

II. Clínica, neuropatología y diagnóstico de las enfermedades producidas por priones

I. Posada Rodríguez¹, S. Madero García²

RESUMEN

En este artículo se revisan las características clínicas y neuropatológicas de las cuatro enfermedades producidas por priones que afectan al ser humano, es decir, la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, el kuru y el insomnio familiar mortal. La consideración de ambos grupos de datos —clínicos y neuropatológicos— permite alcanzar un diagnóstico de certeza en la mayor parte de los pacientes que presentan este tipo de enfermedades.

PALABRAS CLAVE: encefalopatía espongiiforme - enfermedad de Creutzfeldt-Jakob - enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker - Kuru - Insomnio familiar mortal - prión - proteína priónica

Med Mil (Esp) 1996;52 (1): 47-54

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LAS ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR PRIONES

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB (ECJ)

Se presenta con una incidencia de aproximadamente 1 caso por millón de habitantes/año aunque es muy probable que sea más frecuente debido a la escasa comunicación espontánea de los casos por parte de los médicos a los organismos oficiales de control (1). Se ha diagnosticado en todo el mundo sin diferencias geográficas y no tiene tampoco predilección de sexo. El 85 % de los casos son esporádicos, un 10-15 % son familiares y sólo algunos casos tienen un origen infeccioso transmitiéndose de persona a persona de forma yatrógena. Es una enfermedad presenil con edad media de aparición entre 57 y 62 años aunque se ha descrito un caso esporádico en una mujer de 20 años de edad (2). Sí puede comenzar en edad juvenil en los casos yatrógenos y debe plantearse esta posibilidad si aparece en un paciente joven.

Desde el punto de vista clínico, se presenta de forma característica como una demencia rápidamente progresiva con mioclonías. Afecta a diversas partes del sistema nervioso central por lo que puede producir un variable número de síntomas, incluso a veces predominando inicialmente sobre el deterioro mental por lo que se ha llegado a hablar de diferentes subtipos clínicos, variante de Heidenhain (3), Oppenheimer (4) y disci-

nética (5). No obstante, en la mayoría de los enfermos el cuadro comienza con un deterioro mental rápidamente progresivo al que se sobreañaden en el curso de las semanas y meses siguientes mioclonías y otros síntomas y signos de afectación del sistema nervioso central. Las mioclonías se presentan casi invariablemente en todos los casos en algún momento de la evolución. Pueden ser espontáneas pero se incrementan con los estímulos táctiles o auditivos. Otras alteraciones extrapiramidales (rigidez, posturas distónicas, hipocinesia), cerebelosas (nistagmus, temblor, ataxia), piramidales (espasticidad, hiperreflexia, respuesta cutaneoplantar extensora) y visuales (agnosia visual, ceguera cortical, defectos campimétricos) se presentan frecuentemente. Raramente ocurren signos de afectación troncoencefálica, disfunción autonómica, parálisis supranuclear de la mirada o síntomas de compromiso de la motoneurona inferior. También son infrecuentes las crisis comiciales y los síntomas deficitarios sensitivos aunque puedan tener alguna queja vaga sensorial. La enfermedad no afecta nunca al sistema nervioso periférico. En los estadios terminales del cuadro el paciente permanece con posturas de descerebración y decorticación y estupor o coma. Las mioclonías pueden persistir en el estadio terminal siendo muy dependientes de estímulos auditivos u otros estímulos sensoriales.

Existen algunas variantes clínicas que difieren de esta forma típica de presentación. La variante de Heidenhain se caracteriza por predominantes síntomas y signos de afectación visual asociados a la demencia. En la forma de Brownell-Oppenheimer el cuadro comienza con un síndrome cerebeloso y los pacientes pueden tener un estado mental normal en las valoraciones iniciales. En otros casos predominan los síntomas extrapiramidales asociados a la demencia. En la forma amiotrófica los enfermos desarrollan prominentes signos de afectación de la motoneurona inferior y el cuadro tiene un curso más lento y más prolongada supervivencia, pero se duda que sea una verdadera EPP dada su baja transmisibilidad (6,7). Probablemente está más relacionada con el síndrome demencia-esclerosis lateral amiotrófica. No obstante, la mayoría de estos

¹ Médico adjunto. Neurólogo

² Médico adjunto. Anatómo-patólogo

Servicio de Neurología (Dr. Posada) y Departamento de Anatomía Patológica, Sección de Neuropatología (Dr. Madero). Hospital "Doce de Octubre". Madrid

Dirección para la correspondencia: Dr. Santiago Madero García. Sección de Neuropatología (Dpto. Anatomía Patológica). Hospital "Doce de Octubre". Carretera de Andalucía, km. 5,400. 28041 Madrid.

Fecha de recepción del manuscrito: 10 de abril de 1996

Fecha de aceptación del manuscrito: 19 de abril de 1996

subtipos clínicos de ECJ son descripciones clínicas previas al conocimiento de la hipótesis del prión y solo tienen un valor histórico. Hoy en día, se considera que la gran variabilidad clínica, al menos en los casos familiares, es secundaria a las diferentes alteraciones detectadas en el gen de la PrP. Así mismo, estos variados genotipos determinan o influyen también en la edad de aparición y duración de la enfermedad, presencia o ausencia de actividad periódica en el EEG, severidad de las alteraciones histológicas y distribución de las mismas. Por ejemplo, una familia con una mutación en el codón 200 desarrolló un cuadro similar a una parálisis supranuclear progresiva sin mioclonías ni alteraciones electroencefalográficas características de la ECJ (8). Algunos pacientes con ECJ familiar por mutación en el codón 178 han tenido como características peculiares una edad de comienzo más precoz, mayor duración de la enfermedad y ausencia del patrón periódico típico en el EEG (9). Incluso se ha descubierto recientemente que los pacientes con la mutación en el codón 178 desarrollarán ECJ o insomnio familiar mortal (IFM) según sean homocigotos para la valina o metionina, respectivamente, en el codón 129 (10). Algunos casos de transmisión yatrógena también tienen algunas características peculiares. Por ejemplo los pacientes que desarrollaron ECJ tras exposición a extractos de hormona del crecimiento (11,12) y gonadotropinas (13,14) de extractos hipofisarios de cadáveres humanos tuvieron un cuadro clínico similar al Kuru con ataxia, incoordinación y síntomas extrapiramidales como manifestaciones más relevantes, sin o con demencia leve en los estadios iniciales. No obstante, a pesar de la clara relación entre alteraciones en el gen de la PrP y diversos aspectos clínicos, electroencefalográficos e histológicos de la enfermedad, los conocimientos actuales no permiten explicar todavía gran parte de las diferencias entre los enfermos con ECJ.

