

La Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Dr. Julio César Arévalo Acostó, Dra. Vivían Vargas Leal*, Dr. José Rubén Elvir Mairena'*

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una enfermedad transmisible y degenerativa del sistema nervioso central caracterizada por períodos prolongados de incubación que van de algunos meses a décadas, seguida por un breve y progresivo curso que conduce a la muerte del paciente.

En 1920, Creutzfeldt describió una enfermedad demencial progresiva en una mujer de 22 años.⁽¹⁾ En los años siguientes, Jacob reportó cuatro casos clínicos similares pero en pacientes mayores de 50 años. Durante las siguientes cuatro décadas, numerosos casos de ECJ fueron descritos clínicamente y patológicamente. En 1959, Klatzo, Gajdusek y Zigas observaron las similitudes neuropatológicas entre la ECJ y el kuru, un trastorno degenerativo del cerebro de los nativos de Nueva Guinea.⁽²⁾ El mismo año, Hadlow describió las similitudes neuropatológicas entre el kuru y la encefalopatía fatal del ganado ovino, sugiriendo que el kuru debía ser transmisible a animales de laboratorio después de un período de incubación prolongado. Durante la década siguiente, tanto el kuru como la ECJ fueron transmitidos experimentalmente a simios.^(3,4)

* Centro de Biofísica y Bioquímica. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Caracas, Venezuela.

** Profesor Titular I. Depto. de Fisiología, U.N.A.H. Estudiante de Postgrado IVIC

ETIOLOGÍA

En trabajos realizados por Bockman y col.⁽⁵⁾ se observó la presencia de pequeñas partículas proteicas, resistentes a la inactivación por procedimientos que modifican ácidos nucleicos, en cerebros de ovejas con encefalopatía y en pacientes con la ECJ. Estos investigadores sugirieron que dicha proteína podría desempeñar un papel importante en la transmisión de la infección, denominando a este tipo de agente "prion". Gejusek⁽⁶⁾ ha planteado que los priones son proteínas replicantes que inducen un cambio de conformación por autonucleación y autopatrón en una proteína precursora, produciendo una forma amiloide infecciosa. Seis enfermedades, tres en animales y tres en humanos son causadas por "priones" (Cuadro 1). La encefalopatía espongiiforme de los ovinos y la ECJ han sido las mejor estudiadas.

Cuadro 1.- Enfermedades causadas por "priones"*

Enfermedad	Huésped natural
Encefalopatía del ganado ovino	Oveja y cabra
Encefalopatía transmisible del visonte	Visonte
Síndrome de agotamiento crónico	Mula, venado y alce
Kuru	Humanos
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	Humanos
Síndrome de Gerstmann-Straussler	Humanos

* También llamadas encefalopatías espongiiformes transmisibles subagudas.

Las enfermedades por "prion" en humanos ilustran tres mecanismos por los cuales la degeneración del sistema nervioso central puede originarse: 1) Infección lenta, 2) Enfermedad esporádica, 3) Alteración genética.

- 1) Infección lenta: En este caso se cree que la invasión del sistema nervioso central va precedida por una infección sistémica prolongada clínicamente silente.
- 2) Enfermedad esporádica: Esta ha sido explicada por la presencia de priones en nuestra cadena alimentaria con una baja eficiencia de infección. Prusiner^{0^} demostró en trabajos realizados con hamsters, que la infección por prion a través de la vía oral fue W veces menos eficiente que la inoculación intracerebral.
- 3) Alteración genética: Se ha planteado la posibilidad de que un locus genético suministra la susceptibilidad individual para la infección por priones exógenos.⁽⁷⁾ Trabajos realizados por Bockman^(S), han demostrado que el genoma humano contiene un gen para la proteína prion, el cual está localizado en el cromosoma 20.⁽⁸⁾

de este gen han sido asociados con la ECJ en familias con encefalopatía espongiiforme.

EPIDEMIOLOGÍA

La ECJ es un trastorno de distribución mundial con una incidencia de 0,9 a 1,2 por millón. Existen poblaciones dispersas en las cuales la enfermedad es más frecuente: su incidencia entre los judíos de Libia es de 31,3 por millón; también se ha identificado una concentración de casos en Eslovaquia (antigua República Socialista Soviética).⁽⁴⁾ El 10% de los casos son familiares, pero sólo se han registrado 2 casos en los cuales se encontraron afectados los dos miembros del matrimonio, lo que hace pensar que la agrupación familiar sería expresión de variaciones de la susceptibilidad determinadas genéticamente más que de la transmisión de la infección entre los miembros de la familia. La ECJ afecta a personas de mediana edad, con una media de comienzo de la enfermedad a los 52 años; sin embargo se han registrado casos entre los 26 y los 78 años de edad.

