

Priones: actualización y revisión sobre la manipulación del material quirúrgico en biopsias de cerebro

Manuel Hernández Salazar¹, Antonio Zarate-Méndez², Luis E. Ruiz y Cuéllar³, Juan Lucino-Castillo⁴, Juan Lujan-Guerra⁵, J. Jonathan Franco-Téllez⁶, Carmen Martínez-Escobar⁷, E. Daniel del Rio-Mendoza⁸

RESUMEN

Actualizar el conocimiento sobre las partículas denominadas priones, precauciones y recomendaciones del manejo de tejidos en pacientes con sospecha de infección, además de realizar una sistematización sobre el tema que ha tenido vertientes de gran interés médico. Se revisaron estudios de los últimos 10 años de forma sistemática con palabras clave que incluyeron, prion, Creutzfeldt- Jakob o encefalopatía espongiforme, biopsia cerebral y demencia de progresión rápida. En Mesh (*med - line*), se incluyeron artículos en humanos en dominios de inglés y español. Se realizó un escrutinio de los trabajos que realizaron haciendo mención de experiencia (en más de un caso) que se relacionaron con las precauciones sobre el manejo de tejidos de enfermos de encefalopatía espongiforme. Congruente a la literatura, los pacientes con una probable enfermedad priónica deben de ser tratados con precaución, primero para saber si existe posibilidad de biopsia cerebral para confirmar el diagnóstico y posterior al fallecimiento según recomendaciones europeas principalmente en la preparación de cremación. La aparición esporádica de enfermedad es en forma espontánea, la proteína prion continúa siendo un gran motivo de investigación molecular que ha generado dos premios novel. No todo ha sido relacionado a sólo enfermedad, ya que existen aproximaciones de que el conocimiento de las bases del aprendizaje está ligado a priones según profesores expertos en la materia como el profesor Eric R. Kandel.

Palabras clave: priones, encefalopatía, espongiforme, biopsia.

Prions: update and review of the handling of surgical brain biopsies

Update the knowledge about particles called prions, handling precautions and recommendations of tissue in patients with suspected infection, in addition to a systematization of the item has slopes of great medical interest. We reviewed studies of the last 10 years systematically with keywords that included, prion, or Creutzfeldt Jakob spongiform encephalopathy, dementia and brain biopsy progression fast. In Mesh (*med & line*), human papers were included in English and Spanish domains. We performed a screening of the work that made mention of experience (more than one and that related to the handling precautions and tissues of patients with spongiform encephalopathy. Consistent with the literature, patients with probable prion disease should be treated with great caution, first to see if there is possibility brain biopsy to confirm the diagnosis, and after his death according to European recommendations mainly in the preparation of cremation. The sporadic appearance of disease is spontaneous, the prion protein remains a major source of molecular research has generated two novel awards. Not everything has been linked to disease just as there are approaches that knowledge of the foundations of learning is linked to prions according to faculty experts like Professor Eric R. Kandel.

Key words: prions, encephalopathy, spongiform, biopsy.

El término encefalopatía espongiforme (SE) es un grupo común de enfermedades mortales en los animales y en los seres humanos con una nueva disfunción del plegamiento de proteínas como una causa común, la causa final es desastrosa e inevitable, una encefalitis de progresión lenta con demencia, afección motora, ocular y cerebelosa. El origen parte de un problema molecular en el plegamiento anormal de una molécula hace que de forma secundaria el plegamiento anómalo de otras moléculas se repita en las proteínas. No hay genes de susceptibilidad y estos se han identificado en la enfermedad prionica humana, además del gen de la proteína priónica (PRNP) o la proteína del prión (PP).

Un gen recién caracterizado altamente conservado, SPRN, codifica Shadow (Sho, la sombra de la proteína del prión) que tiene homología de proteínas y las posibles conexiones funcionales con la proteína del prión. Las enfermedades humanas por priones son fenotípicamente una amplia variedad de enfermedades neurodegenerativas fatales que son únicos en tener etiologías esporádica, adquirida y hereditaria.

Historia

Desde el siglo XVIII cuando aparece una enfermedad degenerativa de las cabras y ovejas denominada entonces como tembladera (en inglés, *scrapie*), una característica del cerebro de estos animales es el aspecto de esponja, del cual proviene el nombre de espongiforme, en el siglo XX se describen los primeros casos de encefalopatía espongiforme humana, denominada enfermedad de Creutzfeldt-Jakob¹. Posteriormente en 1960 el grupo de Gajdusek^{2,3} demostró su transmisibilidad. Previo a estos estudios Gajdusek y Zigas (en 1957) describieron la enfermedad de kuru en un grupo de indígenas caníbales de Papúa (Nueva Guinea). La posibilidad de un paralelismo entre el kuru y la tembladera de las ovejas les llevó a experimentar, y finalmente demostrar su naturaleza infecciosa, en 1982 Stanley Prusiner descubrió el agente patógeno, *el prion*, demostrando que se trataba de partículas puramente protéicas sin ácido nucleico, trabajo por el cual le fue otorgado el Premio Nobel de Medicina en 1997⁴.