El EEG es de considerable importancia en el diagnóstico de la enfermedad. La mayoría de los enfermos desarrollan un patrón eléctrico característico durante alguna fase de la evolución. Consiste en un enlentecimiento difuso de la actividad de fondo con complejos periódicos de ondas agudas bi o trifásicas de 200-600 milisegundos de duración que recurren a intervalos regulares de 0,5-2,5 segundos. Estos complejos periódicos pueden coincidir en el tiempo con las mioclonías. Las alteraciones electroencefalográficas varían según evoluciona la enfermedad estando ausentes en el inicio del cuadro y pudiendo desaparecer en los estadios finales. Se han descrito algunos casos de ECJ con EEG normales (15,16).

Los estudios analíticos y otras pruebas complementarias son de poco valor salvo para excluir otros diagnósticos. El LCR es acelular con glucosa normal y proteínas normales o ligeramente elevadas. Algunas proteínas específicas como la ubiquitina o creatín kinasa BB pueden estar elevadas pero no son de utilidad clínica. También la PrP^c se ha detectado en LCR pero no existe todavía la posibilidad de estudiar la presencia de PrP^{sc} en el LCR. La TC y RM craneales pueden ser normales o mostrar hallazgos inespecíficos como atrofia y dilatación ventricular *ex vacuo* (17,18). A veces, TC craneales seriadas (19,20) pueden mostrar atrofia rápidamente progresiva que es infrecuente en otras enfermedades que producen demencia y debe sugerir el diagnóstico.

En la RM se ha descrito hiperintensidad de señal en secuencias T2 en el estriado y tálamo (21) pero puede ser totalmente normal.

KURU

Fue la primera de las EPP estudiada (22-24). Fue endémica en Papúa-Nueva Guinea sugiriéndose con los estudios epidemiológicos que podría ser debida a las prácticas de endocanibalismo y tener por tanto un origen infeccioso (25). Ningún individuo nacido posteriormente a la supresión de estas prácticas ha desarrollado la enfermedad, incluso ninguno de los niños nacidos de madres fallecidas posteriormente por Kuru, por lo que se puede asumir que no se transmite prenatal, perinatal o neonatalmente desde la madre. Tiene un periodo de incubación generalmente largo, de hasta más de 30 años, aunque el caso más joven descrito fue un niño que desarrolló la enfermedad a los 4 años de edad y falleció a los 5, sin que pudiera precisarse a qué edad fue infectado. No existe ningún caso en el que se haya demostrado alguna mutación en el gen de la PrP lo que aboga por el origen infeccioso y no genético de la enfermedad. No obstante, el cuadro clínico es muy uniforme -a diferencia del resto de la EPP (23,24,26). Comienza con una fase prodrómica de artralgias y cefalea a la que sigue, tras 6-12 semanas, un cuadro neurológico rápidamente progresivo caracterizado de forma muy predominante por un síndrome cerebeloso con ataxia y temblor al que se sobreañade una demencia en los estadios finales de la enfermedad. Otras alteraciones menos relevantes que se pueden asociar al cuadro son movimientos involuntarios (mioclonías y coreoatetosis) y piramidismo. El exitus se produce por término medio en 16 meses y ningún paciente sobrevive a los 2 años. Es característico de esta enfermedad, a diferencia de la ECJ, el estado mental normal o sólo levemente alterado en el inicio del cuadro. Incluso en las formas cerebelosas de la ECJ la demencia aparece en fases más precoces que en el Kuru.

Los estudios de laboratorio son normales. El EEG es también normal sin que exista en ningún momento de la evolución el patrón periódico de la ECJ. En el LCR tampoco se detectan alteraciones.

SÍNDROME DE GERSTMANN-STRAÜSSLER-SCHEINKER (SGSS)

Es muy infrecuente, con una incidencia de 1-10 casos por 100 millones de habitantes/año. Es una enfermedad familiar con herencia autosómica dominante y gran penetrancia. No obstante, se ha descrito algún caso esporádico que semeja clínica e histológicamente este síndrome (27).

Tiene una gran heterogeneidad clínica incluso dentro de una misma familia y, como en la ECJ familiar, los diferentes fenotipos son debidos al menos en parte a diferentes mutaciones del gen de la PrP que se han detectado asociadas a este síndrome.

La edad media de presentación en la mayoría de los pacientes es de 45 años con límites entre 24 y 66 años pero puede variar hasta 30 años en miembros de una misma familia (28). El tiempo medio de supervivencia es más prolongado que la ECJ y el Kuru, aproximadamente 5 años (entre 1 y 11 años). Su forma más típica y frecuente está ligada a una mutación en el codón 102 (29), como en los casos de la familia ori-

Enfermedades producidas por priones

Tabla 1. Diferentes formas de presentación clínica en el síndrome de Gertsmann-Sträussler-Scheinker

Mutación PrP	Presentación clínica predominante
P102L	Ataxia
A117V	Demencia y cuadro pseudobulbar
F198S	Ataxia, parkinsonismo y demencia
Q217R	Demencia

* Tomado de Prusiner SB. Arch Neurol 1993; 50:1129-1153 (modificado).

