

11201
2



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ"
CENTRO MEDICO NACIONAL "SIGLO XXI".

**ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB
EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL HOSPITAL
DE ESPECIALIDADES DEL C.M.N.
SIGLO XXI, IMSS**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

E S P E C I A L I S T A E N :
A N A T O M I A P A T O L O G I C A

P R E S E N T A :

DRA. ROCIO LORENA ARREOLA ROSALES

ASESORES: DRA. ANGELICA RIVAS HERNANDEZ
DR. IGNACIO ALEJANDRO FELIX ESPINOZA



MEXICO, D. F.

2000

284309



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



DRA. LOURDES CABRERA MUÑOZ
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA
H.E. CMN SIGLO XXI



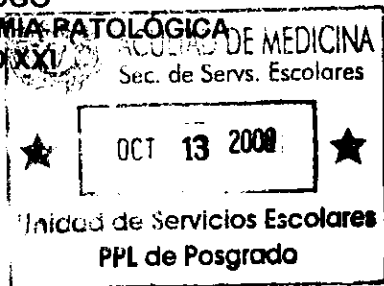
DR. NIELS H. WACHER RODARTE
DIV. DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
H.E. CMN SIGLO XXI



DRA. ANGELICA RIVAS HERNÁNDEZ
NEUROLOGO
DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA
H.E. CMN SIGLO XXI



DR. IGNACIO ALEJANDRO FELIX ESPINOZA
NEUROLOGO
DEPARTAMENTO DE ANATOMIA PATOLÓGICA
H.E. CMN SIGLO XXI



DEDICO ESTE TRABAJO A:

**GLORIA mi madre y CHRYSYIAN YAIR mi hermano
Porque ellos son lo más importante en mi vida,
Porque siempre están conmigo
Y me permiten continuar
Con su apoyo y comprensión hasta el final.**

**A los Dres. Angélica Rivas e Ignacio Félix
Porque con su carácter y trato siempre cordial
Me enseñaron que lo más importante en la vida
Es el respeto entre compañeros
Y porque cuando necesité su apoyo estuvieron a mi lado.
Muchas gracias!**

**A todos mis maestros
Especialmente:
Luz María, Jesús, Martha Alicia e Isabel
Porque me han dado lo mejor de ellos
Y porque...
Una persona verdaderamente grande
Es la que nos brinda una oportunidad.**

**Un patólogo encuentra la grandeza
Cuando domina su pequeño mundo.**

**A mis compañeras:
ARGELIA, IBON, MYRIAM Y VALERIA
Por haber hecho de estos tres años
Los mejores de mi vida.**

Sinceramente, mi eterno agradecimiento.

**A Paulina, Diana y Elizabeth
Para ellas mi afecto y desinteresado reconocimiento
Por haber logrado su propósito.**

**Y muy especialmente a
Blandina y a Erika
Por haber compartido conmigo
Los buenos momentos
Y permitirme disfrutar de su amistad.**

**A la Dra. Lourdes Cabrera
Por su paciencia, optimismo y perseverancia.**

**Todo ser humano tiene derecho a errar el camino
Si cree perseguir la felicidad.**

Amin Maalouf

INDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCION	3
3. ANTECEDENTES	4
4. EPIDEMIOLOGIA	5
5. CUADRO CLINICO	7
6. MORFOLOGIA	8
7. MATERIAL Y METODOS	10
8. RESULTADOS	11
9. DISCUSION	23
10. CONCLUSIONES	25
11. BIBLIOGRAFIA	26

RESUMEN

La Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es una enfermedad degenerativa y transmisible del sistema nervioso central, poco frecuente y se informan en la literatura casos del tipo esporádico, así como de transmisión hereditaria y casos asociados a injertos y/o trasplantes contaminados con la proteína priónica (PrP) que es el agente causal, dicha enfermedad pertenece al grupo de enfermedades neurodegenerativas mortales, conjuntamente con insomnio familiar fatal, Kuru y el Síndrome Gerttsman – Straussler que también se presentan en humanos y algunas otras descritas en animales.

Las manifestaciones clínicas de dicha enfermedad son muy similares a las otras entidades antes mencionadas, generalmente inicia con síndrome demencial, puede haber disfasia, disartria, mioclonía, rigidez, trastornos de la marcha, ataxia cerebelosa, lenguaje farfullante, vértigo, nistagmus y trastornos visuales, de la memoria y cefalea.

Morfológicamente el encéfalo está disminuido de peso considerablemente y las lesiones son difusas, muestran considerable pérdida neuronal , proliferación de astrositos hipertróficos y un aspecto esponjiforme con intensa destrucción tisular, las capas profundas presentan los mismos cambios, los núcleos estriado y medial del tálamo pueden verse afectados.

Estudios recientes demuestran que existe una importante relación en la patogenia de la enfermedad y el acúmulo de la PrPc alterada que es una isoforma de la proteína priónica normal que se ha detectado en el gen PRNP del cromosoma 20.

Hay algunas formas especiales de la enfermedad como la familiar en Libia, donde la alteración es la sustitución de lisina por glutamato y se ha denominado E200K (codon 200), en esta región es precisamente donde se reportó que la incidencia es cerca de 100 veces más alta que en la población general y antes de la detección de E200K se creía que se debía a un abuso en el consumo de cerebros y globos oculares.

Algunas otras formas se han asociado a la sustitución de valina por metionina. Aunque generalmente las formas que más se han estudiado son las esporádicas que representan aproximadamente el 90% de los casos.