En vista de los resultados, Prusiner introdujo el término de prion (*Proteinaceous infectious particle*), para diferenciar el nuevo agente infeccioso de otros agentes patógenos como virus, viroides, bacterias, hongos o parásitos. Los priones fueron definidos como partículas protéicas carentes de ácidos nucleicos.

Las proteínas de PrP difieren sólo por un cambio en la conformación, es decir por una estructura tridimensional diferente. Este cambio estructural altera sus

respectivas propiedades. La PrPc es soluble en agua mientras que PrPres es insoluble, incluso en presencia de detergentes que solubilizan muchos productos. A diferencia de las proteínas convencionales (la albúmina), la estructura particular de la PrPres le confiere una excepcional resistencia a la mayoría de métodos que se utilizan; por lo general, para destruir estas macromoléculas como son: tratamientos térmicos, químicos y enzimáticos. Esto diferencia a los priones de agentes infecciosos convencionales como bacterias y virus. Durante el periodo de incubación (fase preclínica) de las enfermedades prionicas, la PrPres normalmente se acumula en zonas del encéfalo donde después se desarrollan las lesiones histológicas responsables de la sintomatología clínica. La mayor parte de la comunidad científica considera que la acumulación de la PrP anormal (PrPres) es la responsable de la destrucción del sistema nervioso en estas enfermedades⁷. PrPc posee una estructura en hélices alfa (42% hélices alfa, 3% láminas beta), a diferencia de la forma PrPc, la forma PrPsc presenta gran proporción de láminas beta (43% láminas beta, 30% hélices alfa) figura 1⁸.

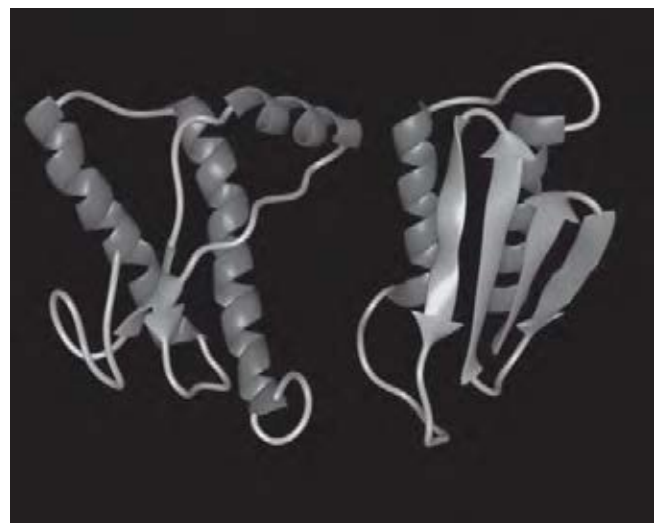


Figura 1. Isoformas de la proteína Prión: PrPc a la izquierda y PrPsc a la derecha^{8,14}.

Recibido: 3 mayo 2012. Aceptado: 4 junio 2012.

Departamento de Neurocirugía y Cirugía Funcional del CMN. ¹División de Neurociencias CMN «20 de Noviembre», ²Subdirección Médica CMN, ³R4 Especialidad en Neurocirugía CMN, ⁴Médico Adscrito de Neurocirugía CMN, ⁵R5 Especialidad en Neurocirugía CMN, ⁶R1 Especialidad en Neurocirugía CMN, ⁷Médico Adscrito de Cardiología Nuclear CMN, ⁸R3 Neuropediatría CMN, 20 de Noviembre. Correspondencia: Manuel Hernández Salazar. Departamento de Neurocirugía y Cirugía Funcional del CMN «20 de Noviembre». ¹División de Neurociencias CMN «20 de Noviembre», E-mail: neureinstein@hotmail.com

Propiedades del prión o proteína prionica

El prión o proteína prionica es una partícula acelular, patógena y transmisible, posee la propiedad de desnaturalizar otras proteínas. Las teorías más recientes sugieren que los priones son proteínas modificadas bajo circunstancias que favorecen su caída a un nivel energético muy estable, confiriéndole nuevas propiedades biológicas, tales como: ser insolubles, inmunes a las proteasas y cambiar su configuración tridimensional.

Además cuentan entre sus propiedades las siguientes:

- No contiene ADN ni ARN.
- Carecen de cuerpos de inclusión.
- Periodo de incubación prolongado (meses, años, décadas).
- No ocasiona respuesta inflamatoria.
- No genera respuesta antigénica.
- Curso crónico progresivo.
- Invisible al microscopio electrónico.

