

# Revisión del espectro clínico de encefalopatías espongiformes a propósito de tres casos clínicos

Autor: Daniel Casquete

Sánchez

Tutor: Miguel Ángel Tola Arribas



# Índice

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Introducción</b>                    | <b>5</b>  |
| <b>Casos clínicos</b>                  | <b>5</b>  |
| <b>Epidemiología</b>                   | <b>9</b>  |
| <b>Patogenia</b>                       | <b>11</b> |
| <b>Espectro clínico de la ECJ</b>      | <b>14</b> |
| <b>Diagnóstico de las prionopatías</b> | <b>18</b> |
| <b>Discusión</b>                       | <b>23</b> |
| <b>Bibliografía</b>                    | <b>24</b> |
| <b>Anexo: imágenes</b>                 | <b>27</b> |



# Introducción

Las prionopatías son un grupo de enfermedades peculiar, debido a que pueden desarrollarse de forma hereditaria, esporádica, o bien infecciosa (transmitidas por la ingestión de carne contaminada por priones o bien por iatrogenia con productos contaminados). La principal enfermedad, que será sobre la que verse la mayor parte de este trabajo, es la encefalopatía de Creutzfeldt-Jakob o ECJ. Es además, una de las pocas enfermedades que le valieron a su descubridor un Premio Nobel de Medicina. Stanley B. Prusiner, nacido en 1942, vio que había casos de una enfermedad neurodegenerativa de rápida progresión, tanto adquiridos como familiares, y que los cerebros afectados de esta enfermedad seguían transmitiendo la enfermedad después de tratarlos con enzimas que escindían el DNA, pero tras tratarlos con proteasas la tasa de transmisión era menor. Prusiner empezó a trabajar con la hipótesis de un agente infeccioso proteico, carente de ácidos nucleicos, y demostró también la existencia del gen PRNP, que codificaba para la proteína normal (PrPc). Años más tarde describió los priones, y la transformación de la PrPc en PrPSc, lo que le sirvió para ganar el Nobel en 1997. Curiosamente el descubrimiento de otra prionopatía, el kuru, le valió a C. Gajdusek el Premio Nobel de Medicina en 1976.

Las manifestaciones clínicas de las diferentes prionopatías son más o menos uniformes, si bien puede haber pequeñas diferencias dependientes de la forma de adquisición, y se han descrito varias enfermedades según estas diferencias en la clínica. Se puede dar tanto el fenómeno de que una misma clínica pueda estar producida por diferentes causas (por ejemplo la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica o la hereditaria) o que una causa común se manifieste clínicamente de forma heterogénea (por ejemplo los distintos polimorfismos del codón 129, que se verán más adelante, que pueden dar ECJ o insomnio fatal familiar por el cambio de un aminoácido).

Actualmente no se dispone de tratamiento para este grupo de enfermedades, por lo que el trabajo no tendrá apartado de tratamiento.

## Casos clínicos

Los tres casos clínicos se dieron en pacientes del Hospital Universitario Río Hortega, del Área Oeste de Valladolid, entre el 2010 y la actualidad.

### Caso 1

Paciente varón de 71 años, con antecedentes de hipertrofia benigna de próstata, psoriasis y alergia a AINE. Seguido en consultas de Neurología por un cuadro de torpeza motora e inestabilidad de la

marcha desde septiembre de 2011. Desde la consulta se había solicitado una RM y un DaTSCAN ante la presencia de temblor fino distal, sospechando una sinucleopatía.

Acudió a Urgencias en diciembre de ese mismo año por y se le diagnosticó de síndrome parkinsoniano, que no respondía a levodopa. Ingresó en Neurología para estudio de demencia progresiva rápida asociada a mioclonias generalizadas, ataxia grave y alucinaciones visuales recurrentes.

A la exploración física destacaba una disartria cerebelosa, desorientación, fallos de atención y concentración, mioclonias generalizadas que se activaban con estímulos táctiles y auditivos y rigidez leve.

Se solicitaron diversas pruebas diagnósticas entre las cuales destacan los hallazgos en la resonancia magnética: en las secuencias flair y de difusión (DWI) se apreció hiperintensidad cortical y en los caudados, putámenes y ambos tálamos. En el electroencefalograma (EEG) se observó actividad basal con enlentecimiento leve-moderado, con complejos periódicos con ondas agudas trifásicas de intervalo corto y distribución difusa. La proteína 14-3-3 en LCR fue positiva. Se enviaron muestras de sangre al Centro Nacional de Encefalopatías Espongiformes para la determinación del polimorfismo del codón 129, que resultó ser metionina-valina. No se encontraron mutaciones en el gen de la proteína priónica.

Se realizó el diagnóstico de ECJ esporádica clínicamente probable, y se tratan las mioclonias con clonazepam. Se le da el alta al domicilio.

En marzo de 2012 vuelve a ingresar en el contexto de un síndrome febril con focalidad respiratoria, con sospecha de broncoaspiración por disfagia progresiva. Se encuentra en una situación de mutismo acinético que evoluciona hasta coma arreactivo. Fallece en el hospital a final de mes.

En el informe de la necropsia, del Hospital Universitario Fundación Alcorcón, de Madrid, se apreció leve atrofia cortical global macroscópicamente. Al microscopio se observó cambio espongiiforme del neuropilo, con vacuolas de pequeño calibre, astrocitosis y pérdida neuronal. Se encontraron estas alteraciones en la sustancia gris cortical (predominio en la capa V), hipotálamo y tálamo, y troncoencéfalo. En el cerebelo había poca vacuolización, pero hay leve astrocitosis y placas tipo Kuru. Tras inmunotinción con anticuerpo 3F4, se observaron en sustancia gris cortical, ganglios basales y cerebelo depósitos de PrPSc con patrón sináptico difuso. Había pocos depósitos de beta amiloide y proteína Tau (que podrían hablarnos del comienzo de una enfermedad de Alzheimer), y ninguna alteración tras tinción con alfa-sinucleína.

## **Caso 2**

Paciente varón de 64 años que ingresó en julio de 2011 para estudio de síndrome cerebeloso subagudo. Con antecedentes personales de HTA y enfisema.

Antecedentes familiares: padre fallecido a los 45 años por un cuadro de deterioro neurológico con demencia de instauración rápida, que murió en el plazo de un año desde el diagnóstico. Tía paterna fallecida en torno a los 60 años por un cuadro de deterioro neurológico progresivo de evolución rápida en el que se sospechó un tumor cerebral. Prima hermana, hija de la tía paterna, comenzó a los 55 años con ataxia progresiva seguida de demencia de rápida evolución y muerte en el plazo de dos años. Es un caso atípico por la prolongada supervivencia desde el momento del diagnóstico.

El paciente acudió por primera vez a la consulta en junio de 2011, refiriendo un cuadro de inestabilidad de instauración brusca y dificultad para la fijación visual. Refería un episodio similar que tuvo lugar en octubre de 2010, con mejoría posterior. A la exploración física destacaba un nistagmus horizontal sin componente rotatorio que desaparecía al cambiar la fijación, una disartria leve, una ataxia de la marcha de predominio en el tronco, sin temblor ni mioclonias.