En nuestro país son pocos los casos que se han diagnosticado como Enfermedad de Creutzfeldt- Jacob, por lo que realmente es poco lo que se conoce al respecto, además que probablemente la mayoría de los casos son atribuidos a la forma esporádica como se informa en la literatura. Por ello realizamos este estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal, que nos permitiera conocer en nuestro hospital la frecuencia de dicha enfermedad y sus características clínico-patológicas. Se revisaron los archivos del Departamento de Anatomía Patológica desde enero de 1990 a diciembre de 1999, un total de 1038 protocolos de autopsia y 59 650 reportes Histopatológicos, se incluyeron todos los casos diagnosticados como Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que además contaron con información en el expediente clínico.

El diagnóstico se realizó por dos patólogos expertos y se calculó el coeficiente Kappa.

Se realizó estadística descriptiva a través de frecuencia de casos que se expresó en porcentajes.

Encontramos 5 casos (4 estudios histopatológicos y 1 caso de autopsia) predominó el sexo masculino (3 casos) y las edades de 31 a 59 años. Todos se manifestaron con síndrome demencial, y los hallazgos histológicos fueron similares en los 5 casos: espongirosis, gliosis, pérdida neuronal y muerte neuronal, además de atrofia, con variación de moderadas a intensas. La evolución clínica de los pacientes fue de 4 a 5 meses. (ligeramente inferior a lo informado en la literatura).

Se calculó el coeficiente Kappa que fue igual al 100 %.

De nuestro estudio podemos concluir que: La Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es una entidad poco frecuente a nivel mundial (menos de 1 caso por millón de habitantes), y que en nuestro medio su frecuencia es menor, que comparativamente a lo referido por otros autores, el predominio es en el sexo masculino (relación 1.5:1), la edad de presentación, las manifestaciones clínicas y los hallazgos histopatológicos son similares a lo informado en la literatura, excepto por aquellos casos que algunos autores reportan y que están asociados a tratamiento con hormona del crecimiento, pues en ellos se presenta en edades más tempranas.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Creutzfeldt – Jacob es una enfermedad del sistema nervioso central, degenerativa y transmisible.

Se conoce también como Encefalopatía espongiforme subaguda.

Es causada por un agente patógeno no convencional, una proteína priónica (PrP).

Esta enfermedad está relacionada en los humanos con la enfermedad de Kuru, la enfermedad Gerstmann – Straussler – Scheinker y con el Insomnio Familiar Fatal, en los animales comparte características histológicas con Scrapie, encefalopatía espongiforme bovina, encefalitis espongiforme felina y la encefalopatía transmisible del visón. (1 y 2)

Los casos ocurren en una forma hereditaria, infecciosa o esporádica.

Estos desórdenes tienen en común una característica patológica, incluyendo como su nombre lo implica, un cambio espongiforme en el cerebro, asociado con astrogliosis, pérdida neuronal y el depósito de proteína amiloide proteinasa-resistente, en placas cerebrales, usualmente con una distribución característica. (3-5)

ANTECEDENTES

La Enfermedad de Creutzfeldt –Jakob primeramente descrita por Jacob en 1921 quien se refirió a un paciente con un cuadro clínico de inicio insidioso caracterizado por confusión, depresión y sensación alterada, progresó en semanas o meses a demencia, ataxia y parálisis bulbar. (3)

La transmisibilidad de Scrapie en ganado con el uso de tejido nervioso fue reportado en 1931 en Francia, Las similitudes entre el Scrapie y el Kuru en humanos fueron vistas por Hadlow en 1959. Gajdusek y colegas en estudios experimentales demostraron la transmisibilidad de la Enfermedad de Creutzfeldt – Jacob y Kuru a un número de primates. (4-6)

La transmisión humano a humano fue descrita para Kuru asociada con canibalismo en Nueva Guinea y un número de transmisiones iatrógenas fueron descritas en asociación con transplantes corneal y de duramadre. (5)

EPIDEMIOLOGIA

La forma esporádica se presenta en la 6ª. Década de la vida (desde la infancia hasta mayores de 70 años), la duración de la enfermedad es de 1 a 55 meses, 7 meses en promedio. (3)

La mayoría de los casos se presentan en la forma esporádica, su distribución es mundial, afecta a ambos sexos por igual y constituye el 90 % de las enfermedades por priones. (4 y 5)

Su frecuencia en el mundo es de menos de un caso por millón de habitantes, la forma familiar constituye el 10 a 15 % de los casos informados. (6)

El agente responsable parece ser una proteína alterada, derivada de un componente normal de la superficie celular de las neuronas. (1)

Esta proteína priónica normal (PrP) es el producto de un gen localizado en el brazo corto del cromosoma 20. (1y3)

La proteína alterada o prión específico de la Enfermedad (PrPD) ó (PrPsc) es resistente al calor, a la radiación ionizante, ultravioleta, a nucleasas y a químicos. (4)

En los últimos años ha habido una serie de informes de casos asociados a transmisión iatrogénica de la enfermedad, el primero de ellos un paciente que recibió un trasplante de córnea y los casos que se presentan en pacientes transplantados con injertos de duramadre de donador cadavérico y los asociados a tratamiento con hormona del crecimiento humana contaminada. (4,6-12)

Recientes estudios de Enfermedad de Creutzfeldt –Jakob esporádica y de Enfermedad de Creutzfeldt – Jacob desarrollada después de inyecciones de extracto de glándula pituitaria humana contaminada han sugerido que la predisposición genética demuestra una susceptibilidad a estas versiones de encefalopatía espongiiforme.

Esta predisposición relacionada al codon 129 del gen de la proteína priónica tiene un polimorfismo que está bien definido, que resulta en sustitución de valina por metionina.

El extracto de pituitaria asociado con Enfermedad de Creutzfeldt – Jacob se ha visto con un exceso de homocigotos para valina 129 sin embargo la Enfermedad de Creutzfeldt – Jacob esporádica se ha asociado con exceso de homocigotos para metionina 129.