Se han documentado en la literatura diferentes formas de transmisión:

- a) De persona a persona a través de: trasplante de córnea⁽⁵⁾, neurocirugía para ventriculografía⁽⁸⁾ e implantación de electrodos cerebrales⁽⁶⁾; b) en pacientes que recibieron hormona de crecimiento proveniente de cadáveres.⁽⁷⁻¹⁸⁾; c) en personas que trabajaban con tejido nervioso de humanos (Patólogos^{(9)*} y técnicos histólogos²⁰⁻²¹).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El comienzo de la enfermedad es sutil con alteraciones de la personalidad y afectación de las funciones intelectuales y de la memoria reciente. Los pacientes pueden demostrar cierta distorsión de la percepción visual sin verdaderas alteraciones de la agudeza visual. Pronto aparecen mioclonías que frecuentemente son provocadas por estímulos auditivos o de otro tipo. A medida que la enfermedad va evolucionando, los pacientes desarrollan demencia, ataxia, rigidez muscular y otros signos neurológicos atribuibles a alteraciones de cualquier parte del cerebro o de la médula espinal. También aparecen posturas de decorticación y descerebración seguidas de un estado vegetativo. La muerte tiene lugar en un período de nueve meses desde el comienzo clínico de la enfermedad. No obstante, a veces se han registrado supervivencias más largas y en ocasiones una evolución más rápida⁽²⁾.

DIAGNOSTICO

Se debe sospechar esta enfermedad en cualquier paciente que presente una demencia rápidamente progresiva, sobre todo si se produce en la edad media de la vida o va acompañada de mioclonías. Los resultados de los estudios sistemáticos de sangre y orina son normales, aunque en un escaso número de pacientes las pruebas de función hepática ponen de manifiesto pequeñas alteraciones. En un estudio realizado por Tanaka y col.⁽³⁾, se reporta disfunción hepática definitiva en pacientes con ECJ en los cuales no existía enfermedad hepática reconocida, descartándose así mismo que las alteraciones fuesen inducidas por drogas. El daño hepático no se asoció con la proliferación directa del prion ya que no se encontró "proteína prion" resistente a proteínas a humana en el hígado de estos pacientes.

Awerbuch y col.^{(0)*} reportan casos de pacientes con ECJ que presentaban niveles de ácido láctico en líquido cefalorraquídeo considerablemente mayores que en otras enfermedades demenciales, motivo por el cual

este grupo sugiere que los niveles de ácido láctico en líquido cefalorraquídeo podrían ser utilizados como un parámetro bioquímico para el diagnóstico diferencial de la ECJ.

En el electroencefalograma se observa enlentecimiento generalizado y complejos periódicos de alto voltaje.¹²⁵ Estos hallazgos, aunque son muy sugestivos de la enfermedad, a veces sólo se detectan tras registros repetidos. Gourmelon y col.¹²⁶ reportan cambios en el sueño REM, presentando una organización irreversible, con un patrón constante y continuo pseudoperiódico de movimientos rápidos de los ojos, sincrónicos con los haces de ondas difusas de anormalidades corticales.

La tomografía axial computarizada revela atrofia cerebral, lo cual no es patognomónico de esta enfermedad. La gammagrafía, la neumocefalografía y la angiografía carecen de valor diagnóstico. La resonancia magnética nuclear presenta un aumento en la intensidad de la señal en el estriado y el tálamo, siendo las lesiones simétricas y homogéneas.^{127*}

Para establecer el diagnóstico definitivo se debe recurrir a la biopsia cerebral. Las alteraciones anatomopatológicas que se observan son diferentes a las observadas en cualquier otro tipo de enfermedad infecciosa. Los hallazgos característicos son: vacuolización de las neuronas y en menor medida de los astrositos, lo que le da un aspecto esponjiforme a las secciones histológicas del cerebro, sobre todo a la capa cortical de la sustancia gris. Hay pérdida de las neuronas, proliferación de astrositos, con gliosis consiguiente y desarrollo de placas que contienen amiloide.¹²⁷

TRATAMIENTO

Actualmente no se conoce tratamiento para la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

RECOMENDACIONES

- 1) El personal médico y de enfermería debe tener presente la infectividad potencial de los tejidos y fluidos provenientes de pacientes con un cuadro clínico similar al antes expuesto, aún cuando no se halla corroborado el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

- 2) Aplicar procedimientos adecuados de descontaminación y esterilización de instrumentos quirúrgicos y quirófanos. En el cuadro 2 se presentan las recomendaciones actuales basadas en los estudios efectuados por Brown y col.^{102*}
- 3) No permitir la donación de sangre, tejidos u órganos de pacientes con demencia progresiva de origen desconocido, o de aquellos que hallan recibido tratamiento con hormona del crecimiento.

