

Enfermedad de Creutzfeldt Jacob. Del Kuru a las Vacas Locas.

S. Zúñiga-Quiñónez¹, MC. Urista-Vidrio², JL. Ruiz-Sandoval³

RESUMEN

Este artículo de revisión aborda los diferentes aspectos y clasificación de las encefalopatías espongiformes que afectan tanto a los seres humanos como a otras especies animales, comenta algunos aspectos históricos y se enfoca principalmente a la más frecuente, que es la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, de la cual se detalla su perfil clínico y métodos diagnósticos así como sus posibles procesos de transmisión y prevención.

Revista Mexicana de Neurociencia 2002; 3(1): 13-19

ABSTRACT

This review comments classification and different aspects of spongiform encephalopathies that affect human beings and other animal species. The paper comments some historical aspects and focuses to the most frequent one, Creutzfeldt Jacob diseases, and details its clinical features, diagnostic methods and possible transmission mechanisms and prevention.

Revista Mexicana de Neurociencia 2002; 3(1): 13-19

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Creutzfeldt Jacob (ECJ) es un padecimiento infrecuente del sistema nervioso central, de evolución subaguda y pronóstico inexorablemente fatal.

La ECJ pertenece a un grupo amplio y heterogéneo de patologías denominadas "encefalopatías espongiformes" (EE) -dada la apariencia "esponjosa" del cerebro al estudio histopatológico-, las cuales son exclusivas de algunos mamíferos, incluyendo al hombre (tabla 1).

Desde las primeras descripciones de la enfermedad hechas por H.G. Creutzfeldt en 1920 y A.M. Jacob en 1921¹, esta encéfalo-espongiopatía es considerada curiosidad médica por su rareza y lo sofisticado de su fisiopatología, la cual a pesar de avances substanciales no ha sido bien entendida en la actualidad.

En esta revisión se describe el perfil clínico y diagnóstico de la enfermedad, se ahonda en los supuestos procesos para su transmisión y se intenta también esclarecer y reforzar elementos básicos de prevención.

Tabla 1.-
Clasificación de las Encefalopatías
Espongiformes²

Hombr e

- 1.- Kuru.
- 2.- Enfermedad de Creutzfeldt Jacob familiar.
- 3.- Enfermedad de Gerstamann-Straussler-Scheinker.
- 4.- Insomnio familiar fatal.
- 5.- Enfermedad de Creutzfeldt Jacob esporádica.
- 6.- Nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt Jacob.

Animales

- 1.- Scaprie (ovejas y cabras).
- 2.- Encefalopatía espongiforme bovina ("vacas locas").
- 3.- Encefalopatía contagiosa del bisonte.
- 4.- Enfermedad emaciante en los alces y ciervos.
- 5.- Encefalopatía espongiforme de otros rumiantes.
- 6.- Encefalopatía espongiforme de felinos.

¹Residente de 2o. año de Medicina Interna,

²Residente de 1er. año de Neurocirugía,

³Neurólogo Adscrito al Servicio de Neurología y Neurocirugía del Hospital Civil de Guadalajara.OPD.

ANTECEDENTES

Aunque la ECJ fue descrita en 1920-21, no fue sino hasta la década de los 60 del siglo pasado cuando se reconocieron los mecanismos básicos de su patogénesis. Durante muchos años se consideró que la causa de las EE, incluyendo la ECJ era un virus muy pequeño denominado "virus lento" por su largo período de incubación; sin embargo, no pudo jamás aislarse partícula viral alguna^{1,2}.

El primer hito en la historia de las EE ocurrió al descubrir al Kuru como el primer tipo de espongopatía transmisible entre las tribus Fore (Papúa, Nueva Guinea Central). En esa área hasta 1% de la población se vió afectada hasta que se determinó que la enfermedad era transmitida a través de rituales en los que se practicaba el canibalismo. Por costumbre, parte del cuerpo de los parientes muertos, incluyendo el cerebro, eran cocinados y comidos como parte del duelo. Entre 1958 y 1962 se eliminó este ritual y el Kuru ha desaparecido entre los niños, adolescentes y jóvenes adultos^{1,2}.

