



VARIABILIDAD FENOTÍPICA EN LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB ESPORÁDICA. ESTUDIO DE CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO DE 8 CASOS.

Eloy Rivas Infante*, Susana Teijaeira Bautista*, Carmen Navarro Fernandez-Balbuena*

* Hospital Meixoeiro ESPAÑA

Resumen

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) de tipo esporádico es la forma más frecuente de enfermedad priónica humana. Este grupo de enfermedades neurodegenerativas de evolución fatal están causadas por priones (PrPsc), isoformas anómalas de una glicoproteína de membrana denominada proteína priónica celular (PrPc). La PrPsc es parcialmente resistente a las proteasas y se acumulan a nivel intracelular produciendo la vacuolización y muerte neuronal. La ECJ se presenta clínicamente con una demencia rápidamente progresiva, ataxia y mioclonías, asociada a actividad periódica en el EEG y muerte antes de los 6 meses. Histológicamente se caracteriza por la tríada típica de cambio esponjiforme, pérdida neuronal y gliosis, y depósito de PrP.

A pesar de aparente homogeneidad clínico-patológica existe una variabilidad fenotípica, tanto clínica como histológica, que va depender de dos factores: el genotipo del huésped, y en concreto del polimorfismo del codón 129 del gen de PRNP que codifica la PrPc; y de las diferentes isoformas o cepas de PrPsc, identificables por Western blot.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio neuropatológico se realizó mediante técnicas histoquímicas de rutina (HE, PAS, Nissl, Woelcke) y marcadores de IHQ para PrP, GFAP, Beta-Amiloide y TAU. Para el Western blot se utilizó tejido cerebral congelado, y permitió identificar 2 de las 4 isoformas de PrP descritas (la tipo 1 de 21 kDa y la tipo 2 de 19 kDa), basándose en el patrón de movilidad electroforética de la proteína. La determinación del genotipo del codón 129 del gen PRNP se realizó en DNA extraído de tejido cerebral.

RESULTADOS

En 5 casos la PrP fue de tipo 1 y en 3 de tipo 2. Cinco fueron homocigotos para la metionina (MM1), uno heterocigoto (MV2) y dos homocigotos para la valina (VV2). El patrón clínico de inicio más frecuente fue el cerebeloso 5/8 y el EEG característico se observó en 5/8. La afectación histológica fue modera/severa tanto a nivel cortical como subcortical en 4/5 casos MM1, y con escasa afectación del cortex en los 2 casos VV2 que además presentaban un depósito de PrP en placas.

CONCLUSIÓN

Este estudio confirma la variabilidad fenotípica descrita en el ECJ y la correlación genotipo-fenotipo permitió establecer grupos de pacientes relativamente homogéneos basados en características moleculares y clínico-patológicas comunes. La forma más frecuente fue la MM1 (68%), que corresponde a la forma clásica de ECJ con evolución rápida (3,4 meses), EEG característico (5/8, 80%), afectación tanto cortical como subcortical y cerebelosa, y depósito de PrP de tipo difuso. La segunda forma más frecuente fue la VV2 o forma atáxica (2/8, 25%), con inicio cerebeloso, EEG característico sólo en un caso (50%), afectación fundamentalmente subcortical y cerebelosa, y patrón de PrP en forma de placas. El único caso MV2 tuvo una duración larga (11 meses) y el EEG no era característico. Estos datos ponen de relieve la importancia de realizar estudios moleculares para comprender mejor la diversidad fenotípica de la ECJ, y como herramienta diagnóstica fundamental en el laboratorio de Neuropatología.

Introducción

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) de tipo esporádico es la forma más frecuente de enfermedad priónica humana. Este grupo de enfermedades neurodegenerativas de evolución fatal están causadas por priones (PrPsc), isoformas anómalas de una glicoproteína de membrana denominada proteína priónica celular (PrPc). La PrPsc es parcialmente resistente a las proteasas y se acumulan a nivel intracelular produciendo la vacuolización y muerte neuronal. La ECJ se presenta clínicamente con una demencia rápidamente progresiva, ataxia y mioclonías, asociada a actividad periódica en el EEG y muerte antes de los 6 meses.

Histológicamente se caracteriza por la tríada típica de cambio esponjiforme, pérdida neuronal y gliosis, y depósito de PrP. A pesar de aparente homogeneidad clínico-patológica existe una variabilidad fenotípica, tanto clínica como histológica, que va depender de dos factores: el genotipo del huésped, y en concreto del polimorfismo del codón 129 del gen de PRNP que codifica la PrP^C; y de las diferentes isoformas o cepas de PrP^{Sc}, identificables por Western blot.

Material y Métodos

El estudio neuropatológico se realizó mediante el procedimiento standard. Trás 15 días de fijación, se procedió al examen macroscópico del encéfalo y a la toma de muestras de 15 regiones diferentes (de las 4 regiones corticales, hipocampo, estriado, N. pálido, tálamo anterior, pulvinar, mesencéfalo, protuberancia, bulbo, N. dentado, vermis y hemisferio cerebeloso). Se realizaron técnicas histoquímicas de rutina (HE, PAS, Nissl, Woelcke) y marcadores de IHQ para PrP(3F4), GFAP, Beta-Amiloide y TAU.

Para el Western blot se utilizó tejido cerebral congelado. Basándose en el patrón de movilidad electroforética de la proteína y del peso molecular de la banda no glicosidada, se identificaron 2 de las 4 isoformas de PrP descritas (la tipo 1 de 21 kDa y la tipo 2 de 19 kDa).

La determinación del genotipo del codón 129 del gen PRNP se realizó mediante enzimas de restricción en DNA extraído de tejido cerebral.

Resultados