

## DEGENERACION CORTICO-ESTRIATAL DEL TIPO DE CREUTZFELDT - JAKOB\*

JACOBO SILBERMAN S.\*\*

Bajo el concepto de Degeneración Cortico-Estrio-Espinal, a menudo designada como Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, se tiende a incluir un grupo de condiciones que afectan a individuos mayores de los 40 años y que clínicamente se caracterizan por el desarrollo progresivamente rápido de una deterioración mental acompañada de signos de disfunción extrapiramidal, piramidal y en algunas de ellas de sintomatología de compromiso de neurona motora inferior. La muerte ocurre por lo general dentro de los dos años de enfermedad. Las modificaciones neuropatológicas, han sido consideradas como de carácter inespecífico, habiéndose mencionado en la mayoría de los casos, una degeneración neuronal no específica ampliamente distribuída en el cerebro, aunque de un grado variable de acuerdo a las regiones cerebrales, una astrocitosis frecuentemente considerada como secundaria a los cambios neuronales o de otras estructuras neurales y, más raramente, cambios reaccionales de los vasos sanguíneos o de las células microgliales. Las descripciones originales se atribuyen a Creutzfeldt y a Jakob; el primero (1), al reportar en 1920 un caso bajo el título de "Forma peculiar de una enfermedad focal del Sistema nervioso central", y el segundo al añadir en el año siguiente (2) y en 1923 (3), tres casos similares bajo el título de "Seudoesclerosis espástica: una encefalomielopatía con lesiones degenerativas diseminadas".

---

\* Este trabajo ha sido realizado en la Sección de Neuropatología de la Universidad de New York y el Bellevue Medical Center con la colaboración del Profesor Dr. Irwin Feigin y el Dr. Humberto Cravioto.

\*\* Profesor Asociado de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Desde ese entonces hasta la actualidad se han descrito un cierto número de casos por diferentes autores, como Davison (4), Jansen y Monrad-Krohn (6), Davison y Rabiner (5), Wilson (7), McMenemy y Pollack (8), Jarvis, Hurdum y O'Neil (9), Dimitri y Aranovich (10), Stangel y Wilson (11), de Ajuriaguerra, Hécaen, Layani y Sadoum (12); lo que ha conducido a la delineación de un síndrome, dentro del cual hay considerable variación tanto clínica como patológica. La causa de estos desórdenes hasta ahora es desconocida y aunque la gran mayoría de los casos han ocurrido en forma esporádica, una tendencia familiar o hereditaria ha sido sugerida por Kirschbaum (13) y Meggendorffer (14), cuando menos en algunos casos.

Esta comunicación tiene por objeto, el de describir los hallazgos clínicos y patológicos en 3 pacientes que presentaron una sintomatología clínica consistente con el diagnóstico del síndrome de Creutzfeldt-Jakob y cuyos cerebros al examen necrópsico evidenciaron cambios similares a aquellos descritos en esta condición. De un interés especial, sin embargo, fueron las modificaciones astrocitarias observadas, tanto en su intensidad como en su distribución, casi idéntica en los tres casos y que bien permitiría delinear una entidad específica dentro del heterogéneo grupo de casos actualmente incluidos bajo dicha denominación. Así mismo, por el pattern de modificaciones astrocitarias presente surge la posibilidad de que dichos cambios podrían representar una reacción primaria de los astrocitos a un factor nocivo desconocido y no, como corrientemente se tiende a atribuir, una reacción secundaria a la degeneración neuronal que en un grado moderado estuvo presente en estos casos.

#### CASUÍSTICA

**CASO No. 1.**— Paciente de 64 años de edad, de sexo masculino que ingresó al hospital el 3 de Mayo de 1958, con el antecedente personal de alcoholismo crónico y con una historia que databa ocho meses de duración, caracterizada por la instalación progresiva de dificultades con su memoria, habiéndose vuelto muy olvidadizo, así como, desorientación, incoordinación en los cuatro miembros, anorexia con pérdida de peso y pérdida progresiva de la visión desde un mes antes del ingreso. La historia familiar fue considerada como no contributoria.

Al examen clínico, el paciente estaba desnutrido, su presión arterial era de 150/90, el pulso de 80 por minuto y la temperatura de 37°C. Su lenguaje era muy limitado, respondiendo a todas las preguntas con las frases de "sí padre" o "no padre". Estaba evidentemente confundido, no cumplía las órdenes simples que se le daban y presentaba un test positivo a la estimulación doble y simultánea de puntos opuestos de cara y mano. Los pares craneanos estaban aparentemente intactos, aunque debido al marcado estado confusional era prácticamente imposible establecer el

grado de compromiso visual que presentaba. Sin embargo, la impresión de todos los observadores que lo examinaron, fue de que estaba ciego, aunque destacándose el hecho de que sus pupilas eran isocóricas y reaccionaban bien a la luz, tanto en forma directa como consensual. Había una rigidez generalizada y los reflejos estaban simétricamente hiperactivos sin registrarse reflejos patológicos. A la estimulación dolorosa, sólo reaccionaba retirando sus extremidades inferiores y evidenciaba notoria dismetría o las pruebas de coordinación en sus cuatro miembros.