El segundo suceso importante entre la comunidad médica ocurrió cuando Stanley Prusiner en 1982 identificó una partícula proteínica muy pequeña y sin ácido nucleico a la que denominó "prión", considerándola además responsable de la enfermedad; hipótesis que fue ridiculizada pero que en 1997 le valió el premio Nobel en Medicina³.

Pocos años después se descubrió el gen de la Proteína Priónica, denominada "PrP", identificándose en neuronas nativas o normales así como en las infectadas. Para distinguir entre ambas formas se acuñó el término de prion normal "PrPc" y prion anormal "PrPc^{sc}". Estos priones tienen composición química idéntica pero propiedades diferentes secundarias a la estructura tridimensional de los aminoácidos que conforman las proteínas⁴.

Prusiner creía que la proteína anormal era una variante de la nativa en donde la PrPc^{sc} actuaría como plantilla o catalizador, provocando el repliegue de la PrPc en sí misma con cambios en su conformación hasta convertirse en PrPc^{sc}^{1,3-5}. La PrPc se disuelve en agua y se destruye con proteasas, mientras que la PrPc^{sc} es insoluble en agua, es resistente a las proteasas y a los procedimientos de inactivación viral y de esterilización rutinarios.

Debido a sus propiedades de resistencia, la PrPc^{sc} se acumula en el cerebro de forma lenta al comienzo, pero luego este proceso se acelera y crece como bola de nieve. La acumulación de priones anormales origina placas amiloides y conforme progresa la enfermedad mueren las neuronas, dando por resultado la degeneración espongiforme del cerebro y finalmente la muerte^{2,4,5}.

Otro hito en la historia de las EE aconteció en 1986 al aceptarse en Inglaterra una epidemia co-

nocida como encefalopatía espongiforme bovina (EEB) o "enfermedad de las vacas locas"⁶. Para 1993 se contaban casi 40,000 animales afectados.

Se cree que esta epidemia fue causada por suplementos alimenticios procesados de restos de ovejas infectadas con scaprie⁷.

Este último suceso hubiera sido irrelevante excepto porque la epidemia se asoció temporalmente a la aparición de una "nueva variante de ECJ" (en humanos). Esta asociación no fue casual sino más bien causal, impactando al ámbito médico mundial^{2,7,8}.

Como puede verse, la causa de las EE y de la ECJ ha sido fuente de discusión durante muchas décadas. Lo anterior se complica si se agrega que algunas formas de ECJ son esporádicas (la mayoría), otras son heredadas y unas pocas han demostrado ser adquiridas.

ECJ ESPORADICA EPIDEMIOLOGÍA

Es la forma más frecuente de ECJ responsable de más de 90% de los casos. La ECJ esporádica tiene una incidencia de 0.5 a 1.5 casos por millón por año, sin evidencia de variación estacional, ni de incremento reciente en su frecuencia. Afecta por igual a hombres y mujeres y ocurre en la mayoría de los casos entre los 50 y 75 años de edad, aunque se ha descrito en pacientes de 10 y mayores de 80 años⁹.

La enfermedad no está limitada geográficamente y se ha reportado en todo el mundo, incluyendo México¹⁰. Por desgracia, en nuestro medio no reportamos los casos confirmados de ECJ esporádica y perdemos a los casos probables o posibles, desconociendo por ello el espectro clínico y paraclínico de esta enfermedad.

ETIOLOGÍA

La causa de la ECJ apenas empieza a definirse. Empero, se reconoce que esta forma no tiene mecanismo infeccioso y no existen mutaciones en el gen PrP. Existen algunas propuestas de riesgo elevado asociado al consumo de productos animales como cerebro, médula espinal y sangre; o bien, relacionados a la actividad laboral de enfermera, neurocirujano o patólogo, sin embargo, los reportes son aislados y considerados como casuales¹¹. No hay evidencia además de transmisión transplacentaria.

Se ha especulado recientemente que la ECJ esporádica pudiera ser el resultado de alguna mutación somática (mutación de una célula o células individuales) en el gen PrP dando por resultado cambios diversos en la cadena de aminoácidos (polimorfismo). A la fecha se han identificado tres tipos de polimorfismo en la posición 129 del gen PrP en humanos con susceptibilidad genética a enferme-

dad por priones. Se desconoce qué porcentaje de ECJ esporádica es causada por mutaciones somáticas espontáneas o por transmisión lateral o por infección^{2,5,12}.

