

## Encefalopatías espongiformes transmisibles en humanos. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Boletín Epidemiológico de Castilla-La Mancha

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) pertenece a un grupo de enfermedades neurodegenerativas denominadas encefalopatías espongiformes transmisibles (EET). Estas enfermedades se caracterizan por la vacuolización del tejido cerebral que adquiere en el examen microscópico aspecto de esponja y por su transmisibilidad a animales de laboratorio. Tradicionalmente se han adjuntado a Creutzfeldt y a Jakob las primeras descripciones de la enfermedad. Estos autores alemanes publicaron a comienzo de los años 20 la descripción de algunos pacientes con síndromes neurológicos complejos, que evolucionaban rápidamente y que no se identificaban con ninguna de las entidades ya conocidas hasta ese momento.

Las EET están causadas por priones, agentes extremadamente resistentes ante los métodos de la desinfección y de esterilización utilizados habitualmente. La hipótesis más aceptada, conocida como "solo proteína" enunciada por Prusiner, defiende que los priones son la forma alterada de una proteína intraneuronal, la proteína priónica, que ha perdido su función normal pero que ha adquirido la capacidad de transformar la forma normal en patológica. Es decir, los priones convierten proteínas normales en moléculas peligrosas mediante la modificación de su forma.

En humanos han sido descritos diversos tipos de EET, clasificados según su etiología, que se muestran en la tabla 1.

### FORMAS CLÁSICAS

#### Características clínicas

La ECJ típica o clásica (tabla 2) se caracteriza clínicamente por una demencia rápidamente progresiva, que lleva a la muerte generalmente antes del año desde la aparición de los primeros síntomas. Los síntomas de comienzo pueden ser variados aunque lo más frecuente es la presencia de deterioro cognoscitivo, aunque pueden aparecer síntomas focales, alteraciones de la conducta, mioclonías, signos piramidales, ataxia cerebelosa o síntomas extrapiramidales. El curso clínico es rápido con una duración media de 4 a

7 meses. La edad de afección más frecuente oscila en un rango de 45 a 75 años. La incidencia de esta enfermedad es muy baja, aproximadamente de un caso por millón de habitantes y año. La causa de las formas esporádicas no está aclarada, aunque se ha planteado como hipótesis la aparición de una mutación somática.

La *forma familiar* de la ECJ se debe a una mutación en el gen que codifica la proteína priónica. Es mucho menos frecuente que la forma esporádica. Aproximadamente de un 10 a un 15% de los casos de ECJ son formas familiares.

Las *formas iatrogénicas* se manifiestan anatomopatológicamente con una mayor afección del cerebelo y ganglios basales, que se traduce en una sintomatología cerebelosa predominante y trastornos visuales-oculomotores. Los casos iatrogénicos se deben principalmente al tratamiento con hormona del crecimiento y gonadotrofina derivada de glándula pituitaria de cadáveres humanos y al implante de duramadre. También se han atribuido casos al uso de instrumentos de neurocirugía contaminados y al trasplante de córnea. Actualmente el riesgo de transmisión iatrogénica ha disminuido debido a que se han tomado una serie de medidas como la obtención de hormona de crecimiento por tecnología recombinante o la sustitución de duramadre por otros tejidos conectivos o por material sintético. En España, los casos iatrogénicos están relacionados con implantes liofilizados de duramadre anteriores a 1989, fecha en que se modificaron los procedimientos industriales de extracción de estos tejidos. La bibliografía recoge 6 casos iatrogénicos españoles.

El *síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS)*, de origen genético, es mucho menos frecuente que la ECJ y cursa con un cuadro atáxico de inicio insidioso y curso progresivo al que se añade de forma tardía un deterioro cognoscitivo. La duración de la enfermedad es más larga que en la ECJ y oscila entre 1 y 10 años.