En la RM con secuencia de difusión se evidenció únicamente atrofia cortical supra e infratentorial significativa para su edad. El EEG fue normal. Se solicitó el estudio genético del gen PRNP de encefalopatías espongiiformes al Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III, y se identificó la mutación D178N en dos muestras separadas. La proteína 14-3-3 en LCR fue negativa. Un PET cerebral realizado en una clínica privada mostró hipometabolismo cortical generalizado.

Con estos datos, se le diagnosticó de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob hereditaria, y se informó a las hijas de la posibilidad de realizarse un estudio genético, que rechazan.

El fenotipo clínico fue de la ECJ, pero no se pudo evaluar codón 129. No se sabía si en el alelo mutado había metionina o valina. En función de si fuera uno u otro, podría darse ECJ o insomnio fatal familiar, aunque a veces la clínica se entremezcla y se hace difícil distinguir ambos cuadros.

En este caso destacan que tanto el deterioro cognitivo como las mioclonias aparecieron tardíamente. El paciente falleció el 1 de enero de 2013, por fallo multiorgánico en el contexto de una infección respiratoria. No se realizó la autopsia aunque el diagnóstico es de certeza por la presencia de la mutación.

### **Caso 3**

Mujer de 42 años sin antecedentes personales o familiares de interés, comenzó a principios de diciembre de 2013 con cefalea de características tensionales y episodios de mareo que en principio se catalogaron como vértigo periférico. Ingresó en el Hospital Río Hortega el 19 de enero de 2014 con ataxia de la marcha intensa, disartria, incoordinación de miembros izquierdos, diplopía ocasional y trastornos en la esfera afectiva con tendencia al llanto y crisis de ansiedad ocasionales.

A la exploración se evidenció disminución de la fluidez del lenguaje, disartria cerebelosa, temblor de acción bilateral de predominio izquierdo, disimetría y ataxia de la marcha intermitente.

En cuanto a las exploraciones complementarias, destacamos una resonancia magnética con alteración de la señal cortical fronto-parieto-temporal derecha, núcleos caudados y lenticulares en su porción anterior, con aumento de señal en secuencias T2 y flair y restricción en la difusión. Se observó el EEG característico, con actividad periódica de ondas trifásicas de distribución difusa, repetidas cada 0'5-1 segundos. En LCR, la proteína 14-3-3 fue positiva. Se le diagnosticó de encefalopatía espongiiforme probable, con fenotipo de ECJ.

Durante el ingreso sufrió un rápido deterioro, perdiendo la capacidad de deambulación a los pocos días, y comenzando con mioclonias continuas en extremidades. Cognitivamente, en una semana se instauró una situación de mutismo acinético con mioclonias sensibles a estímulos sonoros y táctiles. Falleció el 10 de marzo por fallo multiorgánico secundario a una infección respiratoria

En el informe de la necropsia del Hospital Universitario Fundación Alcorcón, macroscópicamente se evidenció atrofia bastante evolucionada para la edad de la paciente.

Se observó degeneración espongiiforme del neurópilo, consistente en vacuolas de pequeño-mediano calibre, pérdida neuronal y astrocitosis, de variable intensidad según las diferentes áreas. La degeneración se observa en la sustancia gris cortical (predominio en capas I y II), especialmente en la corteza orbitofrontal y el área visual primaria. También se observa en tálamo, hipotálamo, caudado, putamen, núcleo lenticular y cerebelo, y un poco en la protuberancia y los colículos.

No se observaron placas de amiloide ni alfa-sinucleína, pero tras la inmunotinción con el anticuerpo 3F4 se observan depósitos de PrPSc sinápticos difusos en córtex, ganglios basales y cerebelo.

# Epidemiología

Las prionopatías son muy poco frecuentes, con incidencias de entre 1 y 2 casos por millón de habitantes y año en todo el mundo, y causan en torno a 1 de cada 10.000 muertes. La incidencia es similar en ambos sexos, y la edad media de aparición es 60 años.

No se ha podido demostrar la exposición a ningún agente causante ni en los casos esporádicos ni en los familiares. La variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ o CJD) se ha planteado que pudiera tener relación con el consumo de carne bovina contaminada por su concentración en determinadas zonas geográficas y su evolución, si bien no se ha llegado a demostrar en ningún estudio. Por tanto, el único factor de riesgo conocido es la edad.

Cuando se lleva a cabo una vigilancia epidemiológica más exhaustiva, esto es, aumentando las autopsias en pacientes ancianos con demencia, se ve que la incidencia aumenta. Estos casos no llegan a ser diagnosticados.

Hay algunos *clusters* de interés en determinados países:

- Gran Bretaña concentra la mayoría de casos de la variante de la ECJ.
- También Gran Bretaña, junto con Francia, acumula gran parte de los casos de origen iatrógeno por administración de hormonas de hipófisis de cadáver contaminada.
- Japón aglutina la mayoría de casos iatrogénos por implantes de duramadre contaminada.
- En determinadas áreas geográficas se encuentran con más frecuencia algunas mutaciones. Cabe destacar en este grupo el País Vasco, donde hay un cluster de la mutación D178N, y donde está documentada la mayor tasa anual de casos del mundo, con 2'1 casos por millón de habitantes y año desde el año 2001 (3).

## Clasificación de las prionopatías

### Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Es la prionopatía humana más frecuente, y sobre la que versará el cuerpo del trabajo. Dentro de ella haremos la siguiente división en función de la etiología:

- **Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica o clásica (sCJD):** representa el 85% de los casos.
- **Variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJD):** representa menos del 1% de los casos descritos, con 173 descritos en Gran Bretaña y 50 en el resto del mundo (5 en España).

- **Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar o hereditaria (fCJD):** representa el 10-15%. Hay alrededor de 30 mutaciones descritas en el gen PRNP, situado en el brazo corto del cromosoma 20. Se transmite con herencia autosómica dominante.
- **Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica (iCJD):** representa también un pequeño número de casos, menor del 1%, y principalmente comprende casos por injertos de duramadre y administración de hormonas hipofisarias de cadáveres contaminados.

### **Insomnio familiar fatal**

Es una prionopatía genética relacionada con la mutación D178N del gen PRNP, generalmente cuando en el codón 129 del alelo mutado se encuentra de forma homocigótica metionina. En caso de que el paciente fuese homocigoto para valina en lugar de metionina, el fenotipo suele similar al de la ECJ clásica.

La edad de comienzo se sitúa entre los 25 y los 61 años, y la enfermedad dura de media unos 13 meses. Suelen comenzar con nerviosismo o ansiedad, y desarrollan un insomnio resistente a hipnóticos, con hiperhidrosis, hipertensión, taquicardias, hipertermia, pérdida de peso y alteración de la secreción hormonal en relación con los ritmos circadianos. El insomnio puede ser indetectable si no se hacen polisomnografías, y se acompaña de delirios y alucinaciones nocturnas o incluso diurnas. Acaban desarrollando mioclonías, temblor, ataxia y signos piramidales, hasta llegar al estado vegetativo.

### **Enfermedad de Gertsman-Sträussler-Scheinker**

Es la variedad más infrecuente dentro de las genéticas. Varias mutaciones del gen PRNP pueden dar lugar a una proteína truncada que origina un depósito de placas de amiloide que provoca atrofia de tronco y cerebelo. También en este caso se ha descrito la mutación D178N.