Están descritos cuatro trastornos por priones en humanos:

1. La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ).
2. El Kuru.
3. La enfermedad Gerstmann-Strassler-Scheincker (GSS).
4. El insomnio familiar fatal (IFF).

Existen también varios trastornos por priones en animales tales como encefalopatía espongiforme bovina (EEB), el *scrapie*, los trastornos por fatiga crónica, la encefalopatía transmisible del visón y otros (tabla 1)⁹.

Tabla 1. Tipos de enfermedades causadas por priones.

Portador	Enfermedad
Humano	Enfermedad de Creutzfeldt-Jackob
	Síndrome de Gerstmann-Strassler-Schenker
	Kuru
	Insomnio familiar fatal
Ganado vacuno	Encefalopatía espongiforme bovina
Oveja, cabra	<i>Scrapie</i>
Visón	Encefalopatía transmisible de visón
Mulo, ciervo, alce	Enfermedad de debilidad crónica
Gatos	Encefalopatía espongiforme felina
Nyala, kudu mayor	Encefalopatía unguilada exótica

A continuación describiremos brevemente las características de afección en humanos:

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) de las encefalopatías espongiformes transmisibles (TSE por su siglas en inglés: *transmissible spongiform encephalopathies*), conocidas en humanos, la CJD se considera la de mayor interés para la ciencia y ocurre en forma asociada con una predisposición genética (aproximadamente de un 5 a 10% de los casos) y en una más común, la forma esporádica que totaliza de un 85 a 90% de los casos. Un pequeño porcentaje de ellos (menos del 5%) son del tipo iatrogénico, resultante de la transmisión accidental del agente causal por medio de equipo quirúrgico contaminado o por trasplantes de córnea o duramadre. También se ha demostrado que la CJD puede ser transmitida a los humanos como resultado del tratamiento con hormonas humanas del crecimiento, riesgo que ha sido reducido por el reemplazo de este tipo de hormona natural, por una hormona recombinante¹⁰.

Las características clínicas se examinan a continuación de las cuatro formas de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Todas las formas de la enfermedad son progresivas y finalmente fatales. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob afecta al cerebro provocando los síntomas de disfunción cerebral, incluyendo dificultades en los movimientos, problemas de memoria y demencia figura 2.



Figura 2. En la secuencia *flair* de RM, el incremento en la intensidad de señal está presente en la corteza cerebral posterior (izquierda) así como en *difusión* (en medio). Diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob fue confirmado por la presencia de cambios espongiformes en la biopsia de cerebro (derecha)¹⁴.

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (*sCJD*) es predominantemente una enfermedad de la edad avanzada, con una media de mortalidad a los 60 años. La causa es desconocida. Se han descrito varios síntomas tempranos que preceden a la enfermedad (incluyendo dolor de cabeza, cansancio, sueño o alteraciones del apetito y depresión), pero no está claro si estos síntomas inespecíficos sean realmente parte de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en la mayoría de los casos. En la presentación neurológica los síntomas; por lo general, reflejan perturbación en una parte relativamente focal del cerebro, pero en la mayoría de los casos, la enfermedad se desarrolla con rapidez para afectar al cerebro de manera cada vez más global. El deterioro de

memoria, cognición y ataxia cerebelosa son características de las etapas iniciales de la enfermedad. Dos formas de presentación relativamente raras son las llamadas Heidenhain y el Brownell-Oppenheimer. En la primera, la enfermedad comienza en el área visual del cerebro y el individuo afectado se queja de alteraciones progresivas de la visión, por último de ceguera. En la segunda, la alteración es puramente cerebelosa, con alteraciones en la marcha progresiva e incoordinación que puede progresar durante varias semanas antes de otras manifestaciones. Cualquiera que sea el modo de inicio, el curso clínico ulterior en la mayoría de los casos, es una progresión muy rápida con deterioro que se observa incluso en el transcurso de una semana. El cuadro clínico evoluciona con rapidez y siempre incluye demencia con ataxia y mioclonía en la mayoría de casos. Otras incluyen el deterioro de los movimientos voluntarios y la rigidez. Es común que la deambulación y la voz se pierdan después de un periodo relativamente corto y que el individuo afectado; por lo general, se confine a la cama sin consciencia real y sin respuesta, de los acontecimientos a su alrededor. Las convulsiones epilépticas son poco comunes. La duración media de sCJD es de 4 meses y un 65 % de los casos de la enfermedad la duración es menor a 6 meses. En un 14 % de los casos, hay una relativa duración de 12 meses o más; duración mayor a 2 años es rara (5 % de los casos). En un caso típico, la invariable progresión rápida, la evolución clínica y la duración corta de la enfermedad, se distingue con facilidad sCJD de la mayoría de las otras enfermedades demenciales. Sin embargo, el diagnóstico diferencial puede ser difícil si hay características atípicas. Si los síntomas iniciales son focales durante un tiempo (tales como alteración visual o ataxia como se describió con antelación), entonces otros diagnósticos deben ser considerados hasta que se desarrolle la enfermedad.