En 1986, Lugaresi et al describieron una enfermedad, que se denominó *insomnio familiar fatal (IFF)*, un nuevo cuadro familiar caracterizado por insomnio progresivo y disautonomía en forma de hipertermia, sudación, miosis y trastornos esfinterianos a los que se añadía posteriormente un estado confusional que llegaba hasta el coma y provocando la muerte a los 9 meses. Se transmite de forma dominante y se debe a una mutación en el gen que codifica la proteína priónica.

Fuente: Boletín Epidemiológico de Castilla-La Mancha, 2000; 11 (9): 37-42 y 2000; 12 (11): 47.

El *kuru* es otra encefalopatía producida por priones y que se ha detectado únicamente en la tribu Fore de Papúa Nueva Guinea. En 1957 Zigas y Gajdusek describieron que muchos habitantes de esa zona habían adquirido una enfermedad desconocida, de carácter letal, definida por pérdida de coordinación (ataxia) que solía acabar en demencia. Los individuos afectados probablemente adquirían el *kuru* a través del canibalismo ritual. Esta práctica se abolió y actualmente esta forma ha desaparecido casi por completo.

### Diagnóstico

Existen unos criterios definidos para establecer el grado de certeza en el diagnóstico que fueron modificados en 1998, y que desde entonces se denominan criterios OMS. La sospecha de estas enfermedades surge a partir de las manifestaciones clínicas, pero el diagnóstico definitivo se realiza mediante el estudio anatomopatológico del tejido cerebral en el que se observan las alteraciones típicas, por lo cual es recomendable realizar la necropsia en aquellos casos en los que se sospecha enfermedad por priones. La detección de la proteína priónica en tejido cerebral es actualmente el marcador diagnóstico más fiable en esta patología; esta proteína puede ser detectada mediante técnicas de Western blot. Otra posibilidad es la detección mediante técnicas de inmunohistoquímica (basadas en la reacción antígeno-anticuerpo) realizadas con material tratado con ácido fórmico para anular la infectividad.

Existe una prueba que se realiza sobre líquido cefalorraquídeo (LCR) que se basa en la determinación de la proteína 14-3-3, que es un marcador de daño neuronal. Esta proteína intraneuronal se expresa de forma normal en tejido cerebral, pero en la ECJ su concentración disminuye en cerebro y aumenta en LCR. De acuerdo con series amplias esta proteína ha mostrado muy altos valores predictivos y actualmente se considera una herramienta muy útil, aunque no decisiva, en el diagnóstico *premortem* de la ECJ clásica.

El EEG es otra prueba que ha demostrado utilidad en el diagnóstico, aunque el trazado típico no aparece en todos los pacientes. Este trazado típico consiste en ondas agudas periódicas ampliamente distribuidas en ambos hemisferios cerebrales. No obstante en diferentes fases de la enfermedad se pueden observar otro tipo de patrones.

Para la asignación del carácter hereditario de la enfermedad es suficiente la identificación de mutaciones en el gen que codifica la proteína priónica (PRNP). Hasta el momento se han identificado unos 20 tipos diferentes de mu-

taciones. Tales mutaciones no se expresan en los casos esporádicos ni adquiridos. Sin embargo, en el gen PRNP se expresa un polimorfismo en el codón 129, cuyo papel parece importante en la susceptibilidad de adquirir una enfermedad priónica esporádica.

## LA NUEVA VARIANTE DE LA ECJ (nvECJ)

### Antecedentes, causalidad y características clínicas

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 ECJ (nvECJ) (tabla 3).