ginal descrita por Gerstmann, Sträussler y Scheinker (30). El síndrome cerebeloso predomina en el cuadro clínico y los pacientes se quejan de trastornos de la marcha e inestabilidad. Es habitual la presencia de disartria, hipo o arreflexia y leve pérdida de fuerza en las extremidades inferiores con respuestas cutaneoplantares extensoras. También pueden encontrarse alteraciones de la sensibilidad vibratoria y posicional. Con la progresión de la enfermedad puede aparecer deterioro mental pero siempre es de menor intensidad que en la ECJ y de aparición tardía. Al final de la evolución aparece disfagia que puede llegar a ser severa. En otras familias con mutación en los codones 117 y 217 predomina la demencia (31,32). En el primer caso además se asocian síntomas pseudobulbares. En los casos ligados a mutación en el codón 198, aunque existe un síndrome cerebeloso, la demencia es más prominente y se acompaña también de un cuadro parkinsoniano (33) (Tabla 1). En todos los casos las mioclonías, a diferencia de la ECJ, sólo se presentan excepcionalmente y si aparecen pueden limitarse a las extremidades inferiores. Las convulsiones son también muy infrecuentes.

Los test de laboratorio son anodinos. El LCR y EEG no presentan alteraciones no habiéndose descrito complejos periódicos. La TC craneal puede mostrar atrofia cerebelosa y de troncoencéfalo. La RM en algunos pacientes ha mostrado hipointensidad de señal en las secuencias T2 en el estriado, sustancia negra y núcleo rojo (34). La electromiografía puede mostrar signos de denervación en miotomas lumbosacros pero las velocidades de conducción sensitiva y motora de los nervios periféricos son normales.

INSOMNIO FAMILIAR MORTAL

Es la enfermedad priónica descrita más recientemente (35,36). También sigue un patrón de herencia autosómico dominante. Aparece entre los 35 y 61 años y los pacientes tienen una supervivencia media de 13 meses (entre 7 y 25). Clínicamente se presenta como insomnio progresivo, disautonomía, (hiperhidrosis, hipertermia, taquicardia, hipertensión arterial) y otros trastornos como ataxia, mioclonías, espasticidad y alteraciones del lenguaje. Pueden asociarse también alucinaciones, inatención y alteraciones de memoria pero es infrecuente la demencia franca. Muchos pacientes tienen alteraciones endocrinas con aumento de cortisol y disminución de ACTH y variaciones del ritmo circadiano de la hormona del crecimiento, prolactina y melatonina.

Todos los casos descritos presentan una mutación en el codón 178 y son homocigotos para la metionina en el codón 129 del gen de la PrP (10,35,37).

El EEG es normal, excepto en un caso descrito con actividad periódica como en la ECJ.

CARACTERÍSTICAS NEUROPATOLÓGICAS DE LAS ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR PRIONES

En las autopsias efectuadas a pacientes con encefalopatía espongiiforme transmisible (EET) no se han observado alteraciones anatomopatológicas -macro o microscópicas- específicas en órganos o tejidos distintos al sistema nervioso central (SNC) (38). Las alteraciones de tipo general que se suelen observar en la autopsia son las relacionadas con la caquexia y la atrofia muscular generalizada, sobre todo en los casos de larga evolución. Al igual que en otras enfermedades progresivas de carácter neurodegenerativo, la tromboembolia y la bronconeumonía son las causas inmediatas de muerte más frecuentes en los pacientes con EET. A pesar de que en animales de experimentación infectados con el agente del scrapie se ha demostrado la acumulación de la isoforma PrP^{Sc} en las células dendríticas de los folículos linfoides (39), el estudio histológico habitual del sistema reticuloendotelial muestra las características habituales en los pacientes con EET.

En la **enfermedad de Creutzfeldt-Jakob**, el estudio macroscópico del sistema nervioso central puede no revelar ninguna alteración relevante, especialmente en los casos en los que la evolución clínica ha sido breve (40). No obstante, en los casos de más larga evolución se puede observar atrofia cortical cerebral de carácter global o con afectación selectiva de los lóbulos frontales, temporales u occipitales. En los casos más extremos, el cerebro pesa menos de 1.000 gramos y la atrofia cortical se acompaña de atrofia de los núcleos grises profundos. En ganglios basales, tálamo o hipotálamo no se ha observado ningún patrón constante de atrofia en relación con la atrofia cortical. En estos casos extremos, el estudio macroscópico de las superficies de los cortes coronales del cerebro puede sugerir la imagen de la enfermedad de Pick, sobre todo si la atrofia cortical se acompaña de atrofia de los ganglios basales. De todas formas, no se ha determinado ningún patrón de alteraciones macroscópicas específicas en los cerebros de pacientes con ECJ (38,40). Por su parte, tampoco es infrecuente observar atrofia cortical cerebelosa con mayor afectación de la región superior del vermis; en los casos de ECJ por transmisión a través de hormona de crecimiento, la atrofia cerebelosa puede ser la única alteración macroscópica relevante (41). También se ha observado afectación cerebelosa predominante en la variante atáxica de la ECJ esporádica (42), mientras que en ninguna de las variantes de la ECJ se han observado alteraciones macroscópicas relevantes en el tronco encefálico ni en la médula espinal.

Las alteraciones histológicas características de la ECJ son la lesión espongiiforme, la pérdida neuronal, la astrogliosis reactiva y la presencia de placas de amiloide en la sustancia gris (38). Estas alteraciones son más frecuentes en las capas profundas de la corteza cerebral y su intensidad presenta grandes variaciones de caso a caso (43).