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogena (iCJD) ha sido el resultado de la neurocirugía (incluyendo el uso de electrodos de profundidad EEG), los injertos de córnea, implantes de duramadre humana o exposición y el uso de hormona de crecimiento humana de cadáveres (hGH) y gonadotropina hipofisaria humana (hGNH). La iCJD es poco común y la mayoría de los casos ha sido el resultado del tratamiento con hGH o duramadre humana. Las características clínicas dependen un poco de la ruta de infección. Los casos de hGH, resultantes de inyecciones intramusculares de material infectado; por lo general; se presentan con un síndrome cerebeloso progresivo, y otras manifestaciones incluyendo la demencia que tiende a ocurrir en una fase relativamente tardía de la enfermedad.

Tocante a la enfermedad de Creutzfeldt Jakob;

ahora hay pruebas convincentes que la variante enfermedad (vCJD) es debido a la infección de seres humanos con el agente de la EEB, quizás a través de alimentos contaminados. En contraste con la distribución de edad de sCJD, la mediana de edad de aparición en vCJD es de 28 años (rang (12 a 74)). Mientras que para variantes sCJD es común que se presenten síntomas con rapidez progresivos, la iCJD tiende a presentar síntomas con alteraciones como ataxia, ciertos movimientos anormales pueden desarrollarse y hay que hacer diagnósticos diferenciales con corea y distonía, en algunos casos trastornos neuropsiquiátricos; dicha enfermedad siendo rápidamente progresiva y puede ser difícil o imposible hacer el diagnóstico en las primeras etapas de la enfermedad genética conductual o psiquiátrica.

Para la enfermedad CJ familiar, el síndrome de Gerstmann Straussler-Scheinker (GSS) y el insomnio familiar fatal (FFI) se refieren todas a una mutación genética en el gen de proteína del prión (PRNP) y quizás deberían considerarse como un grupo de enfermedades, pero tienden a ser consideradas por separado. Estas enfermedades tienen un patrón autosómico dominante de la herencia. La presentación clínica varía de acuerdo a la mutación subyacente y otros factores. En algunos casos, la clínica es muy similar a la sCJD y la única forma de establecer la naturaleza genética de la enfermedad es a través de la historia familiar o pruebas genéticas. La edad al comienzo tiende a ser en pacientes más jóvenes y la duración de la enfermedad más que para sCJD. Algunos casos tienen una larga duración (incluso de varios años) y también los perfiles clínicos atípicos. GSS tiende a presentarse con ataxia cerebelosa progresiva. En el FFI, predominan alteraciones del sueño y otras características. La presencia de una mutación anormal en el gen puede ser confirmada por un examen de sangre.

Diagnóstico

Un diagnóstico definitivo de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob requiere examen neuropatológico de tejido cerebral el cual con frecuencia es *pos mortem*. En raras ocasiones, una biopsia del cerebro se puede tomar en vida, pero esto no es por lo general necesario en la investigación de casos de posible enfermedad de CJ. Cuando se sospecha de un diagnóstico de la enfermedad de CJ, pueden tomarse en cuenta los siguientes métodos auxiliares de diagnóstico. Para la enfermedad esporádica (sCJD); hay tres investigaciones que podrían proporcionar apoyo para un diagnóstico de enfermedad de CJ esporádico como.

1. El EEG
2. Niveles de 14-3-3 en LCR
3. Las imágenes de RM

1. El EEG: en sCJD esporádico, los ritmos eléctricos normales del EEG desaparecen gradualmente. En la mayoría de los casos aparecen los complejos de periodo punta onda bi- o trifásico generalizados con una frecuencia de alrededor de 1 a 2 por segundo. En un contexto clínico adecuado, la aparición de este patrón EEG apoya con firmeza a un diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádico. Sin embargo, no todos los casos muestran este patrón típico, periódico y de complejos generalizados que pueden aparecer en otras condiciones, algunos de los cuales se enumeran a continuación. Por lo tanto, encontrar un EEG positivo puede requerir repetición de estudios (quizás semanales), incluso en el curso tardío de la enfermedad y estos pueden no siempre llevarse a cabo. El 60 a 80 % de los casos de enfermedad de CJD esporádico finalmente desarrollarán la imagen característica.

En algunos casos, los cambios de EEG pueden ser inicialmente unilaterales y de hecho los complejos periódicos pueden ser unilaterales cuando aparecen.

Otras condiciones en las que pueden aparecer crisis complejas generalizadas:

- a. Enfermedad de Alzheimer.
- b. Abscesos cerebrales múltiples.
- c. Encefalopatía metabólica.
- d. Ciertas encefalopatías tóxicas (p.ej. litio).
- e. Encefalopatía anóxica.
- f. Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
- g. Enfermedad de cuerpos de Lewy.