Estos hallazgos explican que la encefalopatía espongiforme resulta de la introducción en células nerviosas de la isoforma anormal de la PrP tanto por inoculación como en transmisión de otro caso afectado o por producción endógena por mutaciones. (3)

En un estudio realizado en Francia entre 1991 y 1995, 34 pacientes tratados con hormona del crecimiento (hGH) entre 1970 y 1988 fueron diagnosticados con Enfermedad de Creutzfeldt – Jacob, predominó el sexo masculino con una relación de 4:1, la edad fue de 20.7 +/- 4.9 años (9.9 a 26.8 años) y la duración de la enfermedad fue de 17 +/- 9 meses. (de 3 a 30 meses). Ninguno de los pacientes tenía historia familiar de Creutzfeldt –Jakob. 33 pacientes fueron homocigotos para un polimorfismo del codon 129 de la PrP (Met/Met o Val/Val) un genotipo reportado en Enfermedad de Creutzfeldt – Jakob esporádica sólo en 16 pacientes se realizó el diagnóstico definitivo histopatológico y/o PrP (Western blot). (24)

CUADRO CLINICO

Las manifestaciones clínicas referidas en las series publicadas tanto de los casos esporádicos como en la forma familiar y la iatrogénica corresponden a mioclonía, rigidez, trastornos de la marcha, ataxia cerebelosa, lenguaje farfullante, vértigo, nistagmus y trastornos visuales, y electroencefalográficamente se manifiesta con actividad de ondas cortas periódicas, aunque en la forma iatrogénica lo más frecuente es la afección cerebelosa con deterioro progresivo y el desarrollo de disartria, disfasia, nistagmus y mioclonías, la demencia progresiva aquí es una característica menor, además de que los pacientes son mucho más jóvenes, y los hallazgos electroencefalográficos no ocurren como en la forma esporádica. (4,8,13-16)

En el estudio realizado en Francia en 1995 las manifestaciones clínicas iniciales más frecuentes fueron: Ataxia y trastornos visuales esencialmente diplopia (53 %) y nistagmus 47 % otros como hiperfagia con ganancia de peso de más del 10 % astenia y trastornos del sueño, tremor, trastornos de la memoria y cefalea solo algunas veces.

El deterioro neurológico progresó rápidamente durante los primeros 6 meses y al momento del exámen clínico los síntomas mayores fueron demencia en 100 %, síndrome cerebeloso en 94 %, mioclonía 82 %, síndrome piramidal 79 %, pérdida sensorial y visual 73 %, oftalmoplejía internuclear 68 %, trastornos de la conducta 50 %, nistagmus 47 %, rigidez extrapiramidal 44 %, pérdida de la memoria 35 % y un electroencefalograma anormal en 26 % de los casos. (26-28)

La muerte usualmente se presenta en 6 a 12 meses después de iniciados los síntomas. (8)

MORFOLOGÍA

El encéfalo está disminuido de peso considerablemente, hay un informe de un caso en el que pesó 760 gr. por atrofia importante. (17)

Hay acentuado adelgazamiento de las circunvoluciones en forma difusa y acentuación de la amplitud de los surcos y las folias cerebelosas.

Histológicamente las lesiones son difusas, muestran considerable pérdida neuronal, proliferación de astrositos hipertróficos y un aspecto esponjiforme con intensa destrucción tisular, las capas profundas presentan los mismos cambios, y los núcleos estriado y medial del tálamo pueden verse seriamente involucrados.

La sustancia blanca cerebral muestra desmielinización difusa, con proliferación de astrositos hipertróficos y células espumosas, sin embargo estos cambios pueden manifestarse aunque graves, circunscritos a la sustancia blanca subcortical y con apariencia esponjiforme, vacuolas, células espumosas, pérdida de fibras mielinizadas y astrocitos hipertróficos.

En el cerebelo la corteza exhibe atrofia con gliosis prominente y disminución de las células granulares y se observa un número relativo de células de Purkinje y placas amiloides. (17 y 18)

Hay cinco tipos clínico – patológicos que dependen de los sitios afectados: panencefálico, corteza cerebral, sustancia gris profunda, sustancia blanca y cerebelo. (5 y 7)

Se han informado cerca de 24 casos de trabajadores que incluyen 6 médicos, 2 neurocirujanos, 1 patólogo, 3 dentistas, 1 cirujano dental, 9 enfermeras, 3 auxiliares de enfermería y 2 técnicos histotecnólogos. (29)

INMUNOHISTOQUIMICA

Se utiliza un anticuerpo policlonal purificado (de conejo) o un péptido sintético (secuencia de aminoácidos 95-108) para detectar la PrP con un patrón de tinción granular difuso. (19 y 29)

ESTUDIOS CITOGENETICOS

El análisis genético de la PrP ha demostrado mutaciones en los codones 102, 105, 117, 129, 145, 178/180, 198, 200 y 232 que se han encontrado tanto en la Enfermedad de Creutzfeldt – Jakob como en la Enfermedad Gersstmann – Straussler – Scheinker. (21 y 22)

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio transversal, descriptivo, retrospectivo y observacional.

Se revisó el archivo de autopsias y piezas quirúrgicas del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, para informar la experiencia y determinar las características clínico – patológicas de la Enfermedad de Creutzfeldt – Jakob en nuestro medio.

Se revisaron 1038 protocolos de autopsia y 59 650 reportes histopatológicos de enero de 1990 a diciembre de 1999, se incluyeron todos los casos diagnosticados como Enfermedad de Creutzfeldt – Jakob que además contaron con información en el expediente clínico.

Los cortes histológicos estudiados fueron procesados mediante fijación en formol al 10 %, incluidos en parafina, realizados a 3 micras y teñidos con la técnica habitual de hematoxilina y eosina. El diagnóstico se realizó por 2 patólogos expertos y se calculó el coeficiente Kappa.