Debuta alrededor de la sexta década de la vida con una combinación de síntomas espinocerebelosos (disestesia, hiporreflexia) y demencia. Dentro de una misma familia puede tener variabilidad hasta el punto que en unos pacientes puede simular una demencia tipo Alzheimer y en otros una demencia frontotemporal. La evolución es relativamente lenta.

## **Kuru**

Actualmente el kuru ya solo tiene interés histórico. En su día fue una epidemia entre las tribus Fore de Papúa Nueva Guinea, que en el ritual mortuario practicaban el canibalismo con el cadáver. Los hombres sólo comían el músculo, y por lo general no se veían afectados; al contrario que mujeres y niños, que comían las vísceras, entre ellas el cerebro. Al dejar de practicar el canibalismo en la década de 1950, la enfermedad ha desaparecido, aunque se han descrito casos hasta 2004, con latencia de hasta unos 50 años.

## **Patogenia**

En un principio las prionopatías se definían como trastornos neurodegenerativos de causa incierta. Pese a que se demostró el carácter familiar en algunos grupos de pacientes, la transmisión tanto de ECJ y el kuru a los monos, se empezaron a contemplar las prionopatías como enfermedades de etiología infecciosa. Con el tiempo se aclararon las peculiaridades de los priones, que explican cómo estas enfermedades pueden manifestarse tanto de forma hereditaria como de forma infecciosa (en ambas interviene un metabolismo aberrante de la proteína priónica).

Anatomopatológicamente, las prionopatías comparten pérdida neuronal, proliferación glial, ausencia de respuesta inflamatoria y degeneración vacuolar del neurópilo (lo cual da la apariencia esponjiforme).

## **Biología del prion**

Prusiner definió en 1982 el término “prion” como un pequeño patógeno infeccioso de naturaleza proteica y aparentemente carente de ácidos nucleicos. La proteína priónica (denominada de forma abreviada PrP) es el componente clave, y posiblemente único, del prion. La forma celular de esta proteína se denomina PrPC, y la forma patógena (encontrada por primera vez en cerebros de ovejas con scrapie), PrPSc. Estas dos últimas son isómeros conformacionales, respectivamente plegadas en hélice alfa y lámina beta.

La función normal de PrPC es por el momento desconocida. Algunos estudios han demostrado que es capaz de unirse reversiblemente al cobre iónico, sugiriendo que puedan intervenir en la homeostasis del cobre, y por consiguiente en la endocitosis y neurotransmisión, en las cuales interviene dicho metal. También podría tener un

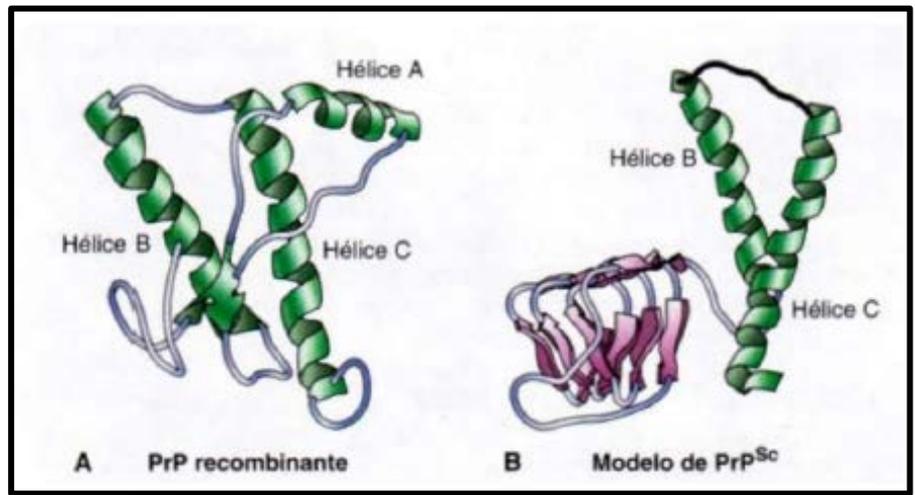


Imagen tomada del manual Medicina Interna de Harrison (1)

papel en la regulación de la apoptosis. Se ha encontrado PrPC en células del sistema inmune, eritrocitos y plaquetas, sugiriendo que podría también intervenir en la respuesta inmune.

En la formación de PrPC son procesos clave las diferentes glicosilaciones a lo largo de toda la proteína y las variaciones de los extremos amino-terminal y carboxi-terminal. Cambios en estos dominios proporcionan diferentes movilidades electroforéticas a las variantes de PrPSc, y se han relacionado con distintas variantes de las prionopatías.

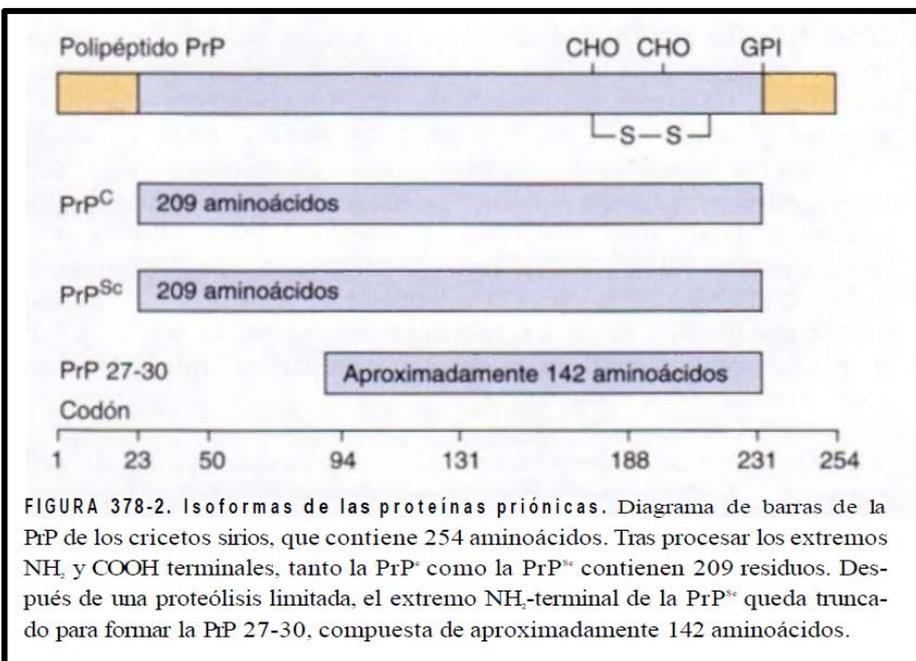


FIGURA 378-2. Isoformas de las proteínas priónicas. Diagrama de barras de la PrP de los cricetos sirios, que contiene 254 aminoácidos. Tras procesar los extremos NH<sub>2</sub> y COOH terminales, tanto la PrP<sup>c</sup> como la PrP<sup>Sc</sup> contienen 209 residuos. Después de una proteólisis limitada, el extremo NH<sub>2</sub>-terminal de la PrP<sup>Sc</sup> queda truncado para formar la PrP 27-30, compuesta de aproximadamente 142 aminoácidos.

