar aumento de señal en ganglios basales. El EEG es necesario para identificar los complejos periódicos de 1-2 Hz característicos de la ECJ y para descartar epilepsia; se debe hacer un seguimiento electroencefalográfico porque la periodicidad descrita puede no verse en fases iniciales. Cuando el paciente tiene historia familiar de una enfermedad similar debe hacerse PCR y secuencia del gen PrP (PrnP) en DNA de glóbulos blancos para buscar mutación. La frecuente dificultad para obtener historias familiares reales justifican ordenar un genotipo PrnP en todos los pacientes sospechosos de ECJ, aún en aquellos sin historia familiar evidente. Puede ocasionalmente llegarse hasta la biopsia cerebral practicando además de las técnicas de rutina, inmunohistoquímica para PrPsc y Western blot para PrPsc proteasa-resistente, siendo este en la actualidad el test más definitivo para confirmar ECJ, al lado de la determinación de la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo.

### Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar (ECJf)

Aunque esta forma ha ocasionado candente debate se sabe que entre el 10 y 15% de personas con ECJ tienen una historia familiar consistente con una herencia autosómica dominante. En la mayoría de estos casos se encuentran mutaciones de una o más bases nucleotídicas (delección) o inserción en la secuencia del gen para PrP en el brazo corto del cromosoma 20. Más de 20 mutaciones en

este gen han sido descritas las cuales están asociadas con fenotipos que semejan a la ECJ típica. De estas mutaciones un cambio en la codificación de glutamato (E) por lisina (K) en el codón 200 (E200K) es la más común en el mundo. En general la ECJf aparece tempranamente y tiene un curso más progresivo y con mayor postración que la enfermedad esporádica. Usualmente la duración de la ECJf (E200K) es un año menos que la de la forma esporádica, con una edad de presentación que oscila entre la cuarta y novena década de la vida, pero más a menudo comienza antes de los 60 años. Esta variabilidad en la edad de presentación sugiere un mecanismo de penetración reducida. La pérdida de memoria y la confusión son las manifestaciones típicas tempranas en esta mutación, las cuales se acompañan de demencia rápidamente progresiva con compromiso de la vía piramidal y extrapiramidal, ataxia y mioclonías. La oftalmoplejía supranuclear y la neuropatía periférica desmielinizante han sido reportadas en pacientes que poseen esta mutación. El electroencefalograma muestra las mismas descargas periódicas características de la ECJ esporádica. La patología de estas dos variantes de la ECJ es sensiblemente idéntica y consiste en atrofia cerebral y cerebelosa (figuras 7) vacuolización del neuropilo en la sustancia gris con disminución variable de la población neuronal, a veces muy notable en la capa granulosa del cerebelo, marcada astrocitosis, placas amiloides y ausencia de infiltrado inflamatorio. En la llamada variante de Heidenhain la transformación esponjiforme es más severa en el lóbulo occipital.

ENFERMEDAD	SIGNOS	EDAD	DURACIÓN
Kuru	Ataxia - demencia	40 años (29 - 60)	3 meses - 1 año
ECJ	Demencia - ataxia mioclonias	60 años (17 - 83) rara < 40	1 - 2 años
ECJf	Demencia - ataxia mioclonias	< 60	1 año
GSS	Ataxia - demencia tardía	< 60 (20 - 60)	2 - 10 años
IF	Insomnio - disautonomía ataxia - demencia	45 + - 10	1 año
ECJnv	Cambios Comportamentales - demencia tardía	adultos jóvenes	1 - 5 años

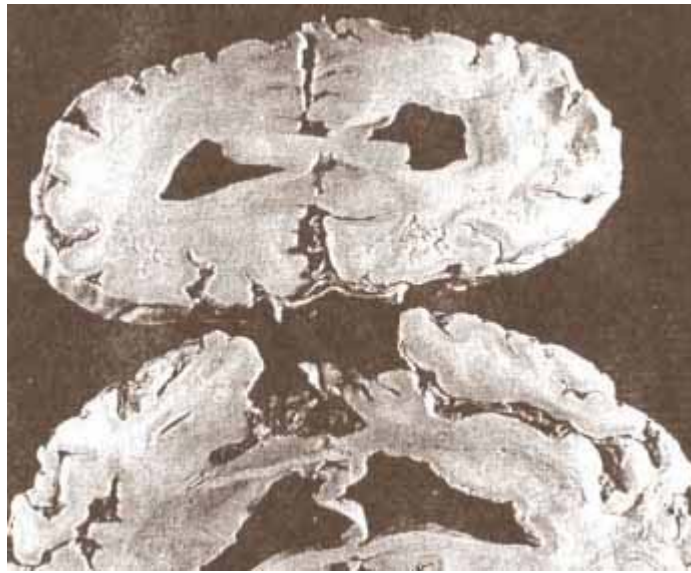
**Cuadro 3.** Manifestaciones clínicas de las enfermedades por priones Modificado de Johnson R. y Gibbs CJ, 1998.