2. *Análisis del líquido cerebroespinal 14-3-3.* El examen de rutina del líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con enfermedad de sCJD esporádico es; por lo general, inadvertido. El LCR no contiene normalmente células inflamatorias y la presencia de una importante pleocitosis debería conducir al examen de otros posibles diagnósticos. El contenido de proteína total puede ser elevada (por lo general menos de 1 g por litro). Sin embargo, el análisis de LCR para ciertas proteínas específicas del cerebro, en especial 14-3-3, puede ser muy útil en el diagnóstico. La 14-3-3 es una proteína neuronal normal y tal vez liberada en el LCR en respuesta a una variedad de insultos neuronales. Por lo tanto, es un hallazgo inespecífico, éste análisis no puede utilizarse como una prueba de detección general para la enfermedad de CJ esporádico.

Otras enfermedades, que pueden dar una prueba positiva de 14-3-3, incluyen:

- a. Encefalitis por herpes simple y otras encefalitis virales
- b. Infarto cerebral reciente o hemorragia
- c. Hemorragia subaracnoidea
- d. Daño cerebral hipóxico
- e. Glioblastoma multiforme
- f. Meningitis carcinomatosa
- g. Encefalopatía paraneoplásica

Por lo tanto, en un contexto clínico adecuado, una prueba positiva apoya un diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica y un resultado negativo es inusual. Si un caso reúne los criterios de diagnóstico de posible enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica y tiene una duración de menos de 2 años después una prueba positiva 14-3-3 permite que el caso sea clasificado como probable enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica.

3. *Imagen resonancia magnética:* (TAC del cerebro es casi siempre normal en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádico aunque a veces, en especial con la enfermedad de larga duración puede verse atrofia). Con frecuencia se realiza la resonancia magnética para excluir otras enfermedades. La atrofia cerebral puede observarse en casos de enfermedad de CJ esporádico.

No obstante, además, en una proporción de casos, las anomalías de la señal se pueden observar en los ganglios basales anteriores y a veces en la corteza (figura 3). Estos cambios pueden ser útiles en apoyo de un diagnóstico de enfermedad de CJ esporádico. Su naturaleza precisa y la frecuencia de aparición están todavía bajo la investigación. En la actualidad, las imágenes de RM no están incluidas en los criterios aceptados de diagnóstico clínico, pero todavía pueden ser útiles en casos individuales.

Variantes de CJD

Hay 3 exámenes de diagnóstico que proporcionan apoyo para un diagnóstico de la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob:

1. Hyperlink "javascript:top.BV.Nav('http://www.cjd.ed.ac.uk/investigations.htm' \ | "vMRI");" la IRM
2. Hyperlink "javascript:top.BV.Nav('http://www.cjd.ed.ac.uk/investigations.htm' \ | "vtonsil");" biopsia de la amígdala
3. Hyperlink "javascript:top.BV.Nav('http://www.cjd.ed.ac.uk/investigations.htm' \ | "vCSF");" análisis de LCR 14-3-3

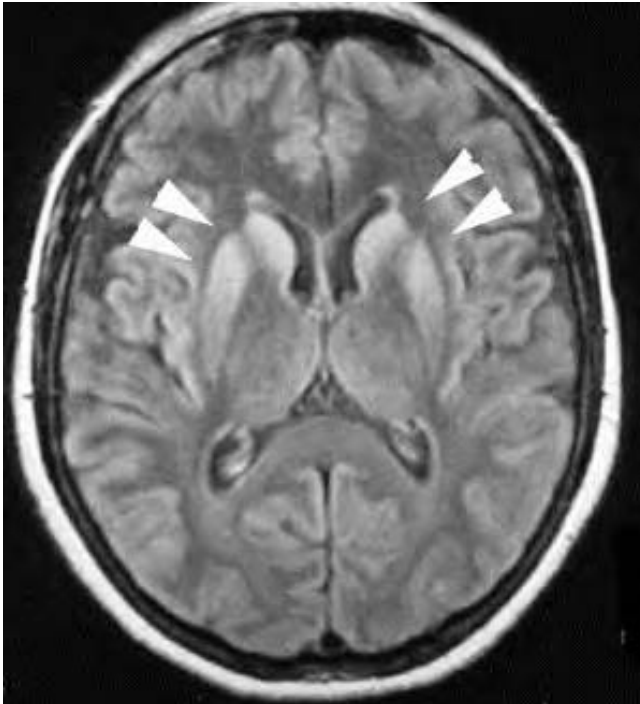


Figura 3. RM en secuencia *flair* mostrando señal alta anterior (flechas) en núcleos basales.