La alteración más característica es la denominada **lesión o cambio espongiiforme —o espongiosis—**, que consiste en la aparición de una vacuolización fina -no relacionada con las

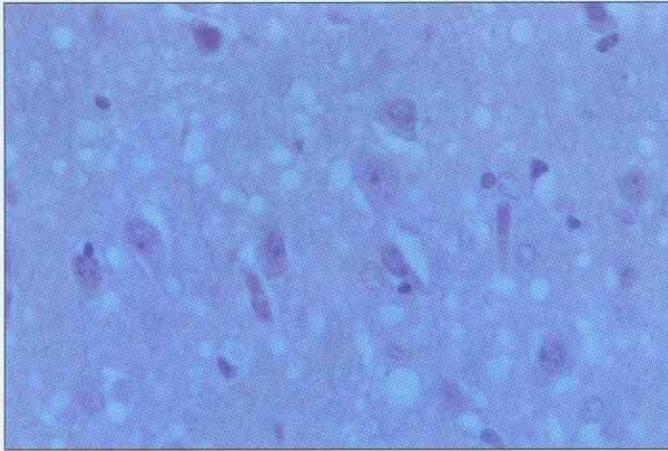


Figura 1. Corte histológico correspondiente a las capas profundas de la corteza frontal de un paciente con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, en el que se observa la intensa vacuolización del neuropilo característica de la espongiosis que acompaña a esta enfermedad (HE, X400).

neuronas ni con las células de la glia— en el neuropilo de la sustancia gris (Figura 1) (44). Las vacuolas tienen un diámetro que oscila entre 2 y 200 μm , y las de mayor tamaño parecen confluir formando cavidades quísticas de mayor tamaño (40). También es posible observar imágenes de vacuolización neuronal, en ocasiones con una distorsión evidente de la arquitectura celular. La microcavitación intensa y difusa del neuropilo, acompañada habitualmente por pérdida neuronal, se ha denominado estado esponjoso y da lugar a una desestructuración de la citoarquitectura cortical similar a la que se puede observar en las fases finales de otras enfermedades neurodegenerativas graves como la enfermedad de Alzheimer (45).

Además de proponer una etiología vascular para la ECJ, Jones y Nevin fueron los primeros autores que —en 1954— llamaron la atención acerca de la presencia de espongiosis en los cortes histológicos de la sustancia gris de estos enfermos (46). Desde entonces, la incidencia de esta alteración parece haber sido cada vez más frecuente, y hoy día muchos autores consideran que es un criterio *sine qua non* para el diagnóstico de ECJ (43). No obstante, está plenamente demostrado que un pequeño porcentaje de pacientes con ECJ no presenta espongiosis en tejido cerebral, por lo que la ausencia de la misma no permite descartar —*per se*— este diagnóstico.

La alteración esponjiforme que se observa en la ECJ debe ser diferenciada desde el punto de vista histológico de la espongiosis a que dan lugar los cuadros de encefalopatía anóxica-isquémica, diversas encefalopatías inflamatorias y tóxicas, las encefalopatías metabólicas congénitas y adquiridas, y el edema cerebral de cualquier causa, y también es necesario descartar el hecho frecuente de que su presencia sea debida a un artefacto de la preparación. La interpretación adecuada de la espongiosis requiere la consideración del contexto en el que se observa en cada caso, y su relación con otras posibles alteraciones neuropatológicas presentes (44).

Con microscopía electrónica, se demuestra que las vacuolas de la espongiosis se localizan en el interior de prolongaciones neuronales y —en menor grado— gliales. Las membranas que las rodean —originadas probablemente en el retículo endoplásmico— muestran abundantes engrosa-

mientos y desdoblamientos focales, lo que hace que su interior presente un aspecto tabicado bastante característico (47). Estas alteraciones de las membranas neuronales se correlacionan con el hecho de que la proteína priónica es una sialoglucoproteína integral de membrana que, en el curso de la enfermedad, se acumula en las membranas de las neuronas (48).

Aunque, como ya se ha señalado, la espongiosis de la ECJ se observa con mayor frecuencia en las capas profundas de la corteza cerebral, en ocasiones esta alteración afecta también al tálamo —con mayor intensidad en el núcleo dorsomedial que en los grupos nucleares anterior y ventrolateral—, estriado, la sustancia gris del tronco encefálico y la capa molecular de la corteza cerebelosa (40). La médula espinal no suele presentar alteraciones excepto en la variante amiotrófica de la ECJ, en la que se han observado espongiosis y pérdida neuronal en la sustancia gris de la misma (45).

Habitualmente, la sustancia blanca carece de lesiones, pero en varios casos de ECJ descritos en Japón se ha documentado de forma convincente la presencia de espongiosis en la sustancia blanca (49), acompañada en ocasiones por desmielinización mal definida y astrogliosis reactiva.

De la misma forma que la alteración esponjiforme, la **pérdida neuronal** tiene una distribución y una intensidad muy variables en cada caso de ECJ. Es más evidente en los casos de evolución prolongada, en los que la corteza cerebral puede quedar reducida en algunos puntos a una estrecha banda gliótica con muy escasas neuronas residuales (45); además, se puede demostrar disminución de la densidad neuronal en tálamo y estriado, mientras que en la corteza cerebral se afectan con mayor intensidad las capas profundas de la misma. Las neuronas restantes pueden aparecer hinchadas, vacuolizadas o retraídas, y se observan imágenes de neuronofagia; con la técnica de Golgi se ha observado que presentan abundantes alteraciones en su árbol dendrítico (50). Estas alteraciones celulares presentan un gran paralelismo con la alteración esponjiforme, tanto en lo que se refiere a la localización de las mismas como en lo que respecta a su intensidad. Por ello, la pérdida neuronal y las alteraciones celulares en las neuronas restantes tienen un carácter focal y son difíciles de apreciar en los casos infrecuentes en los que la espongiosis es limitada o inexistente. Las alteraciones neuronales son difícilmente visibles en los cortes histológicos estándar de 6 μm de grosor teñidos con hematoxilina y eosina, por lo que —para su demostración— se deben efectuar cortes más gruesos teñidos con la técnica de Nissl (43).

Desde el punto de vista ultraestructural se han descrito diversas inclusiones en las neuronas de la ECJ (51), y recientemente se ha llamado la atención sobre la presencia de unas estructuras tubulovesiculares en las terminales pre y postsinápticas distendidas cuya presencia en todos los casos de EET —con independencia del huésped y del origen del agente patógeno— podría constituir un marcador ultraestructural para este grupo de enfermedades (52).