Esta nueva variante estaba caracterizada por presentar síntomas iniciales psiquiátricos y por la posterior aparición de un cuadro neurológico. Aunque los síntomas psiquiátricos que manifiestan estos pacientes son muy heterogéneos, la gran mayoría de ellos presentan depresión, ideas delirantes y/o alucinaciones. Con el tiempo se van instaurando los síntomas neurológicos, que incluyen ataxia, movimientos involuntarios y alteraciones cognitivas. En las

**Tabla 2. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob clásica (ECJ) (criterios de probabilidad modificados, Zerr I et al, *Neurology* 2000; 55: 811-815)**

- 1.1. Clasificación de la ECJ según criterios de certeza diagnóstica
  - 1.1.1. ECJ definitiva
    - Confirmación neuropatológica y/o
    - Detección de isoformas anormales de la proteína priónica confirmadas por inmunohistoquímica
    - Degeneración fibrilar tipo *scrapie*
  - 1.1.2. ECJ probable
    - A. Demencia progresiva con al menos dos de las cuatro características clínicas siguientes:
      1. Mioclonía
      2. Signos visuales o cerebelosos
      3. Signos piramidales o extrapiramidales
      4. Mutismo acinético
    - B. Complejos periódicos (CP) en EEG
    - C. Proteína 14-3-3 en LCR y duración menor de 2 años ECJ probable: A y B y/o C
  - 1.1.3. ECJ posible
    - A. Características clínicas previamente mencionadas (demencia progresiva más dos de las cuatro características clínicas descritas en el punto A del apartado anterior)
    - B. No complejos periódicos en EEG o no realizado
    - C. Proteína 14-3-3 en LCR no detectada o no realizada la prueba
    - D. Duración menor de 2 años
 ECJ posible: A y B y C y D
- 1.2. Clasificación de la ECJ según criterios de causalidad
  - 1.2.1. ECJ esporádica
    - Son todos aquellos casos en los que no hay una causa identificable
  - 1.2.2. ECJ iatrogénica
    - Síndrome cerebeloso progresivo en un receptor de hormona hipofisaria obtenida de cadáver humano
    - ECJ esporádica con un factor de riesgo comprobado, por ejemplo, antecedente de implante de duramadre neuroquirúrgico.
  - 1.2.3. ECJ familiar
    - ECJ cierta o probable m < s ECJ cierta o probable en un familiar de primer grado y/o
    - Trastorno neuropsiquiátrico más mutación en el gen PRNP específica de la enfermedad

(Al diagnóstico de ECJ familiar definitiva se llega únicamente si se ha localizado la mutación específica que provoca la enfermedad)

**Tabla 1. Enfermedades por priones en humanos. Clasificación Etiológica**

Tipo	Síndromes clínicos
Esporádica	ECJ típica ECJ formas atípicas
Adquirida	ECJ iatrogénica Kuru Nueva variante de ECJ
Hereditaria	ECJ Insomnio familiar fatal (IFF) Enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS)

**Tabla 3. Variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (nvECJ) (Will R et al, Ann Neurol 2000; 47: 575-582)****I. Características generales**

- A. Alteración neuropsiquiátrica progresiva
- B. Duración de la enfermedad de más de 6 meses
- C. Las investigaciones de rutina no sugieren un diagnóstico alternativo
- D. No historia de potencial exposición iatrogénica

**II. Características clínicas**

- A. Síntomas psiquiátricos tempranos<sup>a</sup>
- B. Trastornos sensoriales dolorosos persistentes<sup>b</sup>
- C. Ataxia
- D. Mioclonías o corea o distonía
- E. Demencia

**III. Resultados de exámenes complementarios**

- A. El EEG no muestra la típica apariencia de ECJ clásica<sup>c</sup> o no ha sido realizado
- B. La RM muestra una hiperseñal bilateral en pulvinares

En función de estas características la nvECJ se clasifica de la siguiente forma:

**Clasificación de la nvECJ****nvECJ definitiva**

- IA (Trastorno neuropsiquiátrico progresivo) y Confirmación neuropatológica de diagnóstico de nvECJ<sup>d</sup>

**nvECJ probable**

- I y 4/5 de II (características clínicas) y IIIA y IIIB

**Posible**

- I y 4/5 de II (características clínicas) y IIIA

**Insomnio familiar fatal (IFF)**

Cuadro familiar de trastornos vegetativos y del sueño, en portadores de mutaciones específicas, que progresa hasta el fallecimiento mostrando fundamentalmente degeneración talámica con pérdida neuronal y mínima espongiosis

**Síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (SGSS)**

Ataxia progresiva y demencia terminal, familiar, con herencia autosómica dominante y con mutaciones específicas. La duración clínica es de 2 a 10 años

<sup>a</sup>Depresión, ansiedad, apatía, retraimiento, ideas delirantes. <sup>b</sup>Incluye intenso dolor y/o disestesias molestas. <sup>c</sup>Complejos generalizados trifásicos periódicos, aproximadamente uno por segundo. <sup>d</sup>Cambios espongiformes y abundante depósito de PrP con placas floridas en cerebro y cerebelo.

fases finales se da con frecuencia la aparición de mutismo acinético. Los síntomas neurológicos claros suelen aparecer aproximadamente a los 6 meses del establecimiento de la enfermedad.

Además de por las características clínicas, estos nuevos casos también diferían de la forma clásica de ECJ en sus características genéticas, neuropatológicas y fenotípicas (tabla 4). Mientras la forma clásica aparece generalmente en edades avanzadas, con un pico de incidencia a los 70 años, esta nvECJ ocurre en personas mucho más jóvenes, con una media de edad de alrededor de 30 años. El curso clínico no es tan rápido como en las formas clásicas, y suele durar más de un año. La histología de la nueva variante se caracteriza por la formación de grandes depósitos de proteína priónica en tejido cerebral rodeados de vacuolas (placas floridas) y a diferencia de la forma clásica Esporádica, se han encontrado también depósitos de esta proteína en órganos linfoides periféricos.

**Nueva variante de la ECJ y encefalopatía espongiforme bovina**

Rápidamente esta nueva enfermedad se relacionó con la epidemia de encefalopatía espongiforme bovina (EEB) que había surgido por primera vez en el ganado vacuno en el Reino Unido en 1985 (unos 10 años antes de la nvECJ). En ovejas, sin embargo, sí se había descrito con anterioridad (hace unos 250 años) una encefalopatía espongiforme conocida como *scrapie* o "tembladera". Así el *scrapie* se da con cierta frecuencia en ganado ovino en prácticamente todo el mundo y con una elevada prevalencia en Reino Unido.

Respecto al porqué de la aparición de esta nueva enfermedad en ganado vacuno, la teoría más aceptada es que la EEB se pudo originar por la transmisión del agente infeccioso desde ovejas que padecían *scrapie*. La transmisión se cree que se produjo a través de piensos elaborados de ovejas afectadas por *scrapie*, debido a un cambio en el proce-

**Tabla 4. Diferencias entre la forma clásica de la ECJ y la nvECJ**

Característica	Forma clásica (ECJ)	Nueva variante (nvECJ)
Primera identificación	Creutzfeldt y Jakob en los años veinte	Descrita en el Reino Unido en 1996
Incidencia	Aproximadamente 1-1,5 casos por millón de habitantes y año	Ha afectado a 90 persona: 86 en el Reino Unido 3 en Francia 1 en Irlanda
Edad de comienzo	La gran mayoría por encima de 55 años	La gran mayoría en un rango de 15 a 55 años
Etiología	Forma esporádica (85%): desconocida	Posiblemente consumo de productos que contienen tejido nervioso de ganado vacuno infectado con EET
Síntomas	Forma familiar (10-15%): genética Forma iatrogénica: intervención médica Demencia rápidamente progresiva Mioclonías y mutismo acinético En algunas ocasiones alteraciones cerebelosas	Síntomas psiquiátricos tempranos y posteriormente: Síntomas neurológicos
Duración de la enfermedad	En general es inferior al año, con una media de duración entre 4 y 6 meses	Algo más de un año un promedio de 14 meses
Diagnóstico	Complejos periódicos de ondas agudas en el EEG Alta sensibilidad de la prueba de la proteína 14-3-3 en LCR Estudio anatomopatológico: detección de proteína priónica en tejido cerebral La proteína priónica no se deposita en amígdalas (no está recomendada la biopsia de amígdalas)	Ausencia en el EEG de complejos periódicos de ondas agudas Baja sensibilidad de la prueba de la proteína 14-3-3 en LCR Estudio anatomopatológico: detección de placas amiloideas ("placas floridas") de proteína priónica en tejido cerebral La proteína priónica se deposita en amígdala (la biopsia de amígdalas ayuda al diagnóstico)