Cuadro 2.- Procedimientos recomendados para la descontaminación de materiales obtenidos de pacientes con ECJ.*

Material	Método de descontaminación
Equipos de diagnóstico desechables	Incineración
Equipos no desechables	Autoclave durante 1 hr. a 2 kg/cm ²
Exposición percutánea accidental a sangre, LCR o tejidos infectados.	Limpieza de la herida con una solución yodada o un compuesto fenólico (hexaclorofeno)

*Brown y col. 1984

- 1) Creutzfeldt H.G.: Uber eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystem. Z Gesamte Neurol Psychiatrie 1920; 57:1-18.
- 2) Klatzo I., Gajdusek D. C, Zigas V.: Pathology of **kuru**. Lab Invest 1959; 8: 799-647.
- 3) Gajdusek D.C., Gibbs C.J., Alpers M.: Experimental transmission of kuru-like syndrome to chimpanzees. Nature 1966; 209: 794-796.
- 4) Gibbs C.J., Gajdusek D.C.: Infection as the etiology of spongiform encephalopathy. Science 1969; 165: 1023-1025.
- 5) Bockman J.M., et al.: Creutzfeldt-Jacob disease prion particles in human-brains. N Engl J Med 1985; 312: 73.

- 6) Gajdusek D.C.: The transmissible amyloidoses: genetical control of spontaneous generation of infectious amyloid proteins by nucleation of conformational change in host precursors: Kuru - CJD - GSS - Scrapie - BSE. *Eur. J Epidemiol* 1991; 7:567-577.
- 7) Prusiner S.B.: Molecular biology and transgenetics of prion diseases. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1991; 26:347-438.
- 8) Sparkes R. S., et al.: Assignment of the human and mouse prion protein genes to homologous chromosomes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83:7358-7362.
- 9) Goldfarb L.G., Haltia M., Brown P., et al.: New mutation in scrapie amyloid precursor gene (at codon 178) in Finnish Creutzfeldt - Jakob Kindred. *Lancet* 1991; 337:425.
- 10) Brown P., Goldfarb L.G., Cathala R., et al.: The molecular genetics of familial Creutzfeldt-Jakob disease in France. *J Neurol Sci* 1991; 105:240-246.
- 11) Hsiao K., Meiner Z., Kahana R., et al.: Mutation of the prion protein in tibian Jews with Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med*. 1991; 324:1091-1097.
- 12) Chapman J.: Transmission of spongiform encephalopathy from a familial Creutzfeldt-Jakob disease patient of Jewish Libyan origin carrying the PRNP codon 200 mutation. *Neurology* 1992; 42:1249-1250.
- 13) Palmer M.S., Dryden A.J., Hughes J.T., et al.: Homozygous prion genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob. *Nature* 1991; 352:340-342.
- 14) Mitrova E.: Some new aspects of Creutzfeldt-Jakob disease epidemiology in Slovakia. *Eur. J Epidemiol* 1991; 7:439-449.
- 15) Duffy P., Wolf J.: Possible person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 1974; 290: 692-693.
- 16) Bernoulli C, Sieghied J., Baumgartner G, et al.: Danger of accidental person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet* 1977; 1:478-479.
- 17) Gibbs C. J. 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; 313:731-733.
- 18) Weller R. O., Steart P. V.: Pathology of Creutzfeldt-Jakob disease associated with pituitary derived human growth hormone administration. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1986; 12: 117-129.
- 19) Gorman D. G., Benson F., Vogel D. G. et al.: Creutzfeldt-Jakob disease in a Pathologist. *Neurology* 1992; 42:463.
- 20) Miller D.C.: Creutzfeldt-Jakob disease in histopathology technicians (Letter). *N Engl J Med* 1988; 318:853.
- 21) Sitwell L., Lach B, Atack E., et al.: Creutzfeldt-Jakob disease in histopathology technicians. *N Engl J Med* 1988; 318:854.
- 22) Brown P.: Creutzfeldt-Jakob disease of long duration: clinicopathological characteristics, transmissibility and differential diagnosis. *Ann Neurol* 1984; 16:295.
- 23) Tanaka M., Hepatic dysfunction in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1992; 42:1249.
- 24) Awerbuch G., Peterson P, Sandyk R.: Elevated cerebrospinal fluid lactic acids levels in Creutzfeldt-Jakob disease. *Intern J Neuroscience* 1988; 42:1-5.
- 25) Taylor D.M.: Spongiform encephalopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1991; 17:345-5.
- 26) Gourmelon P., Amyx H, Barón H., et al.: Sleep abnormalities with REM disorder in experimental Creutzfeldt-Jakob disease in cats: a new pathological feature. *Brain Research* 1987; 411:391-396.
- 27) Gertz H. J., Henkes H., Cevos J.: Creutzfeldt-Jakob disease: correlation of MRI and neuropathologic findings. *Neurology* 1988; 38: 1481-1482.