La **astrogliosis reactiva** es con frecuencia una alteración histológica prominente en la ECJ, especialmente en los casos con abundante pérdida neuronal y alteración esponjiforme establecida (Figura 2) (38). Se observa con mayor intensidad en las regiones afectadas de sustancia gris, en donde las prolongaciones de los astrocitos parecen extenderse alrededor de las vacuolas de espongiosis. No obstante, en los pocos casos de ECJ con

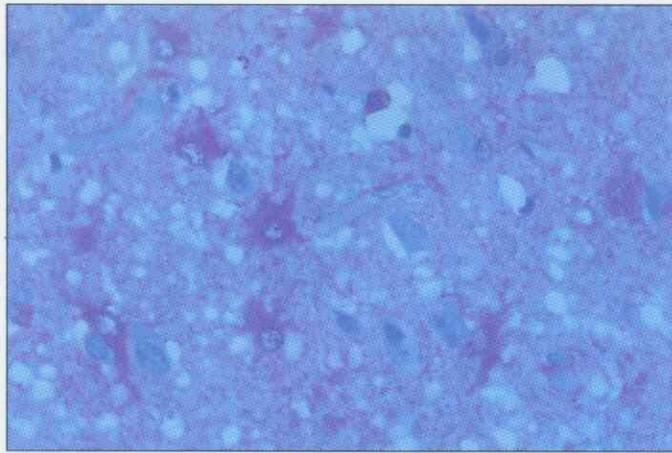


Figura 2. Imagen del mismo corte histológico de la figura anterior tras la aplicación de la técnica de inmunohistoquímica para la demostración de proteína glial fibrilar ácida (GFAP).
Entre las imágenes de espongiosis se observan numerosas células astrogliales reactivas (GFAP, X400).

afectación de sustancia blanca también se ha observado astrogliosis reactiva en relación con la espongiosis y las lesiones de características necrotizantes en esta zona parenquimatosa (53).

Con microscopía óptica se observan astrocitos de gran tamaño y de carácter gemistocítico, en relación con las neuronas restantes y con la alteración espongiiforme; aunque es posible visualizarlos adecuadamente con las técnicas habituales de tinción, en ocasiones es necesario para ello utilizar técnicas más específicas como la impregnación argéntica Oro de Cajal o la técnica de inmunohistoquímica para demostración de proteína glial fibrilar ácida (GFAP) (43). Aunque no se ha establecido si la proteína prionica posee algún tipo de actividad sobre el crecimiento o maduración de los astrocitos, en general se acepta que son las alteraciones en la función y características morfológicas de las neuronas las responsables de la reacción astrogliosis (48).

Además de las reacciones astrogliosis —y aunque tradicionalmente se ha sostenido la ausencia de reacción de la microglia en la ECJ (40)—, la relativa facilidad con la que las células de la microglia pueden ser reconocidas en la actualidad mediante técnicas de inmunohistoquímica ha permitido evaluar y demostrar diversas reacciones microgliales en esta enfermedad (54,55). En la ECJ existe una activación y proliferación microglial que afecta principalmente a las zonas de sustancia gris en las que existe espongiosis, y que se demuestra por el incremento en la expresión de enzimas lisosomales —por ejemplo, catepsina D— y de los antígenos de clase II del complejo principal de histocompatibilidad (54). No obstante, esta reacción microglial no se acompaña de una reacción inflamatoria clásica, lo que constituye una de las características neuropatológicas diagnósticas de la ECJ (40,43).

Las **placas de amiloide** que se observan en el 5 a 10 % de los casos de ECJ —y que también se denominan placas de tipo kuru— presentan una distribución muy variable en función de la variante de la enfermedad (48). Están formadas por un centro de material amiloide procedente de la agregación de partículas de la isoforma infectante de la proteína PrP —PrP^{Sc} o PrP 27-30—, rodeado por prolongaciones neuronales patológicas que contienen proteínas ubiquitinadas (56). Las placas de

material amiloide de la ECJ se localizan con mayor densidad en las zonas de sustancia gris con espongiosis, astrogliosis y pérdida neuronal (45). Se diferencian de las placas seniles que se observan en el envejecimiento y en la enfermedad de Alzheimer porque carecen del halo claro alrededor del centro de material amiloide (48) y, sobre todo, porque muestran positividad inmunohistoquímica intensa para PrP 27-30 en la parte central de amiloide (45).

En lo relativo a las **características neuropatológicas de las distintas variantes de la ECJ**, los casos esporádicos muestran las alteraciones histológicas clásicas —espongiosis, astrogliosis, pérdida neuronal y presencia de placas de amiloide— de forma focal o difusa, y con una afectación de estructuras cerebrales o cerebelosas que está muy en relación con la historia clínica de cada paciente. De esta manera, los enfermos con síndrome cerebeloso y ataxia muestran habitualmente afectación cortical cerebelosa, mientras que la corteza cerebral puede presentar sólo alteraciones mínimas. Por el contrario, la presentación inicial con demencia se acompaña generalmente de alteraciones neuropatológicas en la corteza cerebral o en los núcleos grises profundos, sin evidencia de alteración espongiiforme en cerebelo. En la denominada forma amiotrófica de la ECJ —en la que la demencia lentamente progresiva se acompaña de debilidad muscular, sin mioclonias—, no se suelen observar las alteraciones neuropatológicas de la ECJ, y diversos autores han considerado que se trata en realidad de una forma de enfermedad de neurona motora más que un de un proceso causado por priones (45). De todas formas, existen pruebas de que la naturaleza y distribución de las alteraciones neuropatológicas puede variar también con la duración de la enfermedad (44).

Los pacientes con ECJ familiar muestran como rasgo neuropatológico característico la ausencia de alteración espongiiforme en algunos miembros de las familias con mutaciones de tipo insercional o en el codón 102 (57). Por su parte, en los casos de ECJ de origen yatrógeno se han observado alteraciones neuropatológicas prácticamente indistinguibles de las de la forma esporádica (57); no obstante, algunos autores han señalado la presencia de una cantidad mayor de placas amiloides de tipo kuru en cerebro y cerebelo, en relación con la posible similitud patogénica —infecciosa— entre esta forma de ECJ y el kuru (58). En los casos de ECJ yatrógena por administración de hormona de crecimiento de origen hipofisario se ha observado también una pérdida desproporcionada de neuronas en corteza cerebelosa, tanto en la capa de células de Purkinje como en la capa granular interna, acompañada de espongiosis, astrogliosis reactiva y destrucción axonal en la sustancia blanca cerebelosa y en las vías asociadas del tronco encefálico (59).