CUADRO CLÍNICO

El período de incubación de la enfermedad puede ser muy prolongado, hasta por más de 35 años; sin embargo, una vez que se presentan los primeros signos y síntomas se vuelve de curso rápido y progresivo con mortalidad al año en casi 90%.

El cuadro clínico se caracteriza por demencia, mioclonias espontáneas o reflejas (tacto, sonido), signos piramidales, extrapiramidales y atáxicos, alteraciones visuales, trastornos de oculomotores, lesión de la neurona motora inferior, disfunción vestibular y crisis convulsivas entre muchas otras manifestaciones^{2,13,14}. Alteraciones psicoafectivas y del sueño pueden ser los síntomas al inicio¹⁵.

ELECTROENCEFALOGRAMA

Los hallazgos electroencefalográficos (EEG) "típicos" de la ECJ esporádica se incluyen en el apartado de los "patrones periódicos". Estos hallazgos aunque cuasi patognomónicos de la enfermedad no son exclusivos de la misma y se presentan durante algún momento de la evolución, por lo que su ausencia no excluye el diagnóstico clínico¹⁶. La sospecha clínica de ECJ junto al EEG con patrón periódico son importantes para el diagnóstico de probabilidad y precocidad de la ECJ, evitando rutinas diagnósticas innecesarias y previniendo el riesgo de transmisión iatrogénica.

Los hallazgos EEG mas frecuentemente son

a.- Fase prodrómica

Se caracteriza por lentificación difusa de la actividad de fondo hasta el rango theta o delta (menos de 8 Hz), aunque también es posible encontrar anomalías focales. Al final de esta fase pueden ocurrir descargas periódicas de ondas agudas intermitentes y esporádicas. Otra característica de esta fase es que las descargas se disparan por estímulos externos, lo que obliga a la repetición de estudios con métodos de activación diversos.

b.- Fase de estado

La actividad predominante es de tipo delta sinusoidal de voltaje elevado (menor a 4 Hz con 100-150 microvoltios) en forma de brotes rítmicos intermitentes de predominio frontal, conocidos como FIRDAS (*Frontal Intermittent rhythmic Delta Activity*), así como actividad periódica continua. En plena fase de estado los complejos periódicos de ondas agudas llegan a ser permanentes y difusos con frecuencia de 1 a 2 Hz. En la variante clínica de la ECJ con ceguera

cortical (enfermedad de Heidenhain) las descargas predominan en regiones posteriores. Por otra parte, la presencia de las mioclonias se relaciona temporalmente con los complejos, aunque en ocasiones es imposible establecer esta relación. Otro elemento de significado diagnóstico es el patrón alternante cíclico bifásico, con descargas sostenidas de complejos periódicos, seguidas de actividad theta-delta rítmica acompañada de decremento en la actividad muscular y de la frecuencia cardiorrespiratoria.

c.- Fase terminal

En esta fase disminuyen las descargas periódicas y las mioclonias, no obstante, el patrón típico de complejos periódicos reaparece de forma espontánea o inducida por estímulos sensoriales. Finalmente, el EEG evoluciona a la desaparición de los complejos periódicos y al aplanamiento de los voltajes anunciando una muerte a corto plazo¹⁶.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

En 1996 se desarrolló una técnica para el análisis en líquido cefalorraquídeo (LCR) de una proteína denominada proteína priónica 14-3-3. Los resultados a la fecha no han sido favorables, dado el porcentaje alto de falsos positivos y negativos, siendo aún más decepcionante en los casos de la nueva variante de la ECJ¹⁷.

Otros dos procedimientos fincan esperanzas para la detección de la enfermedad: el primero es con el anticuerpo monoclonal específico para el PrP^{Sc} llamado 15B3; el otro usa aptámeros de RNA. Ambos análisis son capaces de reconocer la proteína PrP^{Sc} ignorando a la PrP normal, haciendo posible el análisis de muestras en personas y animales vivos¹⁸. Empero, queda pendiente su utilidad en la detección de la enfermedad en casos con pequeñas cantidades de PrP^{Sc} y en muestras de sangre.