Imagen tomada del manual Medicina Interna de Harrison (1)

PrPC aparece en células normales como proteína de membrana, de ahí que se la haya relacionado con la endocitosis de la respuesta inmune. PrPSc, en cambio, se acumula en el citoplasma celular, en forma de vacuolas o lisosomas. A día de hoy aún se desconoce cómo ocurre el primer paso de PrPC a PrPSc, pero esta primera conversión probablemente desate una conversión a PrPSc en cadena.

Hay varias hipótesis que defienden que las primeras PrPSc se originan, al menos en las prionopatías adquiridas, en el tejido linforreticular (por ejemplo, ratones esplenectomizados tardaban más en desarrollar la enfermedad). Estas PrPSc pasan al sistema nervioso central por transporte a lo largo de los axones, tanto lento como rápido.

## **Neuropatología**

Se piensa que la PrPSc podría tener alguna función en las células normales, y verse aumentada en estados dismetabólicos, aunque no se ha llegado a concretar. La PrPSc es resistente a las proteasas, como se veía en la imagen anterior, su extremo amino-terminal forma la denominada PrP 27-30, de unos 142 aminoácidos.

La acumulación de PrPSc parece ser neurotóxica, pues induce a apoptosis y necrosis celular in vitro. En la autopsia, macroscópicamente se aprecia atrofia en la mayoría de los casos, que suele ser de la sustancia gris superficial y puede incluir la sustancia gris profunda: caudado, putamen y tálamo. Al contrario que en la enfermedad de Alzheimer, el hipocampo no se suele afectar.

En las prionopatías por lo general hay afectación en tres niveles:

- Cambio esponjiforme: se crean vacuolas redondas, de entre 20 y 50 micras; es un proceso intraneuronal. Otras enfermedades neurodegenerativas pueden presentar también vacuolización (astrocitosis, demencia por cuerpos de Lewy, neuropatía hipóxica isquémica aguda), pero las vacuolas son más grandes y se presentan en otras áreas.
- Pérdida neuronal sin inflamación: es característica de las capas corticales III, IV y V, y es un proceso ultraestructural.
- Acumulación de proteína priónica anormal.

Algunas teorías novedosas sugieren que podría haber un receptor para proteínas 'asesinas'. Según estas, PrPc bloquearía este receptor y PrPSc no sería capaz de bloquearlo, llevando a la apoptosis o necrosis.

## **Genética de las prionopatías**

El gen que codifica para PrP se denomina PRNP, y está en el brazo corto del cromosoma 20. Se han identificado más de 50 mutaciones predisponentes distintas en este gen para las formas familiares, tanto de ECJ como de Síndrome de Gertsman-Sträussler-Scheinker y el insomnio fatal familiar.

Existe pleiotropía genética, es decir, una misma mutación puede causar diferentes cuadros clínicos en diferentes individuos o en diferentes familias. Por ejemplo, la mutación D178N, en la que se cambia asparagina por aspartato en el codón 178, se ha descrito en familias con las tres prionopatías hereditarias antes comentadas.

El codón 129 es un codón polimórfico. Los individuos sanos tienen valina o metionina, que no parecen tener papel patogénico de por sí. Sin embargo, estudios que correlacionan genotipo y fenotipo sugieren que cambios en el codón 129 modifican el efecto de otras mutaciones patogénicas del PRNP. Los pacientes con la mutación D178N (antes comentada, en el codón 178) homocigotos para valina en el codón 129 suelen desarrollar ECJ, mientras que los homocigotos para metionina son más proclives a desarrollar insomnio fatal familiar. Sin embargo, la presentación clínica, como hemos dicho, puede variar incluso en individuos de la misma familia con la misma mutación.

Al contrario que la ECJ familiar, la esporádica, la iatrogénica y la variante no parecen estar asociadas con mutaciones en el gen PRNP, si bien el fenotipo del codón 129 aparentemente afecta a la susceptibilidad y posiblemente a la expresión clínica de la enfermedad. Mientras el 51% de la población general es heterocigoto valina-metionina en este codón, entre el 85-95% de pacientes con ECJ esporádica son homocigotos.

## Espectro clínico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Como ya se dijo en el apartado de 'Clasificación de las prionopatías', esta parte se centrará solo en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (de forma abreviada ECJ o CJD, en inglés).

### **Síntomas y signos generales**

Las dos manifestaciones clínicas cardinales de la sCJD (variante esporádica, que representa el 85% de los casos) son el deterioro mental progresivo y rápido y las mioclonias:

- El deterioro mental puede manifestarse de diversas formas en estadios iniciales: demencia, cambios en el comportamiento, fallos de concentración y memoria, cambios de humor (apatía y depresión son los más frecuentes, mientras que euforia, labilidad emocional y ansiedad son menos frecuentes). Trastornos del sueño, particularmente hipersomnia, pero también insomnio, son frecuentes. A medida que la enfermedad avanza, el síntoma predominante es la demencia.
- Las mioclonias están presentes en más del 90% de los pacientes durante la evolución de la enfermedad, aunque pueden faltar en el debut. Las mioclonias persisten durante el sueño, y

se exacerban en respuesta a estímulos. Siempre habría que considerar ECJ espontánea en un paciente con demencia rápidamente progresiva y mioclonias.

La muerte ocurre una media de un año después del diagnóstico, por diversas causas, de las cuales la primera son las infecciones (especialmente la respiratoria). Algún paciente ha llegado a vivir hasta 5 años. Lo normal es que a las semanas o pocos meses del diagnóstico los pacientes estén ya encamados, aperceptivos e incontinentes. Hay tres picos de mortalidad desde el comienzo de la sintomatología: el primero a los 3 meses, el segundo a los 6 meses, y el tercero en torno al año.

Aproximadamente dos tercios de los pacientes tienen a lo largo de la evolución de la enfermedad signos extrapiramidales como hipocinesia y manifestaciones cerebelosas como nistagmo y ataxia, que se presentan como los síntomas de inicio de la enfermedad en el 20-40% de los pacientes. Particularmente, en ECJ iatrogénica relacionada con gonadotropinas, hormona del crecimiento e injertos de duramadre son muy propensos a presentar el síndrome cerebeloso como único síntoma al inicio de la enfermedad.

En torno a un tercio de los pacientes tienen pródromos en forma de sintomatología inespecífica como fatiga, alteraciones del sueño, pérdida de peso y cefalalgia.

Los pacientes jóvenes con ECJ esporádica tienen particularidades: en una serie de 52 casos de pacientes con ECJ esporádica menores de 50 años, los síntomas psiquiátricos fueron los más prominentes, y la enfermedad suele tener un curso más prolongado que en pacientes más mayores. Estos datos podrían hacer sospechar en un principio la variante de la ECJ (que se verá más adelante), pero acabaron siendo diagnosticados con certeza de ECJ esporádica.

Algunos hallazgos, aunque coherentes con ECJ, deben hacernos pensar en un diagnóstico alternativo, sobre todo si son el signo o síntoma predominante del cuadro. Estos son, entre otros, anomalías en los pares craneales, anomalías sensitivas y compromiso del sistema nervioso periférico.