Las imágenes de RM suelen ser la prueba de apoyo diagnóstico más útil en la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, ayuda a excluir otras posibles enfermedades. Sin embargo, hay una anomalía característica en la región talámica posterior (*signo pulvinar*), que es altamente sensible y específica para la variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (figura 4).

El signo del pulvinar se ha encontrado en 9 % de los casos de CJD patológicamente comprobada. La etapa de la enfermedad en la que el examen se vuelve positivo es incierta. En algunos pacientes, el signo del pulvinar se presentó en RM dentro de los 3 meses siguientes a la aparición de síntomas. El hallazgo de una RM positiva permite que un caso de *posible variante CJD* sea elevado a la categoría de *probable variante CJD*. La prueba de proteína 14-3-3 no es tan sensible como en la JCD esporádico, en la variante CJD. Un resultado positivo puede proporcionar cierto apoyo para el diagnóstico, pero un resultado negativo de ninguna manera excluye el diagnóstico. En la actualidad, la prueba de LCR 14-3-3 no está incorporada a los criterios de diagnóstico clínico de rutina.

En la enfermedad genética, la prueba definitiva es el análisis del gen PRNP para las mutaciones pertinentes. Este examen puede realizarse en una muestra de sangre convencional. Aunque la historia familiar esta presente en los casos de enfermedad genética, a veces no lo está. Por lo tanto, es necesario realizar pruebas

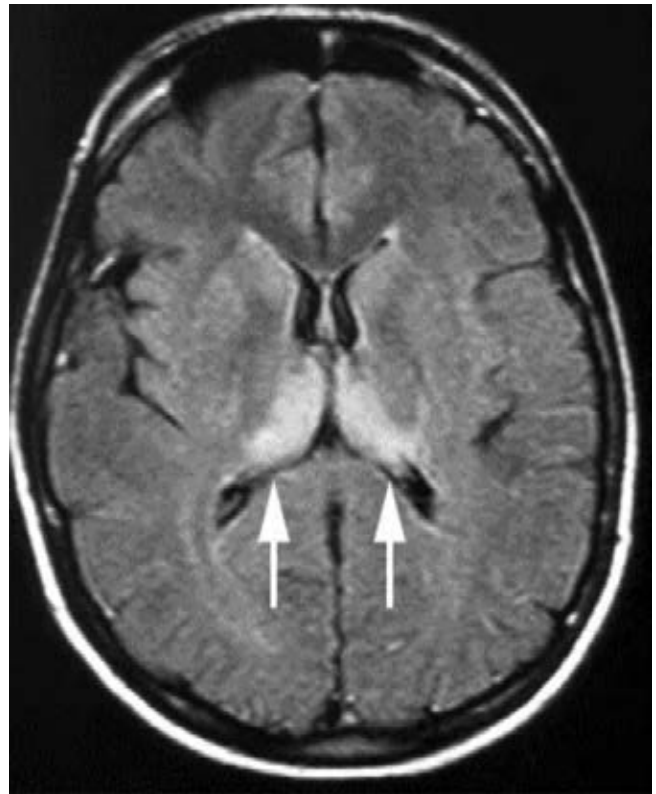


Figura 4. RM secuencia *flair* mostrando incremento de señal bilateral, simétrica en los núcleos pulvinar del tálamo "signo pulvinar" de la variante CJD.

genéticas si uno desea excluir absolutamente la posibilidad de una enfermedad genética. Aparte del análisis para las mutaciones, permite el análisis genético para la determinación del codón y genotipo 129 (MM, VV o MV). Esto puede tener relevancia potencial en la caracterización completa de un caso de CJD. En más del 70 % de los casos de CJD esporádico tienen el genotipo MM. En la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica, el diagnóstico se basa en la historia de un factor de riesgo conocido, como el tratamiento con derivados de hormona de crecimiento humana de cadáver o el uso de injertos de duramadre en cirugía¹⁴.

La neuropatología de la enfermedad por priones en humanos (enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) y kuru se caracterizan por 4 características: pérdida neuronal, la astrocitosis el cambio esponjiforme y la formación de placa amiloidea. Estas características son compartidas con enfermedades de prión en animales. Otros estudios que han sido de gran utilidad para establecer el diagnóstico en pacientes infectados y en el curso de la enfermedad, son la tomografía computada por emisión de photon único (SPECT) y la tomografía por emisión de positrones (PET) (figura 5 y 6)¹⁴.