La detección de la PrP^{Sc} es el marcador diagnóstico de mayor certeza. Puede ser detectado también por Western Blot, histoblot o microscopía electrónica y otras técnicas de inmunohistoquímica realizadas sobre material fijado en formol e incluido en parafina¹⁸.

ESTUDIOS DE IMAGEN

Los estudios de imagen convencionales son normales en su mayoría o inespecíficos (atrofia cerebral o ventriculomegalia leve). En años recientes la resonancia magnética con técnicas de difusión y FLAIR (*Fluid attenuated inversión recovery*) ha evidenciado señales anormales de reforzamiento a nivel ganglionar, cortical y subcortical.

Estas alteraciones se corresponden con los sitios de mayor alteración espongiiforme y se consideran el blanco para la biopsia cerebral diagnóstica¹⁹.

PATOLOGÍA

Al examen microscópico existe pérdida importante de neuronas dando una apariencia "esponjosa" o "porosa" del cerebro, además de proliferación glial (células de sostén del sistema nervioso central) y placas amiloides (depósitos de proteínas parecidas al almidón)^{1,2}.

El estudio inmunocitoquímico muestra una tinción perivacuolar y sináptica difusa además de placas cuando están presentes^{1,2,18}.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Incluye a las demencias de curso subagudo asociadas al virus de la inmunodeficiencia adquirida y a otros procesos neuroinfecciosos, así como a las encefalopatías hepática y post-anóxica. Estas patologías pueden presentar en el EEG complejos periódicos.

Respecto a los hallazgos del EEG, el patrón periódico se ha descrito también en la enfermedad de Binswanger, hipercalcemia, hipertiroidismo, intoxicación por litio, intoxicación por mianserina y en embolismo graso^{13,16}. La degeneración gangliónica cortico-basal en el adulto es un diferencial obligado, como también lo es la panencefalitis esclerosante subaguda en edades tempranas.

ECJ FAMILIAR

Aproximadamente 10% a 15% de los casos de la ECJ tienen historia familiar con patrón autosómico dominante. Esta variante es conocida como ECJ "familiar" y es causada por mutaciones en el gen de la proteína priónica llamado PRNP. A la fecha más de 20 mutaciones han sido localizadas en el brazo corto del cromosoma 20, siendo la más común en el codón 200. Las mutaciones pueden ocurrir por adición, supresión o sustitución de uno o más de los 253 aminoácidos que constituyen la proteína priónica. Las mutaciones vuelven a los individuos portadores "vulnerables" al cambio estructural de la PrPc por PrPc^{1-5,12}.

ECJ POR INFECCIÓN (ADQUIRIDA)

El 1% de los casos de ECJ es causado por infección y se denomina ECJ adquirida. La PrPc¹²⁷ llega al cerebro y actúa como plantilla induciendo el cambio en la conformación de la PrPc por contacto simple, hasta convertirla en PrPc¹²⁷ insoluble.

La transmisión experimental ha sido posible con homogeneizados de cerebro, médula espinal y ojo²⁰. La transmisión ocurre en menos de la mitad de los intentos con pulmón, hígado, riñón, bazo, ganglios y líquido cefalorraquídeo. La transmisión

a los primates nunca ha ocurrido con otro líquido corporal que no sea LCR^{1,2}.

NUEVA VARIANTE DE LA ECJ

En Octubre de 1995 se publicaron dos casos de ECJ esporádico en dos jóvenes de 18 y 16 años en el Reino Unido⁹. Para marzo de 1996 se tenía noticia de 10 casos más de una forma de ECJ previamente desconocida y que podía estar relacionada con la enfermedad de las vacas locas^{21,22}.

Esta forma de EE se denominó "nueva variante de la ECJ", ya que se presenta con síntomas y hallazgos neuropatológicos diferentes a la ECJ esporádica. En la nueva variante de ECJ existen cambios espongiiformes marcados en los ganglios basales y tálamo, gliosis talámica severa, placas de núcleos densos rodeadas de un halo de aspecto espongiiforme en la corteza cerebral, lóbulo occipital y cerebelo^{21,23}. Estos cambios también se han descrito en los casos iatrogénicos de ECJ por lo que se recomienda confirmar el diagnóstico con la prueba de glucosilación de la PrPc¹²⁷, debido a que la nueva variante presenta un patrón específico denominado tipo 4^{23,24}.