No son características las anomalías en la respuesta pupilar, movimientos extraoculares, neuropatía del trigémino y disfunción vestibulococlear, si bien han sido descritos en algunos casos aislados. Los síntomas y signos sensitivos son comunes únicamente en la ECJ variante, y atípicos del resto de prionopatías.

### **Subtipos moleculares de ECJ esporádica**

Se ha establecido una clasificación en función del polimorfismo del codón 129 y la movilidad electroforética de la PrPSc, que diferencia seis fenotipos:

- Los fenotipos MM1 y MV1 se correlacionan con la ECJ clásica, con edad de debut avanzada y demencia rápidamente progresiva con mioclonias. Representan el 70% de los casos.
- VV2 se relaciona con variantes que presentan ataxia en el debut, demencia tardía y más duración de la enfermedad. Representa el 15% de los casos.
- MV2 representa el 9% de los casos, que tienen una duración media de 17,1 meses y manifestaciones psiquiátricas prominentes.
- MM2 puede presentarse con predominio de sintomatología talámica o cortical. Algunos pacientes tienen edades de debut más tempranas y duraciones de la enfermedad más largas. Representa el 2% de los casos.
- Por último, el 1% de los casos son VV1, con predominio de la demencia, de progresión más lenta.

### **Variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob**

La variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vECJ o vCJD) merece una mención aparte, debido a que su presentación clínica es diferente a la esporádica, la familiar y la iatrogénica. La edad de debut de los síntomas es más temprana, la enfermedad progresa más lentamente y por tanto la media de supervivencia es mayor. También hay diferencias en la neuropatología y en la presentación clínica.

En cuanto a la relación entre la vECJ y la encefalopatía espongiforme bovina (EEB o BSE), no hay certeza de que haya una transmisión del ganado bovino a la raza humana, pero sí que hay mucha evidencia que habla a favor. Por ejemplo, la aparición de los primeros casos de vECJ ocurrió poco después de que tuviera lugar una epidemia de EEB en el Reino Unido. La vía de transmisión de los priones a los bóvidos es a día de hoy desconocida, si bien se piensa que podrían haber pasado priones procedentes de ovejas con scrapie a través de piensos contaminados, o incluso a través del suelo.

El hecho de que en ambas vECJ y EEB se evidencie el patrón de PrPSc tipo 4 (según la nomenclatura de Collinge), que no se ha visto en otras prionopatías, habla a favor de la asociación. Se estima que unas 50.000 reses infectadas se incorporaron a la cadena alimenticia humana, y a pesar de este gran número, el número de casos de vECJ diagnosticados sigue siendo pequeño. Esto podría deberse a:

- Existencia de bajos niveles de PrPSc en carne y leche.
- Baja eficiencia de la vía oral.
- Barrera entre especies.

- Baja incidencia de homocigosidad en el codón 129 del gen PRNP, que sería un factor predisponente.

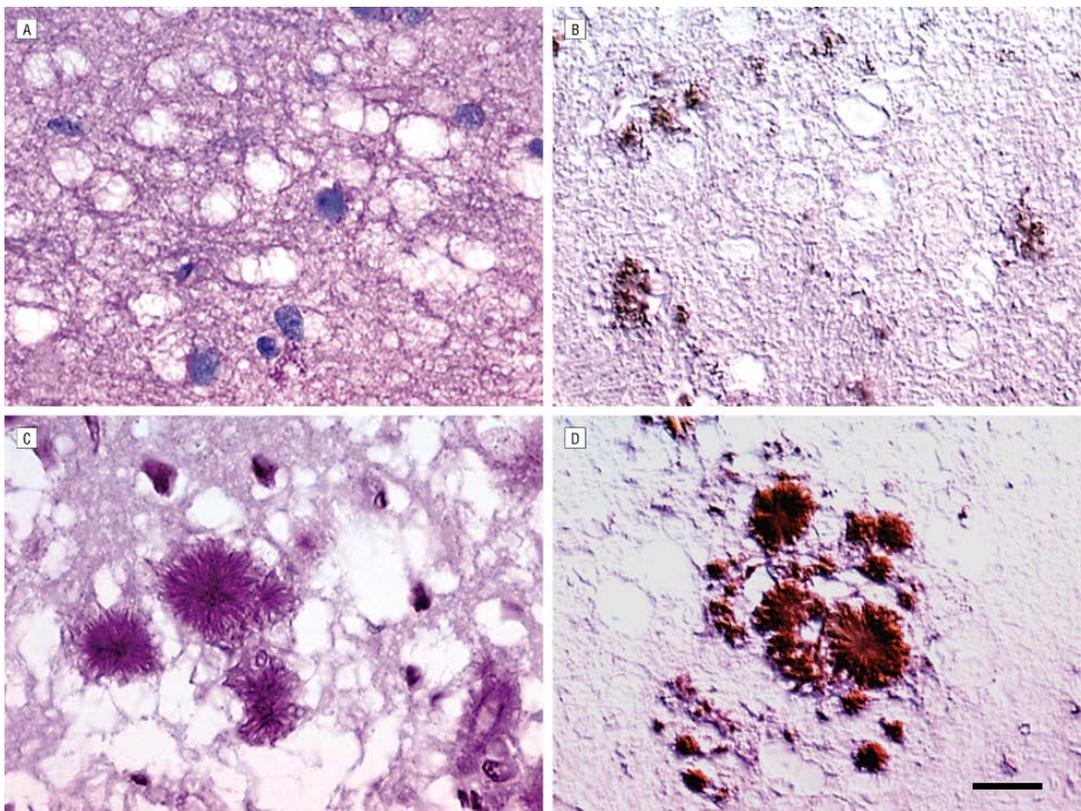
En el Reino Unido se han dado 5 casos de vECJ secundaria a transfusión, en las cuales se evidenció la enfermedad en autopsias tanto del donante como del receptor, aunque no se pudo excluir la ingesta de carne contaminada por parte de los receptores (9). En cualquier caso, en el Reino Unido quedaron excluidos para la donación de sangre aquellos que hubieran recibido una transfusión entre 1980 y 2004. Otros países, como España, impiden la donación a personas que hayan residido más de un año de forma acumulativa en el Reino Unido en ese periodo de tiempo, y algunos, como Estados Unidos, tienen criterios más estrictos (cualquiera que haya residido durante más de 6 meses en un país europeo desde 1980).

La edad media de debut de la vECJ se situó en el estudio inicial en 29 años, que contrasta con los 65 años de la forma esporádica. En este primer estudio la enfermedad debutaba entre los 16 y los 48 años, aunque en estudios sucesivos se han encontrado pacientes cuyas edades de debut abarcaban desde los 11 a los 74 años.

De forma característica, los pacientes presentan alteraciones sensitivas y psiquiátricas, estas últimas aparecen en el 60-65% y comprenden depresión, apatía, ansiedad, irritabilidad, agitación, insomnio y, en una pequeña parte, psicosis. En cuanto a las alteraciones sensitivas, se encuentran disestesias y parestesias en cara, manos, pies y piernas, o incluso en un hemicuerpo. A medida que la enfermedad avanza pueden aparecer ataxia, disartria, deterioro cognitivo, movimientos involuntarios, ausencia de respuesta a estímulos y mutismo. En fases finales pueden aparecer movimientos coreoatetósicos, y también mioclonias y demencia.