Se realizó estadística descriptiva a través de frecuencia de casos de Creutzfeldt – Jakob que se expresó en porcentajes.

RESULTADOS

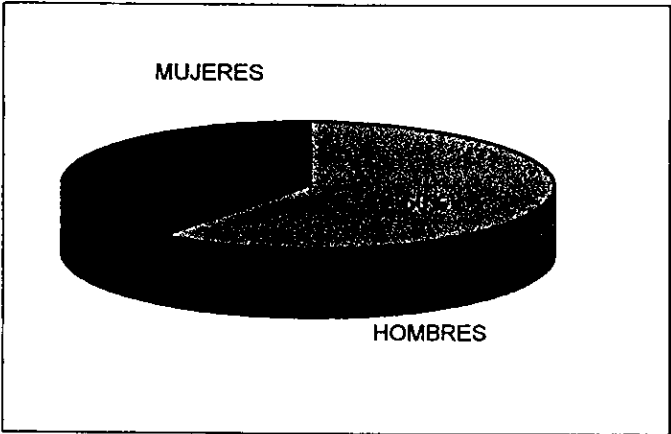
Se obtuvieron 5 casos (4 biopsias quirúrgicas y 1 caso de autopsia). Fueron 3 hombres (60 %) y 2 mujeres (40 %), la edad de los pacientes en promedio 47 años (de 31 a 59 años), el tiempo de evolución referido clínicamente fue de 4 a 5 meses desde el inicio de las manifestaciones hasta el momento del diagnóstico histopatológico.

Los 5 pacientes cursaron con síndrome demencial, y deterioro neurológico rápido, con alteración de las funciones mentales, labilidad emocional, agresividad, rigidez generalizada, disfasia, distarria, debilidad muscular, dificultad para la marcha y movimientos mioclónicos.

Uno de los pacientes mostró además hipoestesia de hemicuerpo izquierdo y mutismo acinético (el caso de autopsia), caso No. 5.

60%
40%

DISTRIBUCION POR SEXOS



PARTICULARIDADES

CASO 1: Hombre DE 53 años con síndrome demencial de 4 meses de evolución, se tomó biopsia de corteza frontal diminuta que mostró leve espongirosis y gliosis así como intensa muerte neuronal.

CASO 2: Mujer de 59 años de quien se desconoce evolución, se tomó biopsia de corteza cerebral y mostró intensa espongirosis con gliosis y pérdida neuronal moderadas así como proliferación de la microglia.

CASO 3: Hombre de 54 años con síndrome demencial de 4 meses de evolución con rápido deterioro neurológico, que en la biopsia mostró numerosos vasos de pequeño calibre sin cambios morfológicos significativos además de espongirosis moderada.

CASO 4: Mujer de 38 años con cuadro demencial de 5 meses de evolución con gliosis y espongirosis intensas, proliferación de la microglia (bastones) y grandes vacuolas intracitoplásmicas en neuronas agónicas.

CASO 5: Hombre DE 31 años de edad con hipoestesia de hemicuerpo izquierdo, debilidad muscular, dificultad para la marcha y lenguaje, disartria, incontinencia urinaria, temblor de intención final de mano izquierda, de frecuencia y amplitud amplia, mutismo acinético, movimientos mioclónicos, durante 4 meses, y que en el estudio post-mortem mostró acentuado adelgazamiento de las circunvoluciones en forma difusa excepto la 5ª temporal y acentuación de la amplitud de los surcos. Corteza de 1 mm aproximadamente con estado criboso y lacunar, hidrocefalia exvacuo acentuada y atrofia notoria bilateral de caudados. Acentuado adelgazamiento de las folias cerebelosas y del tallo.

Histológicamente mostró intensa gliosis, con espongirosis cortical moderada de predominio frontoparietooccipital y de núcleos caudados, y despoblación neuronal. En sustancia blanca ocasionalmente espongirosis. Y hay cavitación de los ganglios basales.

CARACTERÍSTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES

CASO	EDAD	SEXO	EVOLUCION (MESES)	CUADRO CLINICO
1	53	M	4	SÍNDROME DEMENCIAL
2	59	F	4	NO ESPECIFICADO
3	54	M	4	SÍNDROME DEMENCIAL Y DETERIORO NEUROLOGICO
4	38	F	5	DEMENCIA , LABILIDAD EMOCIONAL Y ALTERACIÓN EN LAS FUNCIONES MENTALES SUPERIORES
5	31	M	5	SÍNDROME DEMENCIAL ALTERACIONES DE LA MARCHA Y LENGUAJE MOVIMIENTOS MIOCLONICOS