El diagnóstico neuropatológico del **síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS)** está basado en la presencia de las características placas de amiloide de tipo kuru, acompañada de alteraciones degenerativas en tractos de sustancia blanca y de pérdida neuronal en todo el SNC, junto a un grado variable de alteración espongiiforme y gliosis. La distribución e intensidad de estas alteraciones neuropatológicas varía en gran medida en los distintos pacientes, incluso entre los que pertenecen al mismo árbol familiar (48).

Las placas se diferencian de las que aparecen en el kuru por el hecho de que están constituidas por un centro denso de

amiloide rodeado por glóbulos más pequeños del mismo material; aunque se pueden observar en cualquier parte del SNC son más frecuentes en el cerebelo, y a menudo se localizan en zonas perivasculares (60). Además, las placas del SGSS —igual que las de la ECJ y las del kuru— muestran positividad inmunohistoquímica frente a los antisueros para PrP 27-30 (61).

El patrón de alteraciones degenerativas en la sustancia blanca es similar al que se observa en otros procesos degenerativos de sistemas como las degeneraciones espinocerebelosa hereditaria (de Friedreich), cerebelosa (de Marie) o dentado-rubral (de Ramsay-Hunt), y los principales tractos afectados son los espinocerebelosos ventral y dorsal; las columnas posteriores; los pedúnculos cerebelosos superior medio e inferior, y los corticoespinales (48). Por su parte, la pérdida neuronal se puede observar en prácticamente cualquier núcleo o zona de sustancia gris de cerebro, cerebelo y tronco.

Las alteraciones neuropatológicas que se han observado en el **kuru** —hoy una enfermedad ya en fase de desaparición— son muy similares a las de la ECJ, aunque en el kuru se observa la presencia de placas de amiloide en más del 70 % de los casos, con afectación de corteza cerebral, núcleos grises profundos y -sobre todo- corteza cerebelosa (38). Se han descrito distintos patrones morfológicos en las placas del kuru, pero el más característico es el de un centro homogéneo de amiloide de cuya periferia se origina una estructura fibrilar radiada, rodeado todo ello por una región periférica pálida o halo (40). En todos los casos, se demuestra mediante técnicas de inmunohistoquímica que las placas están compuestas por PrP.

En el **insomnio familiar mortal**, además de la presencia de pérdida neuronal y astrogliosis en distintas estructuras del cerebro, cerebelo y tronco, la alteración neuropatológica más notable es la presencia de alteración esponjiforme de grado intenso —con afectación selectiva en algunos casos— en el núcleo dorsomedial del tálamo (35).

En la actualidad, la **técnica de inmunohistoquímica para demostración de PrP^{Sc}** constituye una herramienta imprescindible para el diagnóstico neuropatológico de las enfermedades producidas por priones (EPP), dado que se ha demostrado que en todas estas enfermedades se produce el depósito tisular de la isoforma patógena de la PrP en el tejido neural (62). En la ECJ se ha observado positividad inmunohistoquímica para PrP^{Sc} en relación con la espongirosis, en las placas de tipo kuru, en el neuropilo, en el citoplasma de los astrocitos y en el citoplasma de neuronas (45). En las neuronas, la comparación con el patrón de tinción inmunohistoquímica con sinaptofisina ha permitido localizar con precisión el depósito de PrP^{Sc} en las estructuras sinápticas, lo que se ha sugerido que es este depósito el mecanismo patogénico principal a través del cual se producen la disfunción y degeneración neuronales en la ECJ (63).

De todas maneras, incluso en casos típicos de ECJ esta técnica ha demostrado discrepancias entre la topografía de la lesión esponjiforme y la localización del depósito de PrP (45); esta falta de concordancia hace que sea imprescindible el estudio con inmunohistoquímica para PrP^{Sc} en todos los casos de demencias atípicas sin alteración esponjiforme —sobre todo de los que presentan mutaciones en el gen PrP—, dada la posibilidad de que las EPP estén siendo diagnosticadas con una frecuencia menor de la real (64).

Tabla 2. Criterios diagnósticos en las enfermedades producidas por priones (EPP)*

Historia clínica.
Alteraciones EEG.
Niveles de ubiquitina y NSE en LCR.
Alteraciones neuropatológicas.
IHQ para PrP ^{Sc} .
Transmisibilidad.
Mutaciones en el gen PRNP.

* Véase el texto de las partes I, II y III de "Enfermedades producidas por priones".

EEG = electroencefalografía; NSE = enolasa específica de neuronas; LCR = líquido cefalorraquídeo; IHQ = inmunohistoquímica; PrP^{Sc} = isoforma scrapie de la proteína priónica; PRNP = gen codificador de la proteína priónica.

DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES PRODUCIDAS POR PRIONES

Para el diagnóstico de las EPP en el ser humano se han propuesto los criterios que se recogen en la Tabla 2. El criterio morfológico principal para el diagnóstico ha sido tradicionalmente la espongirosis, aunque ya se ha señalado que en algunos casos —sobre todo de SGSS y de kuru— ésta no es una alteración histológica que se observe de forma invariable. Hoy en día es la combinación de los criterios expuestos, y sobre todo de los tres últimos, la que permite establecer con fiabilidad el diagnóstico de EPP y de la variante específica de la misma.