so de fabricación de estas harinas, en las que se encontraba el agente infeccioso. Este cambio consistió en una reducción en la utilización de disolventes hidrocarbonados (utilizados para eliminar la grasa) y un cambio en la temperatura de cocción que se aplicaba anteriormente. Así, parece que estas harinas no fueron tratadas suficientemente para destruir el agente infeccioso o prión. A esto se sumó la alta prevalencia de *scrapie* en la cabaña ovina del Reino Unido.

Existen varias razones por las que esta nvECJ se ha relacionado con la EEB, entre ellas están la similitud molecular de los priones causantes de la nvECJ y de la EEB, lo que pone en evidencia que estas dos enfermedades están causados por la misma cepa de prión, diferentes de las cepas que producen la forma clásica de la enfermedad. Así mismo, experimentos de transmisión en animales de laboratorio han puesto de manifiesto el similar comportamiento de los agentes infecciosos presentes en la nueva variante de la enfermedad y en la EEB y su diferencia con aquellos propios de otras encefalopatías espongiformes.

### Diagnóstico

Al igual que en la forma clásica el diagnóstico definitivo de esta nueva variante también requiere la confirmación por anatomía patológica. Las alteraciones neuropatológicas de la variante de la ECJ difieren de aquellas de los casos típicos esporádicos. Presentan un pronunciado aspecto espongiforme en los ganglios basales y el tálamo junto con una severa astrocitosis talámica, así como placas floridas (formadas por un núcleo denso y rodeadas por un halo de aspecto espongiforme), distribuidas en un elevado número en la corteza cerebral, particularmente en el lóbulo occipital y en el cerebelo.

En los casos de nvECJ el EEG no es útil, a diferencia de lo que ocurre en la forma clásica de la enfermedad, para ayudar a establecer el diagnóstico ya que en estos casos no aparecen los complejos periódicos típicos de la ECJ. Tampoco la prueba de la proteína 14-3-3 es de utilidad diagnóstica ya que se ha visto que tanto la especificidad como la sensibilidad y los valores predictivos son bajos en esta nueva forma de la enfermedad.

Para el diagnóstico de probabilidad de la nvECJ es útil la realización de la resonancia magnética nuclear ya que puede presentar alteraciones específicas de esta enfermedad. Recientemente se ha sugerido que la biopsia de amígdala podría llegar a ser una prueba útil para el diagnóstico de la nvECJ, ya que se ha visto que es posible detectar la proteína priónica infectiva mediante técnicas de Western Blot y por técnicas de inmunohistoquímica en tejido linfático. Si se confirma la utilidad de esta prueba sin duda sería de gran valor para el diagnóstico *premortem* en los casos de nueva variante de la enfermedad, ya que la biopsia cerebral lleva una notable morbilidad y además puede dar un resultado falsamente negativo si el área de cerebro de la que se toma la muestra no está afectada o no presenta las características neuropatológicas específicas de la variante de la ECJ.

Hasta la fecha, no se han demostrado procedimientos eficaces de tratamiento de la enfermedad en ninguna de sus variantes.

### BIBLIOGRAFÍA GENERAL

Registro Nacional de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). Centro Nacional de Epidemiología (CNE). Instituto de Salud Carlos III. Registro Regional de la ECJ. Servicio de Epidemiología. Dirección General de Salud Pública y Participación de Castilla-La Mancha.