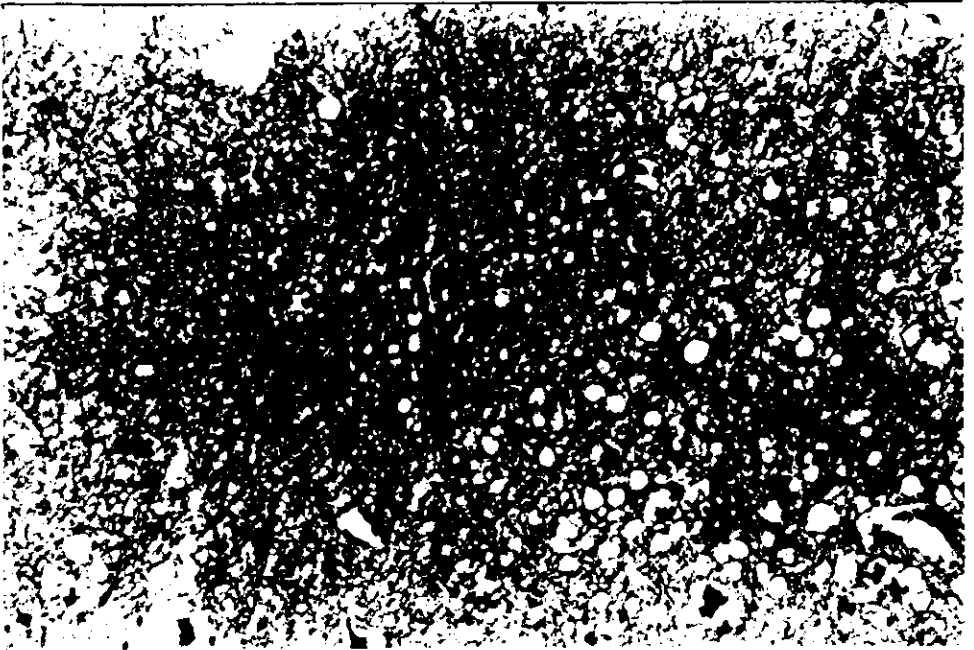
**CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS
PATOLOGO 1**

CASO	SITIO BX	ESPONGIOSIS	GLIOSIS	PERDIDA NEURONAL	MUERTE NEURONAL	MICROGLIA
1	CORTEZA FRONTAL	X	X	X	XXX	-
2	CORTEZA	XXX	XX	XX	X	X
3	CORTEZA	XX	X	X	X	-
4	LÓBULO FRONTAL	XXX	XXX	XX	XX	X
5	AUTOPSIA	XX	XXX	XX	XX	-

**CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS
PATOLOGO 2**

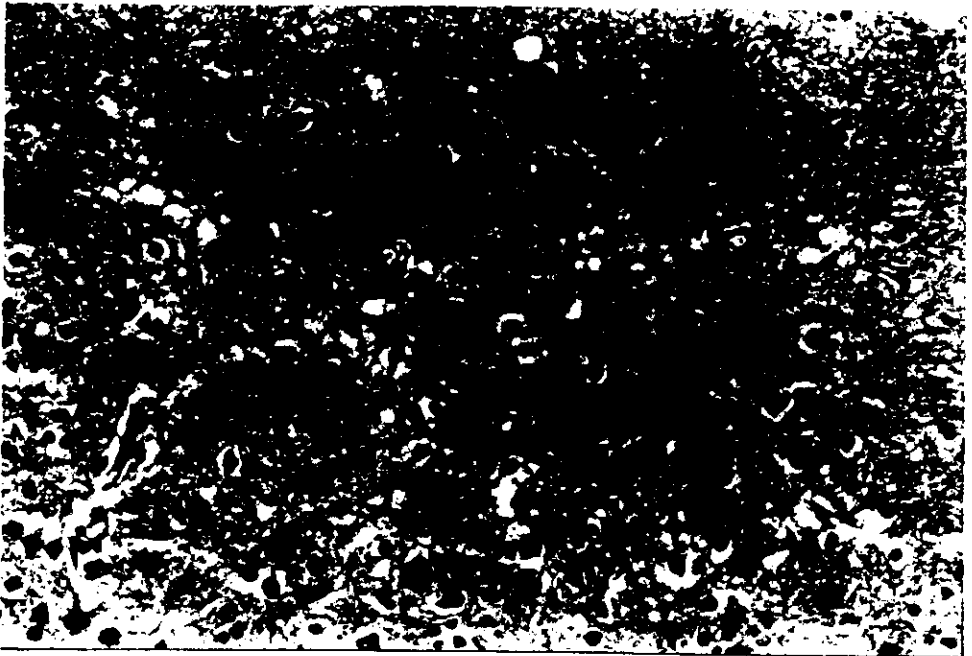
CASO	SITIO BX	ESPONGIOSIS	GLIOSIS	PERDIDA NEURONAL	MUERTE NEURONAL	MICROGLIA
1	CORTEZA FRONTAL	X	X	X	XXX	-
2	CORTEZA	XXX	XX	XX	X	X
3	CORTEZA	XX	X	X	X	-
4	LÓBULO FRONTAL	XXX	XXX	XX	XX	X
5	AUTOPSIA	XX	XXX	XX	XX	-

Se calculó el coeficiente Kappa, fue igual al 100 %.

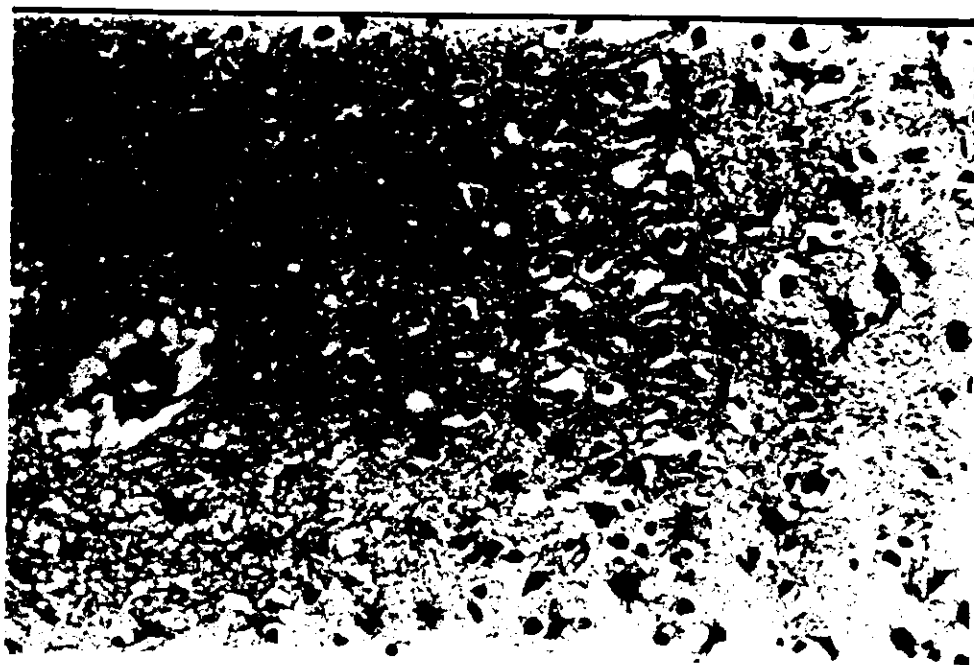


Pérdida neuronal y gliosis. (HyE x 200)