En cuanto a la genética de la vECJ, no se han encontrado mutaciones del gen PRNP en estos pacientes, pero todos los pacientes con vECJ confirmada en la autopsia a los que se genotipó presentaban homocigosidad para metionina en el codón 129 (este genotipo está presente en el 40% de la población del Reino Unido).

Otro aspecto diferente de la vECJ es que los priones tienen mayor tropismo por el tejido linfoide, como las amígdalas. Neuropatológicamente, encontramos placas de amiloide en cerebro, cerebelo y ganglios basales. Se han encontrado placas similares a estas en el kuru y en el síndrome de Gertsmann-Sträussler-Scheinker.



Tinción con ácido periódico de Schiff de autopsias de pacientes fallecidos por ECJ. Tomada de Archives of Neurology, 2003. Las dos imágenes de arriba, A y B, corresponden a casos de ECJ esporádica, y las de abajo, la C y la D, a casos de la variante. Vemos como en todas ellas se ven las vacuolas, pero sólo en las de la variante podemos ver fibras de amiloide PAS-positivas.

## Diagnóstico de las prionopatías

La asociación de demencia de instauración rápida o subaguda, mioclonias y brotes periódicos en el EEG en un paciente afebril, mayor de 60 años de edad, debería levantar la sospecha clínica de ECJ. Se debería buscar otra causa distinta a la ECJ si hay presencia de fiebre, aumento de la VSG, leucocitosis en sangre o líquido cefalorraquídeo.

Para el diagnóstico de certeza, el *gold standard* es la biopsia cerebral o la autopsia y la demostración de las alteraciones neuropatológicas microscópicas típicas. También, para los casos genéticos con antecedentes familiares, el estudio genético con demostración de la mutación ya conocida nos dará el diagnóstico definitivo. En la práctica se llega al diagnóstico de certeza en muy pocos casos, puesto que la biopsia cerebral es rarísimo que se haga puesto que conlleva importantes riesgos. La autopsia sí que se suele llevar a cabo, si la familia lo autoriza.

## Criterios diagnósticos

Los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) norteamericanos, lanzaron los siguientes criterios de probabilidad para la ECJ esporádica (7):

- Demencia progresiva.
- Dos de los siguientes: mioclonias, alteraciones visuales o cerebelosas, disfunción piramidal o extrapiramidal, mutismo acinético.
- Electroencefalograma atípico y/o proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo, y/o anomalías en la resonancia magnética; con una duración de la clínica hasta la muerte de 2 años o menos

Sin embargo, el diagnóstico definitivo requiere una o más de las siguientes alteraciones neuropatológicas:

- Pérdida neuronal, gliosis, degeneración espongiiforme, placas PrPSc positivas.
- Transmisión de la enfermedad a animales de experimentación.
- Demostración de mutaciones en el gen PRNP.

Los niveles de PrPSc en tejido neuronal humano –de autopsia o biopsia- se pueden detectar mediante técnicas como el ELISA y el inmunoensayo dependiente de conformación (CDI), siendo este último más sensible para el diagnóstico de la ECJ esporádica, pero su especificidad aún no se ha establecido. Posiblemente, el CDI en los próximos años ganará relevancia en la detección tanto *post mortem* como *ante mortem* de la enfermedad.

Otro método prometedor para la amplificación de la proteína priónica en sangre es la denominada amplificación cíclica del plegamiento proteico anómalo (Protein Misfolding Cyclic Amplification, PMCA). Podría ser muy útil para el asesoramiento de donantes de sangre con PrPSc asintomáticos, así como para el screening en donantes (8).

También podría ser útil el desarrollo de anticuerpos –monoclonales o policlonales- que se uniesen a la PrPSc. Se ha descrito un epítipo oculto en el que hay varias repeticiones de tirosina-tirosina-arginina (Tyr-Tyr-Arg), siempre como consecuencia del plegamiento anómalo. Los anticuerpos desarrollados hasta el momento han conseguido reaccionar con tejido cerebral de ratones inoculados con scrapie.

A continuación se comentarán los métodos diagnósticos disponibles para el diagnóstico de probabilidad, que son los que se usan en la práctica clínica diaria.

En esta tabla se recogen, a modo de resumen, las sensibilidades y especificidades de las diferentes pruebas en comparación con el patrón oro. Datos tomados del Tratado de Neurología, de JJ Zarranz (3).

|                             | <b>Sensibilidad</b> | <b>Especificidad</b> |
|-----------------------------|---------------------|----------------------|
| <b>Proteína 14-3-3</b>      | 95%                 | 93%                  |
| <b>Resonancia magnética</b> | 65%                 | 93%                  |
| <b>EEG</b>                  | 67%                 | 86%                  |

### **Proteína 14-3-3**

Se identifica en líquido cefalorraquídeo. A pesar de que en la tabla anterior pueda parecer que la proteína 14-3-3 es el mejor test diagnóstico, diversos estudios sobre su sensibilidad y especificidad han arrojado diferentes resultados, aunque siempre ambas por encima del 80%. No es una prueba diagnóstica de la enfermedad, puesto que es una proteína de fase aguda y se ha encontrado en el LCR de pacientes con otras patologías, por lo que posiblemente no sea tan específica.

Según la tabla anterior, a primera vista pudiera parecer que la proteína 14-3-3 es muy buen marcador. No obstante, hay controversia en cuanto a su especificidad, en función del estudio nos pueden dar valores de entre el 80 y el 95% (7).

Se han descrito falsos positivos para la proteína 14-3-3 en diversas enfermedades, como encefalitis por VHS, encefalopatía hipóxica, metástasis cerebrales, enfermedad paraneoplásica y encefalopatías metabólicas. Un estudio se detectó expresión de proteína 14-3-3 en todos los tipos celulares, sugiriendo que puede ser un marcador de muerte neuronal, y no de ECJ exclusivamente.

### **Resonancia magnética y otros estudios de neuroimagen**

La resonancia magnética es la técnica de imagen más útil. El protocolo recomendado incluye la secuencia T2, la secuencia FLAIR axial y sagital, la secuencia T1, la de densidad protónica axial y la DWI (secuencia de difusión). Aunque hay pocos estudios y descripciones de casos publicados al respecto, se han encontrado las alteraciones descritas a continuación.

La más frecuente es la hiperintensidad en T2 y FLAIR, en el putamen y cabeza del caudado. Áreas menos frecuentes son el globus pallidus, el tálamo, la corteza cerebral y cerebelosa y la sustancia blanca.

La secuencia de difusión (DWI) y la de densidad protónica son más sensibles que la T2 y la FLAIR, especialmente para cambios corticales. La DWI también es el test más sensible en estadios

precoces, mostrando alteraciones incluso antes de que aparezca la clínica y las alteraciones en el EEG. Estos hallazgos se pueden confundir con entidades como ictus o vasculitis.

Parece que se encuentra una evolución característica de las lesiones en la RM a lo largo de la enfermedad, aunque los datos están limitados a pequeños estudios observacionales:

1. En estadios precoces hay aumento de señal del córtex y/o ganglios basales en la secuencia DWI. Las lesiones pueden ser unilaterales o bilaterales, focales, multifocales o difusas.
2. En estadios intermedios la ECJ se caracteriza por progresión asimétrica o unilateral de las lesiones.
3. En etapas tardías y ECJ terminal veremos atrofia generalizada y dilatación de los ventrículos.