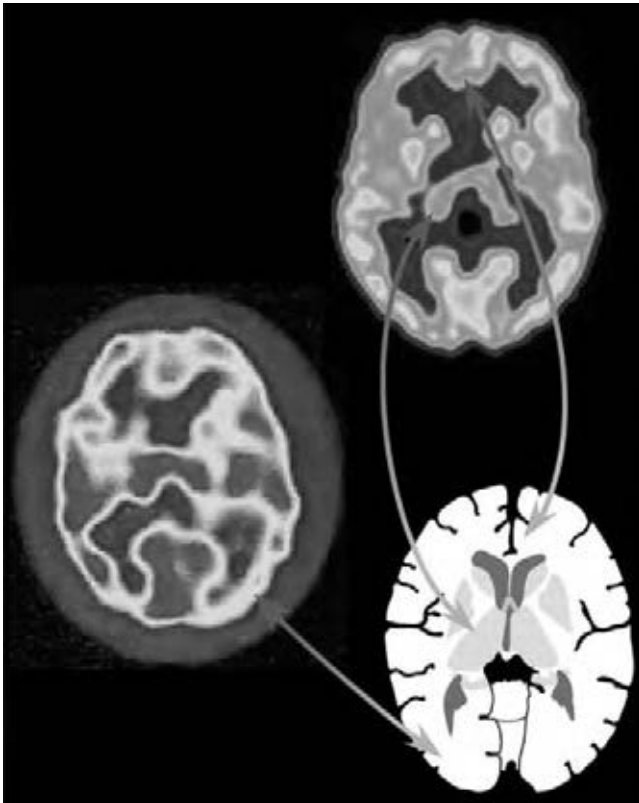


Figura 5. Spect axial (izquierdo) y PRT (derecho), las imágenes muestran la corteza frontal anormal en ambas; a la izquierda hay hipoperfusión en la corteza occipital, y a la derecha se muestra hipometabolismo en la corteza del cíngulo y el tálamo¹⁴.

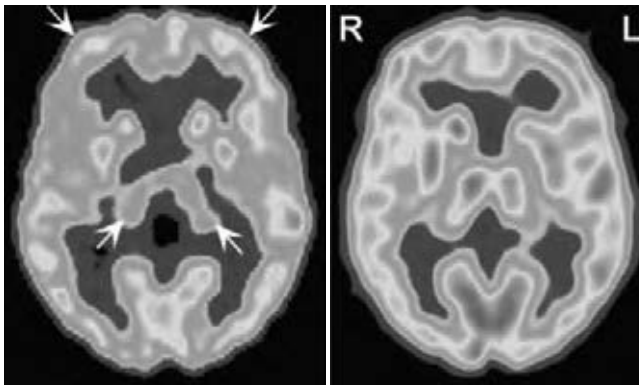


Figura 6. El metabolismo de la glucosa cerebral regional fue visualizado (18-F)-2-fluoro-2-deoxy-D-glucosa (FDG) en el PET de un paciente con insomnio familiar fatal, de 10 meses de duración (izquierda). Nótese el intenso hipometabolismo del tálamo y moderado en la corteza frontal y del cíngulo (flechas); Una imagen de un individuo normal (derecha)¹⁴.

Las cifras actuales de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob muestran el número de casos de sospecha mencionado por la unidad de vigilancia de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en Edimburgo y el número de muertes de los casos concretos y probables en el Reino Unido, hasta el 1ero de junio de 2009.

En el presente protocolo sugerido a continuación, para el manejo de material quirúrgico en pacientes con probable enfermedad de CJ, se implica a una persona en el cuidado clínico del paciente que debe asumir la responsabilidad de la coordinación de los procedimientos y las comunicaciones, incluyendo el aviso de alerta al laboratorio de neuropatología antes del envío de muestras y el seguimiento de todos los aspectos del protocolo¹¹. Evaluación clínica y procedimiento para biopsia¹¹.

1. Este protocolo debe aplicarse a todos los pacientes que tienen demencia progresiva inexplicable (ataxia o síndromes neuropsiquiátricos) en los cuales el diagnóstico requiere la biopsia cerebral a fin de establecer o descartar un diagnóstico.
2. La neurorradiología en estos pacientes; por lo general, no muestra ninguna evidencia de una lesión ocupativa.
3. El paciente no cumple criterios de la OMS de probable o posible enfermedad de Creutzfeldt-Jakob¹¹. De hecho la ECJ puede no haber sido considerada por motivos clínicos.
4. La biopsia cerebral, preferiblemente un bloque de biopsia, se realiza para el diagnóstico. **B. Manejo de los instrumentos de neurocirugía y de la biopsia de tejidos.**
5. Los instrumentos deben ser de un sólo uso siempre que sea posible sin comprometer la seguridad del paciente.
6. Cualquiera de los instrumentos que han entrado en contacto con las meninges o el cerebro de los pacientes identificados **A** se deben lavar en el punto de utilización y dejar en cuarentena inmediatamente después de su uso.
7. Enviar muestras de tejido de la biopsia no fijadas directamente al laboratorio de neuropatología, idealmente dentro de los 10 minutos de la recolección.
8. En el laboratorio de neuropatología, debe tener las condiciones adecuadas para la mantención de muestras frescas de cerebro humano, extraiga una pequeña porción de materia gris cortical no fijadas (por lo menos 0.1 g) de la biopsia. Conservar la muestra congelada, claramente etiquetada y, preferentemente, a -70°C (-20 ° C es suficiente para el almacenamiento de varias semanas) en un congelador designado.