Esta variante de ECJ predomina en individuos jóvenes y se manifiesta por cambios de conducta y ataxia; el inicio es insidioso y la evolución es rápida una vez que aparecen los primeros síntomas^{1,2,21,22}. Por otra parte, la nueva variante de ECJ no presenta los hallazgos del EEG típico de la ECJ esporádica.

Entre 1996 y 1997 mediante estudios de transmisión en ratones transgénicos, se obtuvo imponente evidencia de que el prión responsable de la nueva variante de ECJ era el mismo que causaba la enfermedad de las vacas locas^{1,2,8,9,21-25}.

Hasta finales del año 2001 no se ha reportado ningún caso que asemeje a la nueva variante de la ECJ en Estados Unidos ni en México. Sin embargo, en los Estados Unidos las medidas preventivas son rigurosas y se prohíbe la donación sanguínea a todo aquel que haya vivido o visitado Inglaterra por un periodo acumulado de 6 meses o más durante 1980 a 1996^{26,27}.

La posibilidad de que alrededor de 500,000 personas pudieran haber estado expuestas por cada vaca infectada es alarmante, sin embargo la evidencia hasta el momento es favorable, en contra de las predicciones epidemiológicas referidas²⁶⁻²⁸.

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT JACOB IATROGÉNICA

La ECJ iatrogénica ha sido transmitida a través de implantes de córnea, pericardio, electrodos cerebrales, instrumentos neuroquirúrgicos, injertos de duramadre y por la administración de hormonas derivadas de hipófisis humana.

a.- Transmisión por concentrados de hormona hipofisaria

En 1985 se reportaron cuatro casos de ECJ en sujetos menores de 40 años que habían recibido hormona de crecimiento humana. La inyección de la hormona se obtuvo de cadáveres y había sido aplicada 4 a 15 años antes del inicio de la enfermedad²⁹.

Entre 1963 y 1985 cerca de 8,000 niños y adolescentes en los Estados Unidos recibieron hormona gonadotropina humana para tratar la talla baja. En el mundo se han reportado más de 100 casos relacionados con su administración. En Francia se reportó en 2.5% de los pacientes con promedio de incubación de 8 años; en Inglaterra en 1% con periodo de incubación de 12 años y en los Estados Unidos en 0.2% con un periodo de incubación de 18 años²⁹⁻³¹.

El tiempo de exposición a la terapia hormonal es el principal determinante para adquirir la enfermedad, así como para su latencia. Muchos de estos pacientes tienen variaciones similares en el gen priónico, el cual puede aumentar la susceptibilidad a la ECJ. Igualmente, entre 1967 y 1985 se reportaron en Australia 5 casos confirmados y uno bajo sospecha de ECJ iatrogénica entre 1500 mujeres que recibieron la hormona como tratamiento para la infertilidad^{1,2}.

b.- Transmisión quirúrgica de la ECJ

El primer reporte ocurrió en 1974 cuando una mujer desarrolló la enfermedad luego de haber recibido transplante de córnea 18 meses previos de un donador cadavérico con ECJ no diagnosticada¹.

En los últimos 10 años, se han reportado más de 80 casos asociados a homoinjertos de duramadre con períodos de incubación entre 16 meses y 17 años. Es relevante señalar que aproximadamente 100,000 individuos recibieron este tipo de injerto entre 1983 y 1987²⁰. Actualmente hay duramadre sintética.

c.- Riesgo asociado a empleo de productos sanguíneos.

Se desconoce el efecto de la hemotransfusión entre los pacientes con hemofilia y los usuarios de otros hemoderivados. Hasta 1998 no ha sido reportado caso alguno de ECJ por el uso de sangre o productos derivados del plasma. A pesar de ello, habrá que consignar lo siguiente:

1.- Que se ha encontrado PrPcjd en sangre:

Además de nódulos linfáticos, amígdala, hígado, riñón, bazo, pulmón, córnea, LCR y orina de los animales infectados y pacientes con la enfermedad, los priones se han encontrado también en sangre de individuos afectados en la etapas iniciales de la enfermedad^{32,33}. Evidencia reciente indica que los linfocitos pueden almacenar mucha de la infectividad del

PrPcjd y pueden jugar un papel importante en su transporte al cerebro y sistema linfático³³. En este sentido dos grupos de investigadores han tenido éxito en el contagio de roedores mediante una inyección intracerebral con sangre y orina humanas.