Déficit cognoscitivo (demencia) Incluyendo anomalías psiquiátricas y comportamentales
Mioclonías
Signos piramidales, extrapiramidales, cerebelosos
Déficit visual cortical
Movimientos extraoculares anormales
Disfunción vestibular, déficit sensorial, disautonomía
Signos de neurona motora inferior

**Cuadro 4.** Principales signos clínicos de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica. Brown P, Gibbs CJ Jr y cols, 1994.

### Enfermedad de Gertsman-Straussler-Scheinker

La descripción original fue realizada en 1936 en una familia austriaca que presentaba disartria, ataxia, demencia y signos piramidales y extrapiramidales; es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por severa ataxia cerebelosa acompañada de paraparesia espástica. Su inicio es temprano entre 35 y 55 años con una duración que varía de 2 a 10 años y la muerte ocurre generalmente por infecciones secundarias. En algunas familias las mioclonias no son prominentes y la demencia puede desarrollarse tardíamente en el curso de la enfermedad. La más frecuente mutación asociada es en el codón 102 con un cambio de prolina a leucina, pero también se han demostrado mutaciones en otros sitios en los codones 105-145- 117. La presencia de varios tipos de placas en la corteza cerebral y aún más en la cerebelosa en forma focal o difusa, inmunoreactivas a los anticuerpos anti PrP humanos constituyen su característica patológica fundamental asociada a degeneración del tracto espinocerebeloso.



**Figura 7.** Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en un hombre de 60 años de Cartagena de Indias. Tras tres años de evolución la atrofia cerebral es muy severa y puede notarse aumento simétrico del volumen ventricular atribuible a la pérdida de masa.

### Insomnio fatal (IF)

Cerca de 20 casos entre parientes y 7 casos esporádicos no familiares totalizan la estadística actual de esta rara variedad de enfermedad por priones. La mutación se ha encontrado casi siempre en el codón 178 incluyendo cambios en metionina y valina. La edad de presentación varía entre 25 y 61 años con un promedio de 48 y la muerte ocurre generalmente entre 1 y 2 años. La forma de presentación característica consiste en insomnio intratable por periodos prolongados de semanas a meses. El insomnio es seguido por disautonomía, ataxia y signos y síntomas por lesión variable de la vía piramidal y extrapiramidal conservando relativamente las funciones cognoscitivas hasta períodos avanzados. La disautonomía puede incluir alteraciones episódicas de la presión sanguínea, de la frecuencia cardíaca y respiratoria y de la temperatura. El electroencefalograma muestra enlentecimiento difuso más que descargas periódicas. Un estudio de sueño es de valor para documentar el acortamiento del tiempo del sueño total cuando el insomnio no es clínicamente evidente. La tomografía por emisión de positrones (PET) muestra una reducción de la actividad metabólica y del flujo sanguíneo regional en la región talámica. Los hallazgos neuropatológicos incluyen pérdida neuronal y astrogliosis muy severa en los núcleos anteroventral y dorsomedial del tálamo y menor en las olivas inferiores y en el cerebelo. La vacuolización puede ser mínima o estar ausente en los casos típicos. La PrP proteasa resistente se detecta en el cerebro de los pacientes afectados pero usualmente está presente sólo en pequeñas cantidades restringidas al tálamo y al lóbulo temporal.

#### [Votame, Votate](#)

El cambio lo hacemos juntos, VOS  
podes ayudarme.

[www.FranciscodeNarvaez.com.ar](http://www.FranciscodeNarvaez.com.ar)

#### [Centro Hirsch](#)

Centro de Excelencia para Adultos  
Mayores

[www.hirsch.org.ar](http://www.hirsch.org.ar)

#### [Dra. Cecilia Perel](#)

No Tenga un Infarto. Prevéngalo. ¡  
Consulte Antes De Que Sea Tarde !

[www.CeciliaPerel.com](http://www.CeciliaPerel.com)

[<< ANTERIOR](#) | [SIGUIENTE >>](#)

Haga su consulta por tema

Buscar



Búsqueda personalizada