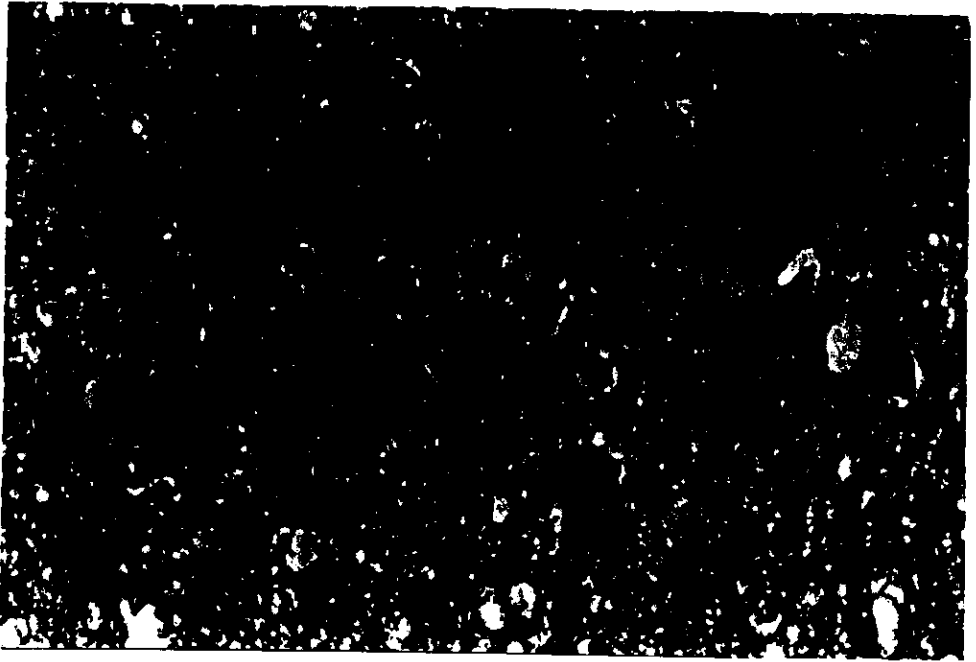
**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**



**Se conservan un número más importante de neuronas
Pero hay despoblación moderada, espongiosis y gliosis leve.
(HyE x 220)**



**Corteza cerebral con proliferación astrocítica intensa,
Con neuronas atróficas y picnóticas con muy pocas cavitaciones.
(HyE x 250)**



**Gliosis moderada, cavitaciones entre las neuronas corticales
Y vacuolas intraneuronales.
(HyE x 280)**



**Pérdida neuronal, gliosis moderada y vacuolas entre las células
Y en el interior del citoplasma.
(HyE x 300)**

DISCUSIÓN

La Enfermedad de Creutzfeldt – Jakob es una enfermedad del sistema nervioso central, degenerativa y transmisible que se conoce también como encefalopatía espongiiforme subaguda que prevalece en humanos, es parte de un grupo de desordenes neurodegenerativos mortales. La única característica de estas enfermedades que son esporádicas, de herencia dominante o adquiridas por transmisión es la acumulación en el cerebro de una isoforma anormal (PrPsc) de la proteína priónica celular PrPc. (26-29)

La forma familiar descrita por Meiner y Prusiner en una comunidad de Libia recuerda aquellos casos vistos en la forma esporádica de la enfermedad pero la incidencia es cerca de 100 veces más alta que en la población general. Inicialmente esta alta incidencia fue atribuida a la infección por el consumo de cerebros y globos oculares "infectados", pero una mutación en el codon 200 en PRNP (gen de la proteína priónica) resultando en la sustitución de lisina (K) por glutamato (E) designada E200K se logró identificar en ellos. (29-33)

A este grupo de enfermedades pertenecen también Gerstmann – Straussler – Scheinker, Insomnio familiar mortal y Kuru, que destruyeron el dogma de que un agente infeccioso requiere material genético compuesto de ácidos nucleicos para transmitirse. (3,7,34-39)

La proteína priónica es una molécula normal codificada por el gen PRNP en el brazo corto del cromosoma 20. (4,7,37-39)

La Enfermedad de Creutzfeldt – Jakob que generalmente es esporádica es de distribución mundial, afecta a ambos sexos por igual y constituye el 90 % de las enfermedades por priones y se registra menos de 1 caso por millón de habitantes. (5,12,18,21-23)

Estas enfermedades en humanos se caracterizan histológicamente por un aspecto espongiiforme asociado con astrogliosis y depleción neuronal principalmente, leves a intensos y las manifestaciones clínicas son muy similares. (3,9)

En nuestra institución (HE CMN S-XXI) encontramos sólo 5 casos diagnosticados durante 10 años, 3 pacientes del sexo masculino y 2 pacientes del sexo femenino, la edad de presentación desde los 31 a 59 años, en quienes la evolución del padecimiento fue de 4 a 5 meses y se manifestó con síndrome demencial, deterioro neurológico rápido, labilidad emocional, agresividad, disfasia, disartria, dificultad para la marcha y movimientos mioclónicos, ninguno con antecedentes de injertos y/o trasplantes; los hallazgos histológicos predominantes fueron gliosis intensa en 2 casos (4 y 5), espongirosis marcada en 2 casos (2 y 4), atrofia importante sólo un paciente, al que se realizó estudio necrópsico (caso 5, el encéfalo pesó 1125 gr.) la pérdida neuronal fue moderada en 3 pacientes (2,4 y 5) y la muerte neuronal también en 1 paciente fue intensa (caso 1).