Por otra parte, un estudio prospectivo de sujetos receptores de sangre procedentes de un donante que murió con ECJ, no ha observado el desarrollo de la enfermedad en ningún caso. Uno de estos receptores ha sobrevivido 23 años y está libre de síntomas³⁴.

2.- Que los procedimientos de inactivación viral sobre hemoderivados no tienen efecto sobre la PrPcjd. La PrPcjd sigue siendo infecciosa después de someterla a alcohol al 70%, formaldehído, peróxido de hidrógeno al 10%, radiación iónica (rayos gamma), rayos ultravioleta, energía ultrasónica, calentamiento a 80°C, ácido etilendiaminotetracético, beta propiolactone, así como nucleasas y proteasas.

Los procedimientos capaces de inactivar el PrPcjd con autoclave prolongada o soluciones de hidróxido de sodio no pueden ser usados con hemoderivados como los concentrados de factores de coagulación porque los destruirían.

3.- No se puede detectar fácilmente el PrPcjd.

No existe en la actualidad un análisis de sangre que pueda detectar la PrPcjd, ya que no despierta respuesta inmune en el cuerpo y la reacción en cadena de la polimerasa no puede ser utilizada por que el prión no tiene ácido nucleico.

4.- Sólo una cantidad mínima de PrPcjd es necesaria para contagiar. Esto se ha confirmado por la transmisión de ECJ a través de la hormona de crecimiento humana²⁹⁻³¹.

5.- Los consumidores regulares de hemoderivados podrían ya estar expuestos a la ECJ.

La evidencia indica que los usuarios regulares de hemoderivados (hemofílicos y los que reciben inmunoglobulinas), se exponen a mezclas de plasma de más de 100,000 donantes. Cuando este producto se combina con mezclas de plasma usadas para producir aditivos para factores de coagulación y albúmina, el total podría elevarse a 400,000 donantes con un riesgo hipotéticamente alto de estar expuestos al PrPcjd. A partir de enero de 1998, la Asociación Internacional de la Industria de Productos del Plasma voluntariamente accedió a reducir el tamaño de las mezclas a 60,000 donantes para las líneas principales de productos incluyendo factor VIII, IX, albúmina e inmunoglobulinas.

6.- Uso de productos no derivados de sangre.

Los concentrados de factores de coagulación elaborados con tecnología recombinante de

DNA no utilizan la sangre como sustrato. Sin embargo, todos los productos recombinantes del factor VIII autorizados en Estados Unidos contienen albúmina como estabilizador.

En febrero de 1997 la FDA autorizó la venta del factor IX recombinante sin albúmina.

En 1997 la comisión Europea prohibió la adición de material bovino en los fármacos (incluyendo el sebo que se usa para hacer gelatina y se encuentra en casi 85% de todos los fármacos). Esta decisión fue aplazada porque las compañías no tenían sustitutos a corto plazo, además de que varios compuestos usados en el proceso de producción de factores son derivados del ganado.

Algunas formas del factor VIII se producen con líneas celulares que crecen en medios enriquecidos con suero de ternera. Por otro lado, los anticuerpos monoclonales usados para remover los factores de coagulación de los medios de crecimiento y pasos subsiguientes de purificación, frecuentemente se cultivan con la ayuda de pequeñas unidades de transferrina derivada de la sangre de plasma humano y algunos individuos que tienen catéteres o líneas centrales los limpian con heparina, un compuesto bovino. En el Reino Unido se ha cambiado a mucosa porcina para la producción de heparina. Por otro lado, incluso países como Italia han retirado la vacuna de *Haemophilus influenzae* tipo b, por el empleo de una infusión agar de cerebro y corazón de bovino.