En lo que respecta a la realización de biopsia cerebral para el diagnóstico de la ECJ y teniendo en cuenta la transmisibilidad de las EPP, diversas autoridades en la materia han rechazado su realización «bajo ningún concepto» (45) debido a la posible focalidad de las alteraciones neuropatológicas —que podrían no estar presentes en el tejido extraído— y al problema que plantea la descontaminación del material quirúrgico utilizado en la realización de la misma. Otros autores señalan que sólo se debe realizar «...si se considera seriamente alguna alternativa tratable al diagnóstico de ECJ» (57). Aunque las alteraciones ultraestructurales observadas en las neuronas en casos de ECJ tienen valor para el diagnóstico neuropatológico, autoridades como Gajdusek señalan claramente que «... en ninguno de nuestros casos fue necesario el estudio ultraestructural, que -de todas maneras- no es recomendable dada la imposibilidad de descontaminar los instrumentos utilizados para llevarlo a cabo.» (57).

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Desgrandchamps D, Rieder HL, Marti B. Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1994; 343:1229.
- 2 Packer RJ, Cornblath DR, Gonatas RK, Bruno LA, Asbury AK. Creutzfeldt-Jakob disease in a 20-year-old woman. *Neurol* 1980; 30:490-496.
- 3 Heidenhain A. Klinische und anatomische untersuchungen uber eine eigenartige erkrankung des zentralnervensystems im praesenium. *Z Ges Neurol Psychiatry* 1928; 118:49.
- 4 Brownell B, Oppenheimer DR. An ataxic form of subacute presenile polioencephalopathy (Creutzfeldt-Jakob Disease). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1965; 28:350-361.

Enfermedades producidas por priones

- 5 Garcin R, Brion S, Khochnevis AA. Le syndrome de Creutzfeldt-Jakob et le syndromes corticostriés du presenium (a l'occasion de 5 observations anatomo-cliniques). *Rev Neurol (Paris)* 1963; 109:419-441.
- 6 Salazar AM, Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr. Syndromes of amyotrophic lateral sclerosis and dementia: Relation to trasmissible Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1983; 14:17-26.
- 7 Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC, Asher DM, et al. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): Transmission to chimpanzee. *Science* 1968; 161:388-389.
- 8 Bertoni JM, Brown P, Goldfarb LG, et al. Familial Creutzfeldt-Jakob disease (codon 200 mutation) with supranuclear palsy. *J Am Med Assoc* 1992; 268:2413-2415.
- 9 Brown P, Goldfarb LG, Kovanen J, et al. Phenotypic characteristics of familial Creutzfeldt-Jakob disease associated with the codon 178 Asn PRNP mutation. *Ann Neurol* 1992; 31:282-285.
- 10 Goldfarb LG, Petersen RB, Tabaton M, et al. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: Disease phenotype determined by a DNA polymorphism. *Science* 1992; 258:806-808.
- 11 Gibbs CJ Jr, Joy A, Heffner R, et al. Clinical and pathological features and laboratory confirmation of Creutzfeldt-Jakob disease in a recipient of pituitary derived human growth hormone. *N Engl J Med* 1985; 313:734-738.
- 12 Markus HS, Duchon LW, Parkin EM, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in recipients of human growth hormone in the United Kingdom: A clinical and radiographic study. *Q J Med* 1992; 82:43-51.
- 13 Cochius JI, Burns RJ, Blumbergs PC. Creutzfeldt-Jakob disease in a recipient of human pituitary-derived gonadotrophin. *Aus NZJ Med* 1990; 20:592-593.
- 14 Dumble LJ, Klein RD. Creutzfeldt-Jakob legacy for Australian women treated with human pituitary gonadotrophins (letter). *Lancet* 1992; 340:847-848.
- 15 Kuritzky A, Davidovitch S, Sandbank U, et al. Normal EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1980; 30:1134-1135.
- 16 Tietjen GE, Drury I. Familial Creutzfeldt-Jakob disease without periodic EEG activity. *Ann Neurol* 1990; 28:585-588.
- 17 Galvez S, Cartier L. Computed tomographic findings in 15 cases of Creutzfeldt-Jakob disease with histological verification. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47:1244-1246.
- 18 Milton WJ, Atlas SW, Lavi E, Mollman JE. Magnetic resonance imaging in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1991; 29:438-440.
- 19 Hayashi R, Hanyu N, Kuwabara T, Moriyama S. Serial computed tomographic and electroencephalographic studies in Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neurol Scand* 1992; 85:161-165.
- 20 Schlenska GK, Walter GF. Serial computed tomography findings in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuroradiology* 1989; 31:303-306.
- 21 Yamamoto K, Morimatsu M. Increased signal in basal ganglia and white matter on magnetic resonance imaging in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1992; 32:114.
- 22 Gajdusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea. The endemic occurrence of "kuru" in the native population. *N Engl J Med* 1957; 257:974-978.
- 23 Gajdusek DC. Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. *Science* 1977; 197:943-960.
- 24 Gajdusek DC, Zigas V. Clinical, pathological and epidemiological study of an acute progressive degenerative disease of the central nervous system among natives of the Eastern Highlands of New Guinea. *Am J Med* 1959; 26:442-469.
- 25 Alpers MP. Epidemiology and ecology of kuru. In: Prusiner SB, Hadlow WJ, eds. *Slow transmissible diseases of the nervous system*. New York, Academic Press; 1979:67-90.
- 26 Hornabrook RW. Kuru: A subacute cerebellar degeneration-the natural history and clinical features. *Brain* 1968; 91:53-74.
- 27 Kuzuhara S, Kanazawa I, Sasaki H, et al. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *Ann Neurol* 1983; 14:216-225.
- 28 Hudson AJ, Farrell MA, Kalnins R, Kaufmann JCE. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with coincidental familial onset. *Ann Neurol* 1983; 14:670-678.
- 29 Hsiao K, Baker HF, Croww TJ, et al. Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann-Sträussler syndrome. *Nature* 1989; 338:342-345.
- 30 Kretzschmar HA, Honold D, Seitelberger F, et al. Prion protein mutation in family first described by Gerstmann, Sträussler, Scheinker (letter). *Lancet* 1991; 337:1160.
- 31 Hsiao K, Cass C, Schellenberg GD, et al. A prion protein variant in a family with the telencephalic form of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome. *Neurology* 1991; 41:681-684.
- 32 Hsiao K, Dlouhy S, Ghettys B, et al. Mutant prion proteins in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with neurofibrillary tangles. *Nature Genet* 1992; 1:68-71.
- 33 Dlouhy SR, Hsiao K, Farlow MR, et al. Linkage of the indiana kindred of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease to the prion protein gene. *Nature Genet* 1992; 1:6467.
- 34 Wimberger D, Uranitsch K, Schindler E, Kramer J. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome: MR findings. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17:326-327.
- 35 Medori R, Tritschler HJ, Leblanc A, et al. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med* 1992; 326:444-449.
- 36 Manetto V, Medori R, Cortelli P, et al. Fatal familial insomnia: Clinical and pathological study of five new cases. *Neurology* 1992; 42:312-319.
- 37 Medori R, Montagna P, Tritschler HJ, et al. Fatal familial insomnia: A second kindred with mutation of prion protein gene at codon 178. *Neurology* 1992; 42:669-670.
- 38 Lantos PL. From slow virus to prion: a review of transmissible spongiform encephalopathies. *Histopathology* 1992; 20:1-11.
- 39 Kitamoto T, Muramoto T, Mohri S, Doh-Ura K, Tateishi J. Abnormal isoform of prion protein accumulates in follicular dendritic cells in mice with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Virol* 1991; 65:6292-6295.
- 40 Tomlinson BE. Creutzfeldt-Jakob disease. En: Adams JH, Duchon LW (eds). *Greenfield's Neuropathology*. 5^a ed. Londres: Edward Arnold, 1992:1366-1375.
- 41 Weller RO, Steart PV, Powell-Jackson JD. Pathology of Creutzfeldt-Jakob disease associated with pituitary-derived human growth hormone administration. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1986; 12:117-129.
- 42 Lafarga M, Berciano MT, Suarez I, Viadero CF, Andres MA, Berciano J. Cytology and organization of reactive astroglia in human cerebellar cortex with severe loss of granule cells: a study on the ataxic form of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci* 1991; 40:337-352.
- 43 Leetsma JE. Jakob-Creutzfeldt disease. En Davis RL, Robertson DM (eds). *Textbook of Neuropathology*. 1^a ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1985:771-775.
- 44 Masters CL, Richardson EP. Subacute spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). The nature and evolution of spongiform change. *Brain* 1978; 101:333-334.
- 45 Bell JE, Ironside JW. Neuropathology of spongiform encephalopathies in humans. *Br Med Bull* 1993; 49:738-777.
- 46 Jones DP, Nevin S. Rapidly progressive cerebral degeneration (subacute vascular encephalopathy) with mental disorder, focal disturbances, and myoclonic epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1954; 17:148.
- 47 Chou SM, Payne WN, Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC. Transmission and scanning electron microscopy of spongiform change in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 1980; 103:885-904.
- 48 Prusiner SB. Genetic and infectious prion diseases. *Arch Neurol* 1993; 50:1129-1153.
- 49 Tateishi J, Doi H, Sato Y, et al. Experimental transmission of human subacute spongiform encephalopathy to small rodents, III: further transmission from three patients and distribution patterns of lesions in mice. *Acta Neuropathol (Berl)* 1981; 53:161-163.
- 50 Kim JH, Manuelidis EE. Neuronal alterations in experimental Creutzfeldt-Jakob disease: a Golgi study. *J Neurol Sci* 1989; 89:92-101.
- 51 Lewin PK, Edwards V. Mitochondrial inclusions in neurons of Creutzfeldt-Jakob-like disease. *Lancet* 1991; 337:236-237.
- 52 Liberski PP, Budka H, Sluga E, Barcikowska MA, Kwiecinski H. Tubulovesicular structures in Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neuropathol* 1992; 84:238-242.
- 53 Kawata A, Masakazu S, Oda M, Hayashi H, Tanabe H. Creutzfeldt-Jakob disease with congophilic kuru plaques: CT and pathological findings of the cerebral white matter. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:849-851.