Sin embargo no sólo la Enfermedad de Creutzfeldt –Jakob esporádica tiene importancia puesto que en los últimos años se ha incrementado la frecuencia de dicha enfermedad a través de injertos de duramadre, trasplante de córnea y por el uso de instrumentos quirúrgicos contaminados con la proteína priónica.

En 1996 el Ministerio de Salud de Québec rechazó el uso de sangre o sus derivados contaminados con la proteína priónica. (34)

En 1999 Shimizu y Muramoto informaron de 2 casos asociados con la proteína priónica en pacientes tratados 10 años antes con injertos de duramadre; y que murieron a los 8 y 17 meses después de iniciados los síntomas, similares clínica e histológicamente a la forma esporádica. (30)

Yamada describe en 1997 un caso de un paciente de 52 años de edad con Enfermedad de Creutzfeldt – Jakob panencefálica que recibió un implante de duramadre 99 meses antes del informe, en quien el gen de la proteína priónica fue homocigoto para metionina en el codon 129. (18 y 20)

Delsys en 1995 informó que 34 pacientes jóvenes habían sido infectados por la Enfermedad de Creutzfeldt – Jakob en Francia después del tratamiento con hormona del crecimiento, 974 pacientes recibieron hormona potencialmente contaminada, se investigó la estructura genética de la PrP en el codon 129 en 32 de los 34 pacientes y los resultados mostraron que todos son homocigotos, 50 % de los individuos del grupo control fueron heterocigotos. Estos datos sugieren que puede existir una susceptibilidad genética para desarrollar la enfermedad en individuos infectados. (28,40-43)

CONCLUSIONES

1. La Enfermedad de Creutzfeldt – Jakob es una enfermedad neurodegenerativa y transmisible, es poco frecuente, de curso clínico rápido, progresivo y mortal.
2. Su frecuencia mundial es menor a 1 caso por millón de habitantes.
3. Hay evidencias claras de que la enfermedad puede adquirirse por transmisión, de manera hereditaria o bien ser esporádica.
4. En nuestro medio los casos informados son del tipo esporádico y la relación hombre mujer es de 1.5 a 1.
5. Su curso clínico es rápidamente progresivo y la evolución en nuestros pacientes fue de 4 a 5 meses.
6. El cuadro clínico es similar en todos los casos, inicia con síndrome demencial.
7. Los hallazgos histológicos fueron similares en los 5 casos informados en nuestro hospital, y consisten en: espongirosis moderada a intensa, gliosis intensa, con atrofia y pérdida neuronal y un hallazgo particular en solo uno de los casos son las vacuolas intraneuronales.
8. Este estudio demuestra que según los criterios establecidos por otros autores para el diagnóstico de Enfermedad de Creutzfeldt – Jakob, existe una amplia concordancia entre ambos neuropatólogos, puesto que la correlación entre ellos es del 100 % al evaluar grado de espongirosis, gliosis, atrofia y muerte o pérdida neuronal, con escala de leve – moderada – intensa (cruces).

BIBLIOGRAFÍA

1. Prusiner SB. Molecular biology of prion disease. *Science*. 252: 1515-1522,1991.
2. Aldhous P. French officials panic over rare brain disease outbreak. *Science*. 258:1571-1572,1992.
3. DeArmond S., Prusiner SB. Prion diseases. En Graham D, Lantos P. *Greenfield's Neuropathology*. 6th Ed. Arnold. 235-280, 1997.
4. Fradkin JE. Creutzfeldt – Jakob disease in pituitary growth hormone recipients. *Endocrinologist*.3:108-114; 1993.
5. Budka et al. Tissue Handling in Suspected Creutzfeldt –Jakob disease and other Human Spongiform Encephalopathies (prion diseases). *Brain Pathology*: 5: 319; 1995.
6. Gibbs CJ, Asher DM, Brown PW, Fradkin JE, Gajdusek DC. Creutzfeldt-Jakob disease infectivity of growth hormone derived from human pituitary glands. *N.Eng J Med*. 328:358-359;1993.
7. Fradkin JE, Schonberger LB, Mills JL. Creutzfeldt-Jakob disease in pituitary growth hormone recipients in the United States. *JAMA*.265:880-884;1991.
8. Brown P, Preece MA, Will RG. "Friendly fire" in medicine: hormones, homografts, and Creutzfeldt-Jakob disease: *Lancet*: 340:24-27;1992.
9. Esmonde TFG, Will RG, Slattery JM. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion. *Lancet*. 341:205-207;1998.
10. Wright AL, Taylor DM, Bell JE: Prevention of iatrogenic transmission of Creutzfeldt-Jakob disease: *Lancet*. 341:1543-1544;1993.
11. Miyashita K, Inuzuka T, Kondo H, Saito Y, Fujita N, Matsubara N, Tanaka R, Hinokuma K, Ikuta F, Miyatake T. Creutzfeldt-Jakob disease in a patient with a cadaveric dural graft. *Neurology*. 41:940-941;1991.
12. Willson HJ, Gale AN, McLaughlin JE. Creutzfeldt-Jakob disease following cadaveric dura mater graft. *J.Neurol Neurosurg Psychiatry*. 54:940;1991.
13. Mizutani T, Okumura A, Oda M, Shiraki H. Panencephalopathic type of Creutzfeldt-Jakob disease: primary involvement of the cerebral white matter. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*.44_103-105;1981.
14. Yamada S, Aiba T, Endo Y. Creutzfeldt-Jakob disease transmitted by a cadaveric dura mater graft. *Neurosurgery*.34:740-744;1994.
15. Esmonde T, Lueck CJ, Symon L, Duchon LW, Will RG, Creutzfeldt-Jakob disease and lyophilised dura mater grafts:report of two cases. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry*. 56:999-1000;1993.
16. Masson C, Delalande I, Deslys JP, Hénin D, et.al.. Creutzfeldt-Jakob disease after pituitary derived human growth hormone therapy: Two cases with valine 129 homozygous genotype. *Neurology*.44:179-181;1994.
17. Masahito Yamada, Yoshinori Itoh, Naomia Suematsu, Masaaki Matsushita, Eiichi Otomo. Panencephalopathic type of Creutzfeldt-Jakob