TRATAMIENTO

No existe tratamiento etiológico alguno. El manejo de la ECJ es sintomático y temporal en su mayoría, siendo controvertido el soporte con gastrostomía y traqueostomía para los casos confirmados antemortem^{2,13}.

Sin embargo, dado que la incubación de la enfermedad, toma años o décadas existe la oportunidad de desarrollar terapia efectiva para los sujetos expuestos al PrP^{sc}.

La terapia génica priónica antisentido puede bloquear la producción de la proteína priónica y supuestamente detener el progreso de la enfermedad. Desafortunadamente se desconoce el papel "normal" de los priones y esta terapia podría provocar efectos secundarios importantes e inadvertidos a largo plazo.

El tratamiento ideal sería inactivar químicamente al prión anormal dejando intactos a los priones normales, permitiendo además a los normales regresar a sus niveles previos a través de la síntesis de

proteínas. El nuevo anticuerpo monoclonal 153B y los aptámeros de RNA específico para la ECJ son capaces de unirse de manera selectiva a la PrP^{sc} y podrían ser útiles no sólo para la detección de casos, sino también como alternativa terapéutica.

PREVENCIÓN

Las precauciones de aislamiento tales como uso de gorros y mascarillas son innecesarias. El LCR debe ser obtenido cuidadosamente con el uso de doble guante y lentes protectores y la muestra señalada como infecciosa. La biopsia y la autopsia requieren manejo similar. No hay razón para no realizar biopsia o autopsia ya que el riesgo es menor que para un individuo seropositivo para hepatitis B. De hecho, el riesgo es teórico y no ha sido demostrado^{11,35}.

Los instrumentos deben ser desechados o tratados con hidróxido de sodio a 40 g por litro, o diluido en hipoclorito de sodio por una hora y después en autoclave a 134°C por una hora. Los tejidos deberán ser colocados en ácido fórmico por una hora y después en solución de formaldehído por al menos 48 hs. El tejido será fijado con formalina e inmerso en parafina y almacenado a temperatura ambiente y sera etiquetado, ya que puede ser infeccioso por años^{11,34,35}.

Actualmente la FDA recomienda que los donantes de sangre con factores de riesgo sean investigados sobre todo cuando existe historia familiar de ECJ, antecedente de empleo de hormonas de crecimiento obtenidas de cadáveres, injertos de duramadre e implantes de córnea. Recomienda además que se retiren del mercado los hemoderivados elaborados con plasma de donante que más tarde desarrollaron la enfermedad o con factores de riesgo; recomendaciones similares también están vigentes en Canadá y Europa³²⁻³⁵.

CONCLUSIONES

La ECJ y las EE han sido un enigma que apenas empieza a resolverse. La desinformación y tergiversación ha originado situaciones de pánico en algunos medios incluyendo el médico y sanitario, sobre todo con los casos de ECJ esporádica que nada tienen que ver como se demuestra en esta revisión con la nueva variante de ECJ y con la enfermedad de las vacas locas. Más aún, el conocimiento pleno de todas las EE arrojará información relevante en el entendimiento de patologías degenerativas como la enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson y Corea de Huntington entre otras.