9. Fijar el resto de las muestras de tejidos en formalina y en procedimiento de cera. **C. Diagnóstico neuropatológico y el destino de los instrumentos de neurocirugía**
10. Si se realiza un diagnóstico definitivo sobre una enfermedad distinta a la ECJ (y no hay otras pruebas para sugerir una forma de ECJ). Los instrumentos de neurocirugía pueden ser reprocesados y reutilizados.
11. Si un diagnóstico definitivo de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob realiza. Se deberán destruir los instrumentos de neurocirugía y remitir el caso al departamento de salud correspondiente por el clínico responsable del paciente (una solicitud de reconsideración de la biopsia se realizará como parte del procedimiento y como actividad de rutina). Las precauciones para minimizar el riesgo de transmisión como resultado de los procedimientos llevados a cabo en el laboratorio de patología y clínica deben ser adoptadas de conformidad con la Comisión Consultiva sobre patógenos peligrosos (ACDP)¹².
12. Si el diagnóstico es incierto, cuando el neuropatólogo local no puede excluir ECJ como un posible diagnóstico, póngase en contacto con el departamento de salud correspondiente para remitir el caso para una investigación más a fondo. En el caso del Reino Unido la muestra se envía a la unidad nacional de vigilancia de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (NCJDSU).

Si un diagnóstico alternativo se realiza por el NCJDSU, los instrumentos de neurocirugía pueden ser reprocesados y reutilizados.

Los instrumentos de neurocirugía deben destruirse, si un diagnóstico definitivo de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es confirmado por NCJDSU.

Si el diagnóstico sigue siendo incierto, los instrumentos de neurocirugía deben permanecer en cuarentena hasta uno definitivo, o si el paciente muere. Las precauciones para minimizar el riesgo de transmisión como resultado de los procedimientos en el laboratorio de patología y la clínica deben ser adoptadas de conformidad

con la guía de la ACDP¹².

13. Si el paciente muere sin un diagnóstico. Obtener el consentimiento para el examen *post mortem* del cerebro y, si se da, siga los procedimientos establecidos en la casilla 12.

Los instrumentos utilizados para la biopsia deben ser destruidos, si el consentimiento para el examen *post mortem* no se otorga.

Si el diagnóstico es aún incierto, después del examen *post mortem* del cerebro, los instrumentos utilizados para la biopsia deberán de ser destruidos.

REFERENCIAS

1. Triarhou LC. Alfons Maria Jakob (1884-1931), neuropathologist par excellence. Scientific endeavors in Europe and the Americas. *Eur Neurol* 2009;61:52-8.
2. Polo JM. The history and classification of human prion diseases. *Rev Neurol* 2000;31:137-41.
3. Liberski PP, Brown P. Kuru: a half-opened window onto the landscape of neurodegenerative diseases. *Folia Neuropathol* 2004;42 Suppl A:3-14.
4. Kristensson K, Winblad B. Nobel Prize to Stanley Prusiner for the discovery of prions. *Ugeskr Laeger* 1997;159:7645-9.
5. Gasset M, Westaway D. Prions and their biology. *Rev Neurol* 2000;31:129-32.
6. Stanley B. Prusiner Prions PNAS November 10, 1998;(95)23: 13363-83.
7. Red de excelencia dedicada a la investigación en enfermedades priónicas [sobre los priones enfermedades priónicas o EETs] <http://www.neuroprión.org/es/about-prion.html>
8. Serologicals Corporation Biotech Production Plant, Lawrence, KS, USA. A molecular model of a prion protein that causes BSE. <http://www.pharmaceutical-technology.com/projects/Serologicals/Serologicals5.html>
9. Zivkovic S, Boada M, López O. Revisión de la enfermedad del Creutzfeldt-Jakob y otras enfermedades priónicas. *Rev Neurol* 2000;31:1171-9.
10. Cuellar Juan. Importancia para la Salud Pública de las encefalopatías espongiformes transmisibles: El mal de las "vacas locas". *Boletín Epidemiológico / OPS*, 2001;(22), 1.
11. The National Creutzfeldt-Jakob disease surveillance unit (NCJDSU), www.cjd.ed.ac.uk
12. Advisory Committee on Dangerous Pathogens (ACDP), TSE guidance, Guidance from the ACDP TSE Working Group, <http://www.dh.gov.uk>, June 2003.
13. Outline protocol for management of instruments and tissues from brain biopsy, procedures on patients with progressive neurological disorders, <http://www.dh.gov.uk>, Department of Health 2004.
14. Hurley Robin A, Taber Katherine H. Windows to the brain. Insights from Neuroimaging Ed. *Ame Psych Publis, Inc.* 2008.