En cuanto a otros estudios de neuroimagen, el TC es claramente inferior, pero se suele llevar a cabo antes de la RM por ser más barato y accesible. Sirve para descartar otros posibles diagnósticos. En estadios tardíos puede detectar la atrofia y dilatación de los ventrículos. En el PET se puede detectar descenso del metabolismo en ganglios basales, y en el SPECT se ha descrito hipoperfusión cerebral en la variante talámica MM2.

### **Electroencefalograma**

A menudo es de utilidad, presentando más del 60% de los pacientes la configuración típica de descargas agudas periódicas sincrónicas bifásicas o trifásicas (PSWCs). El mecanismo de generación de estas ondas patológicas no es del todo conocido, pero debido a su parecido con el EEG de los neonatos pretérmino, se ha sugerido que la ECJ esporádica puede alterar la arquitectura fisiológica del sueño. Según esta hipótesis, el sueño pasaría a ser gobernado por un 'marcapasos' aberrante, situado posiblemente en el tálamo, con intervención del sistema activador reticular (SAR).

### **PrPSc extraneuronal**

Hacer posible el diagnóstico de prionopatías mediante la demostración de proteína priónica anormal fuera del SNC es actualmente uno de los objetivos de la investigación de las prionopatías. Hasta la fecha, aunque se han descrito varios métodos, ninguno se ha validado.

Se han publicado diversos estudios en los que se describía presencia de proteína priónica resistente a las proteasas en orina de roedores o incluso pacientes, en mucosa olfatoria, bazo, músculo esquelético, ganglios de las raíces dorsales, etc.; si bien en estudios posteriores añadiéndole el Western-blot no se ha conseguido firmar la presencia de la PrPSc.

Si hubiera que destacar uno de ellos, parece prometedor el de la mucosa olfatoria. En un futuro se podrían diagnosticar las prionopatías con una biopsia de mucosa olfatoria.

### **Diagnóstico de la variante de la Enfermedad de Creutzfeld-Jakob (vECJ)**

Es muy similar al de la variante esporádica, necesitando la confirmación neuropatológica para el diagnóstico de certeza, etiquetándose de diagnóstico probable en caso de no haber biopsia o autopsia.

En cuanto a las diferencias, la punción lumbar raramente es útil, y la detección de la proteína 14-3-3 en LCR no es un marcador sensible, si bien hay estudios que sugieren que en combinación con la proteína Tau sí que puede serlo.

En la RM es característica la hiperseñal en el núcleo pulvinar y el tálamo dorsomedial (signo del palo de hockey), aunque puede estar presente en una RM y haber desaparecido en otra realizada posteriormente. La secuencia FLAIR es la más sensible para identificar este signo, mientras que la sensibilidad de la secuencia DWI en vECJ aún no se ha determinado.

En el EEG en etapas tardías es difícil ver los complejos típicos (PSWCs) antes comentados, excepto en algunos casos aislados, siempre en estadios tardíos. Sin embargo, el EEG es anormal en la mayoría de pacientes con vECJ, normalmente con patrones de ondas lentas.

Parece que puede haber correlación entre la positividad para PrPSc mediante Western-blot o inmunohistoquímica en muestras de tejido tonsilar y el diagnóstico de vECJ, siendo este un método bastante sensible y específico, y que requiere muestras pequeñas y no muy invasivas, como sería la biopsia cerebral. Actualmente hay estudios en curso sobre este test.

### **Diagnóstico diferencial**

Debe distinguirse la ECJ de otras demencias. En algunas ocasiones la enfermedad de Alzheimer y la demencia frontotemporal se asocian a deterioro rápidamente progresivo y mioclonias, llevando a confusión con la ECJ. Si destacase la ataxia o el parkinsonismo, habría que pensar en demencia por cuerpos de Lewy. Otras entidades con las que puede que haya que hacer diagnóstico diferencial si sospechamos ECJ son:

- Enfermedades autoinmunes: incluyendo síndromes paraneoplásicos, enfermedades desmielinizantes, vasculitis del SNC, sarcoidosis y encefalopatía de Hashimoto.
- Infecciones: encefalitis viral, postviral, fúngica, tuberculosa y encefalitis VIH.

- Procesos neoplásicos: linfoma cerebral, gliomatosis cerebri.
- Encefalopatías tóxicas y metabólicas: degeneración cerebral alcohólica y academia metilmalónica.
- Enfermedad vascular cerebral: angiopatía amiloide, MELAS y CADASIL.
- Patología psiquiátrica: incluyendo depresión.

## Discusión

Las prionopatías son un grupo de enfermedades de baja incidencia (del orden de 1 a 2 casos por cada millón de habitantes y año), pero de alta letalidad, puesto que carecen de tratamiento tanto sintomático como curativo. La principal es la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o ECJ, sobre la que se centra este trabajo.

En el análisis de los tres casos vemos que las prionopatías (en estos tres casos la ECJ, dos casos esporádicos y uno hereditario) pueden debutar con cuadros clínicos diferentes, como trastornos motores, sensitivos, cerebelosos o afectivos, entre otros. Todos los casos acabaron presentando demencia y mioclonias, como prácticamente todas las prionopatías a lo largo de su evolución. En los casos esporádicos vemos dos de los tres picos de supervivencia característicos, seis meses en el caso 1 y tres meses en el caso 3, mientras que el caso 2, el hereditario, tuvo una supervivencia prolongada, de algo más de dos años. En cuanto al peso del cerebro en los casos en los que se realizó la necropsia, se evidenció leve atrofia, pesando 1286 y 1271 gramos, respectivamente los casos 1 y 3, mientras que el peso medio del cerebro sano son 1500 gramos.

Las prionopatías pueden aparecer de forma esporádica, hereditaria o infecciosa, esta última por ingesta de productos contaminados o iatrogénica.

La proteína priónica, PrPC, aparece de forma constitutiva en las membranas celulares, y está compuesta por tres hélices alfa. En la forma patológica, PrPSc, una de las tres hélices alfa cambia su plegamiento a lámina beta. El acúmulo de PrPSc parece ser neurotóxico, y es una de las alteraciones características junto con la degeneración espongiiforme (aparición de vacuolas de pequeño tamaño) en el neurópilo. En cuanto a la genética, en las formas familiares se han descrito hasta 50 mutaciones en el gen PRNP, situado en el cromosoma 20, de entre las que destaca la D178N. Son importantes los polimorfismos del codón 129, que pueden potenciar el efecto de otras mutaciones, en las formas hereditarias, o influir en las manifestaciones clínicas, en casos no hereditarios.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, como se ha dicho previamente destaca el deterioro mental progresivo y las mioclonias. El fallecimiento acontece una media de un año después del diagnóstico, y la causa más frecuente es la infección respiratoria.

Merece mención aparte la variante de la ECJ, cuya relación con la encefalopatía espongiforme bovina no se ha demostrado con certeza, si bien hay mucha evidencia a favor. La edad de debut es más temprana, y la supervivencia media es más prolongada, y en la clínica destacan las alteraciones sensitivas y psiquiátricas.