- 54 Ironside JW, Barrie C, McArdle L, Bell JE. Microglial reactions in human spongiform encephalopathies (Abstract). *Neuropathol Appl Neurobiol* 1993; 19:203.
- 55 Hulette CM, Downey BT, Burger PC. Macrophage markers in diagnostic neuropathology. *Am J Surg Pathol* 1992; 15:493-499.
- 56 Suenaga T, Hirano A, Llena JF, Ksiezak-Reding H, Yen SH, Dickson DW. Ubiquitin immunoreactivity in kuru plaques in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1990; 28:174-177.
- 57 Brown P, Gibbs CJ Jr, Rodgers-Johnson P et al. Human spongiform encephalopathy: The National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 1994; 35:513-529.
- 58 Billette de Villemeur T, Gelot A, Deslys JP et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease in three growth hormone recipients: a neuropathological study. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1994; 20:111-117.
- 59 Tintner R, Brown P, Hedley-Whyte ET, Rappaport EB, Piccardo CP, Gajdusek DC. Neuropathologic verification of Creutzfeldt-Jakob disease in the exhumed American recipient of human pituitary growth hormone. *Neurology* 1986; 36:932-936.
- 60 Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs CJ. Creutzfeldt-Jakob disease: virus isolations from the Gerstmann-Sträussler syndrome. *Brain* 1981; 104:559-588.
- 61 Kitamoto T, Tateishi J, Tashima T et al. Amyloid plaques in Creutzfeldt-Jakob disease stains with prion protein antibodies. *Ann Neurol* 1986; 20:204-208.
- 62 Bockman JM, Kingsbury DI, McKinley MP, Bendheim PE, Prusiner SB. Creutzfeldt-Jakob disease prion proteins in human brains. *N Engl J Med* 1985; 312:73-78.
- 63 Kitamoto T, Shin RW, Doh-ura K et al. Abnormal isoform of prion proteins accumulates in the synaptic structures of the central nervous system in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Pathol* 1992; 140:1285-1294.
- 64 Editorials. Prion disease: spongiform encephalopathies unveiled. *Lancet* 1990; 336:21-22.