REFERENCIAS

1. Polo JM. Historia y clasificación de las enfermedades priónicas humanas. *Rev Neurol* 2000;31(2):137-141.
2. Johnson RT, Gibbs CJ. Creutzfeldt Jacob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *New England Journal of Medicine* 1998; 339:1994-2004.
3. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216: 136-144.
4. Soto C, Kascak RJ, Saborio GP, Aucouturier P, et al. Reversion of Prion Protein conformational changes by synthetic B-Sheet breaker peptides. *Lancet* 2000;355:192-197.
5. Gaster M, Westaway D. Los priones y su biología. *Rev Neurol* 2000;31:129-132.
6. Brun A, Castilla J, Torres JM. Encefalopatías espongiiformes transmisibles en animales. *Rev Neurol* 2000;31:133-137.
7. Masood E, Carr K. "Mad cow" scare threatens political link between food and agriculture. *Nature* 1996;380:273-274.
8. Balter M. Experts downplay new vCJD fears. *Science* 2000;289:1663-1666.
9. Britton TC, Al-Sarraj S, Shaw C, Campbell T, Collinge J. Sporadic Creutzfeldt disease in a 16 year old in the UK. *Lancet* 1995; 346:1155.
10. Martínez-Barros M, Ramos-Peek J, Vega R, Escobar A. La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Correlación clínica, electrofisiológica e histopatológica. *Gaceta Médica de México* 1995; 131: 591-96.
11. Walter GF. Prion diseases: should neurosurgeons be concerned?. *Crit Rev Neurosurg* 1996;6:323-333
12. Casassus B. New recruits for French prion research. *Science* 2000; 290:1671.
13. Adams RD, Victor M, Ropper AH. In: *Principles of Neurology*. 6th ed, McGraw-Hills. 1997: pag:771-72.
14. Kropp S, Walter J, Schulz S, Finkenstaedt M, et al. The Heidenhain variant of Creutzfeldt Jacob Disease. *Arch Neurol*. 1999;56:55-61.
15. Merino-Ramírez MA, Escudero-Torrela M. El sueño en las enfermedades priónicas. *Rev Neurol* 2000;31(2):147-151.
16. Ortega-Albas JJ. Electroencefalograma en la enfermedad de Creutzfeldt Jacob. *Rev Neurol* 2000;31(2):152-155.
17. Chapman T, McKeel DW, Morris IC. Misleading results with the 14-3-3 assay for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000; 55:1396-98.
18. Gonzalo-Pascual I, Cuadrado-Corrales N. Técnicas de Inmunistoquímica en las enfermedades por priones. *Rev Neurol* 2000;31(2):156-159.
19. Siga Y, Sekiguchi S, Higano S et al. Difusión-weighted magnetic resonance imaging of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology Supple* 2000: P02.020 (Abstract).
20. Yamada S, Aiba T, Endo Y, et al. Creutzfeldt Jacob disease by a cadaveric dura mater graft. *Neurosurgery* 1994;34:740.
21. Escudero-Torrella J. Cronología de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt Jacob. *Rev Neurol* 2000;31:141-147).
22. Collinge J, Rossor M. A new variant of prion disease. *Lancet* 1996; 347:916-918.
23. Gonzalo-Pascual I, Cuadrado-Corrales N. Neuropatología de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt Jacob. *Rev Neurol* 2000;31:160-161.
24. Collinge J, Katie C, Sidle L, et al. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of "New variant" CJD. *Nature* 1996; 383:685-690.
25. Hill AF, Zeidler M, Ironside J, Collinge J. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jacob disease by tonsil biopsy. *Lancet* March 15, 1997;349:99.
26. Gravenor MB, Cox DR, Linda J, et al. Scrapie in Britain during the BSE years. *Nature* 2000;406:584.
27. Ghani AC, Ferguson NM, Donnelly CA, et al. Predicted vCJD mortality in Great Britain. *Nature* 2000; 406:583-584.
28. Pedro-Cuesta J. Futuro y problemática de la vigilancia de la enfermedad de Creutzfeldt Jacob. *Rev Neurol* 2000; 31:167-170.
29. Taylor D, Fraser H, Salacinski P, et al. Preparation of growth hormone free from contamination with unconventional slow viruses. *Lancet* 1985;3:260-262.
30. Huillard d' Aignaux J, Costagliola D, Maccario J, et al. Incubation period of Creutzfeldt Jacob disease in human growth hormone recipients in France. *Neurology* 1999;53:1197.
31. Schonberger FJ, Mills J, Gunn W, et al. Creutzfeldt-Jacob disease in pituitary growth hormone recipients in the United States. *JAMA* 1991;265:880-884.
32. Dealler S. A matter for debate: the risk of bovine spongiform encephalopathies to humans posed by blood transfusion in UK. *Transfusion Medicine* 1996;6:217-222.
33. Rickets MN, Cashman NR, Straton EE, et al. Is Creutzfeldt-Jacob disease transmitted in blood? *Emerging Infectious Diseases* 1997;3:155-163.
34. Heye N, Hensen S, Muller N. Creutzfeldt Jacob disease and blood transfusion. *Lancet* 1994;343:298-299.
35. Monge-Jodra V. Medidas de seguridad y prevención frente a las enfermedades priónicas. *Rev Neurol* 2000;31:161-167.