El diagnóstico de certeza precisa biopsia cerebral (que raramente se hace), necropsia o demostración de mutaciones en el gen PRNP. Para el diagnóstico de sospecha, destacan la detección de la proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo; la resonancia magnética, en la que es característica la hiperintensidad cortical y en ganglios de la base en las secuencias de T2 y difusión; y el electroencefalograma, en el que son típicas las descargas agudas periódicas sincrónicas bifásicas o trifásicas, repitiéndose cada 1-1,5 segundos.

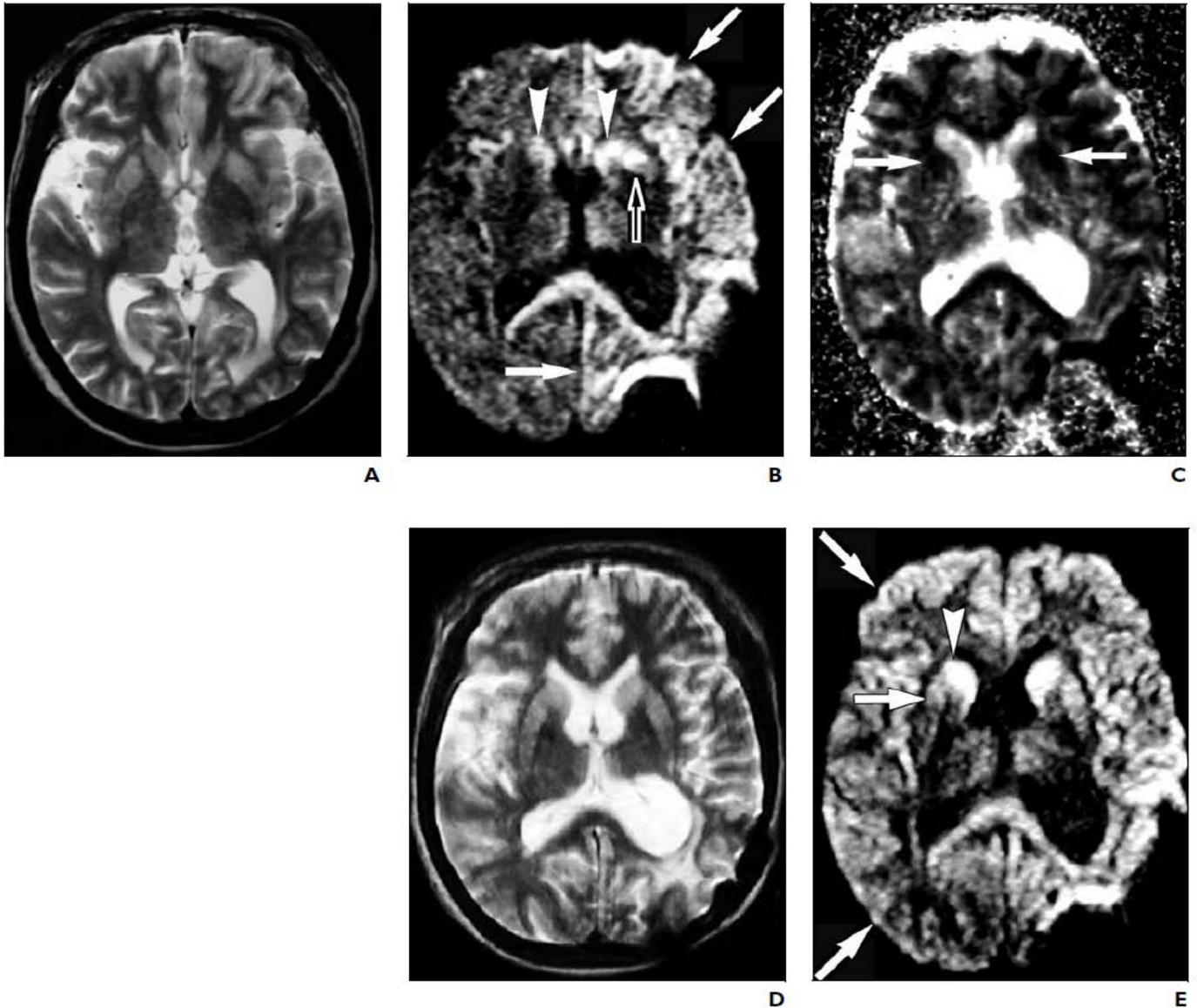
## Bibliografía

1. Prusiner SB, Miller B. Enfermedades causadas por priones. Medicina Interna de Harrison, 17ª edición. 2646-51.
2. Cabellos Minguez C, Saiz A. Infecciones del sistema nervioso central. Medicina Interna, Farreras-Rozman, 17ª edición. 1333-4.
3. Martínez-Yélamos S, Zarranz JJ. Enfermedades infecciosas del sistema nervioso central. Tratado de Neurología, 5ª edición. 269-74.
4. Atalay FÖ, Tolunay Ş, Özgün G, Bekar A, Zarifoğlu M. Creutzfeldt-Jakob disease: report of four cases and review of the literature. Turk Patoloji Derg. 2015; 31(2):148-52
5. Pretelt F, Rivera N, Ursida V, Tovar C, & Ramírez A. Creutzfeldt-Jakob review based on two clinical cases in Hospital Universitario San Ignacio. Acta Neurol Colomb, 2006 32(2), 134-9.
6. Ukisu et al. Serial Diffusion-Weighted MRI of Creutzfeldt-Jakob Disease. AJR Am J Roentgenol. 2005; 184 (w): 560-6.
7. Brown HG, Lee JM. Creutzfeldt-Jakob disease. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Último acceso en mayo de 2016).

8. Brown HG, Lee JM. Biology and genetics of prions. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Último acceso en mayo de 2016).
9. Brown HG, Lee JM. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Último acceso en mayo de 2016).
10. Brown HG, Lee JM. Diseases of the central nervous system caused by prions. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Último acceso en mayo de 2016).



## Anexo: imágenes



Imágenes obtenidas del American Journal of Roentgenology (6). Imágenes tomadas a una paciente de 57 años con ECJ iatrogénica por trasplante de duramadre. Las imágenes A-C se obtuvieron en el debut de los síntomas y las imágenes D y E en la fase intermedia, 3 meses tras el debut. En el póster aparecen las imágenes B y E.

- A. Secuencia T2. No hiperintensidades. Sólo se aprecian cambios postquirúrgicos.
- B. Secuencia de difusión. Hiperintensidad en córtex cerebral izquierdo, ambos núcleos caudados y porción anterior del putamen izquierdo.
- C. Mapa de coeficiente de difusión, se ve que las lesiones en los caudados tienen menor señal.
- D. Secuencia T2. Hiperintensidad en los caudados y putámenes y atrofia cerebral progresiva.
- E. Secuencia de difusión. Hiperintensidad más aparente en los caudados y putámenes, de predominio en el hemisferio derecho.



Trazado de electroencefalograma típico de la ECJ, en el que se aprecian los complejos típicos de descargas agudas periódicas trifásicas, que se repiten en un intervalo de 1-1,5 segundos. En el póster aparece un recorte de esta imagen.