- disease associated with cadaveric dura mater graft. *J. Neurosurgery Psychiatry*. 63:524-527;1997.
18. Yamada M, Itoh Y, Fujigasaki H. A missense mutation at codon 105 with codon 129 polymorphism of the prion protein gene in a new variant of Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. *Neurology* .43:2723-2724;1993.
 19. Kitamoto T, Tateishi J, Immunohistochemical confirmation of Creutzfeldt-Jakob disease with a long clinical course with amyloid plaque core antibodies. *Am J Pathol*. 131:435-443; 1988.
 20. Shozo Yamada, Tadashi Aiba, Yuzo Endo, et.al. Creutzfeldt-Jakob disease Transmitted by a cadaveric dura mater graft. *Neurosurgery*. 34:740-744;1994.
 21. Doh-ura K, Tateishi J, Kitamoto T, Sasaki H, Sasaki Y. Creutzfeldt-jakob disease patients with congophilic Kuru plaques have the missense variant prion protein common to Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome. *Ann Neurol* 27:121-126;1990.
 22. Kitamoto T, Shin RW, Doh-ura K, Tomokane N, Abnormal isoform of prion proteins accumulates en the synaptic structures of the central nervous system in patients with Creutzfeldt-jakob disease. *Am J Pathol* 140:1285-1294;1992.
 23. Wientjens DPW, Davanipour DVM, Hofmann MD, et.al. Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: A reanalysis of the case control studies. *Neurology*. 46:1287-1291; 1996.
 24. Billette de Villemeur T, Deslys JP, Pradel A, et. Al. Creutzfeldt-jakob disease from contaminated growth hormone extracts in France. *Neurology*. 47: 690-695;1996.
 25. Leon G. Epstein, Paul Brown. Bovine spongiform encephalopathy and a new variant of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 48:569-571;1997.
 26. Billette de Villemeur T, et. Al Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease in three growth hormone recipients pathological findings. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 20:111-117;1994.
 27. Masson C, Delalande I, Deslys JP, et. Al. Creutzfeldt-Jakob disease after pituitary derived human growth hormone therapy: two cases with valine 129 homozigous genotype. *Neurology*. 44_179;1994.
 28. Deslys JP, Lasmezaz C, Dormont D, Selection of specific strains in iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*. 43:3848-3849; 1994.
 29. Prusiner , DeArmond. *Neuropathology of Prion Diseases; Symposium: Brain Pathology*. 5: 25-103; 1995.
 30. Goldfarb LG, Brown P, Galdgaber D, An identical mutation in unrelated patients with Creutzfeldt-jakob disease. *Lancet*, 336:174-175; 1990.
 31. Gadjusek DC, Unconventional viruses and the origin and disappearance of Kuru. *Science*. 197:943-960; 1977.
 32. Goldfarb LG, Korezyn AD, Brawn P, Chapman J, Gadjusek DC, Mutation in codon 200 of scrapie amyloid precursor gene linked to Creutzfeldt-Jakob disease in sephardic jews of Libian and non Libian origin. *Lancet*. 336:637-637; 1990.
 33. Medori R. Tritschler HJ, LeBlanc A, Fatal familial insomnia a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N. Engl J Med*. 326:444-449; 1992.

34. Bernovilli C, Siegfried J, Baumgartner G, et. Al. Danger of accidental person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet*. 1:478-479;1977.
35. Prusiner SB, Hsiao KH, Human prion diseases. *Ann Neurol*. 35: 385-395;1994.
36. Brown P, Cathala F, Raubertas RF. The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease: conclusion of a 15 year investigation en France and review of the world literature. *Neurology*. 37:895-904;1987.
37. Will RG, Matthews WB, Evidence for case to case transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*. 45:235-238;1982.
38. Powell-Jackson J, Weller RO, Kennedy P. Creutzfeldt-Jakob disease after administration of human growth hormone. *Lancet*. 2: 244-246;1985.
39. Brown P, Gadjusek DC, Gibbs CJ, Potential epidemical Creutzfeldt-Jakob disease from human growth hormone therapy- *N. Engl j Med*. 313:728-731;1985.
40. Davanipour Z, Alter M, Sobel E, Creutzfeldt-Jakob disease: possible medial risk factors. *Neurology*. 35: 1483-1486; 1985.
41. Harvey I, Coyle E, Creutzfeldt-Jakob disease aafter non commercial dura mater graft. *Lancet*.340:614;1992.
42. Lantos PL, From slow virus to prion: A review of transmissible spongiform encephalopaties. *Histopathology* 20:1-11;1992.
43. Billette de Villemeur T, Beauvais P, et.al. Creutzfeldt-Jakob disease in children treated with growth hormone. *Lancet*. 337:864-865; 1991.