Los exámenes de laboratorio de rutina, incluyendo el estudio del líquido céfalo raquídeo, fueron consideradas como normales. Las radiografías de cráneo y la de tórax fueron negativas y el electroencefalograma mostró una actividad lenta, difusa, bilateral a la que durante todo el trazado se añadían descargas de ondas agudas tipo "spike", trifásicas y a una frecuencia aproximada de una por segundo. Un pneumoencefalograma puso en evidencia una dilatación difusa y simétrica del sistema ventricular.

**Evolución:** posterior a la admisión del paciente al hospital hubo una rápida deterioración de su cuadro clínico. Desde los seis días después del ingreso, comenzó a presentar sacudidos rítmicos de los dedos de ambas manos y pies, las cuales en ciertos períodos se acompañaban de desviación intermitente y conjugada de la cabeza y ojos, o uno y otro lado. Por ese entonces, apareció un nistagmus en ambas miradas laterales, que desaparecía al efectuar la estimulación calórica con agua fría de ambos oídos y que se asociaba en esta situación con una desviación tónica de los ojos hacia el lado de la estimulación.

A partir del 18 de Mayo, periódicamente ingresaba en un estado similar al de una rigidez de descerebración y en el que al mismo tiempo presentaba contracciones clónicas alternantes de uno y otro lado del cuerpo. Un segundo electroencefalograma, obtenido el 22 de Mayo, fue descrito como más anormal que el anterior, señalando siempre la misma actividad lenta de carácter difuso. El 29 de Mayo, se le practicó angiografía carotídea bilateral que revelaron signos compatibles con hidrocéfalo interno sin mostrar en ningún momento evidencias de lesión focal. A partir del 2 de Junio del mismo año, el paciente ingresa en un estado anorrico-akinético sin efectuar ningún movimiento voluntario con sus extremidades. Por este período desarrolló una infección respiratoria que se acompañó de septicemia, falleciendo el 21 de Junio de 1958, aproximadamente 9 1/2 meses después del inicio de su enfermedad.

**Necropsia:** la autopsia permitió apreciar la presencia de un gran absceso estafilocócico, en cicatrización, en la pared anterior del tórax, así como múltiples abscesos metastáticos en los pulmones, en los riñones, en el bazo y en el corazón. El cerebro pesó 1350 gramos. La duramadre y las leptomeninges conservaban su apariencia normal. Las arterias del círculo de Willis si bien seguían un trayecto uniforme, presentaban cambios ateroscleróticos, pero en grado moderado. El aspecto externo del cerebro fue considerado como normal y sus secciones coronales evidenciaron solamente una moderada dilatación de las cavidades ventriculares, sin que pudiera objetivarse alguna lesión focal. Las secciones del tronco encefálico fueron normales y las del cerebelo permitieron apreciar en el hemisferio cerebeloso derecho la presencia de un infarto fresco, de aproximadamente 1 cm. en su diámetro mayor y que se extendía del lóbulo semilunar inferior al ansoparamediano de dicho lado. La médula espinal no mostró alteraciones macroscópicas.

Microscópicamente, la citoarquitectura cortical estaba aparentemente intacta, aunque, había cierta pérdida neuronal, de intensidad variada, de un grado que podía considerarse entre discreto y moderado y que se acompañaba de alteraciones de carácter inespecífico de las neuronas remanentes. Estas alteraciones inespecíficas eran

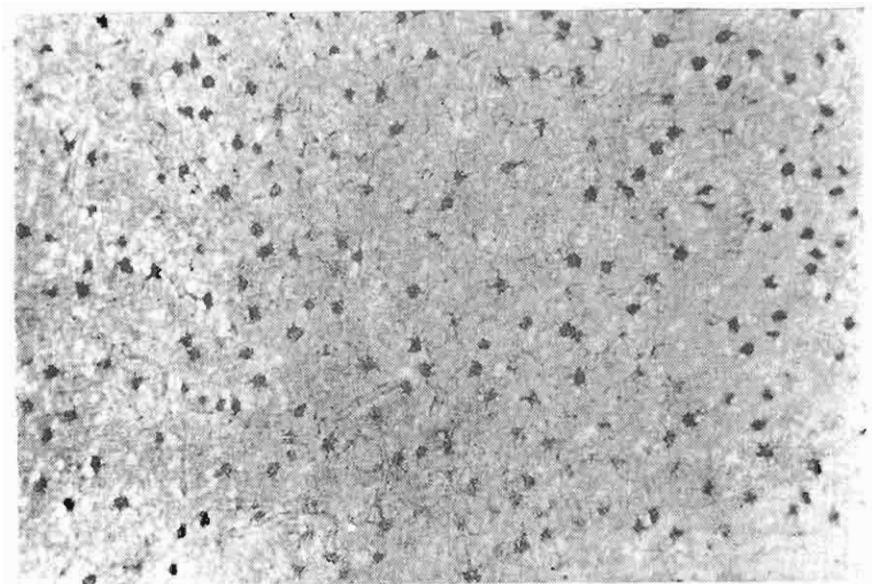


Fig. 1A.— Caso 1 : Corteza Occipital; hiperplasia e hipertrofia difusa de astrocitos. Modificación de Naoumenko; X200.

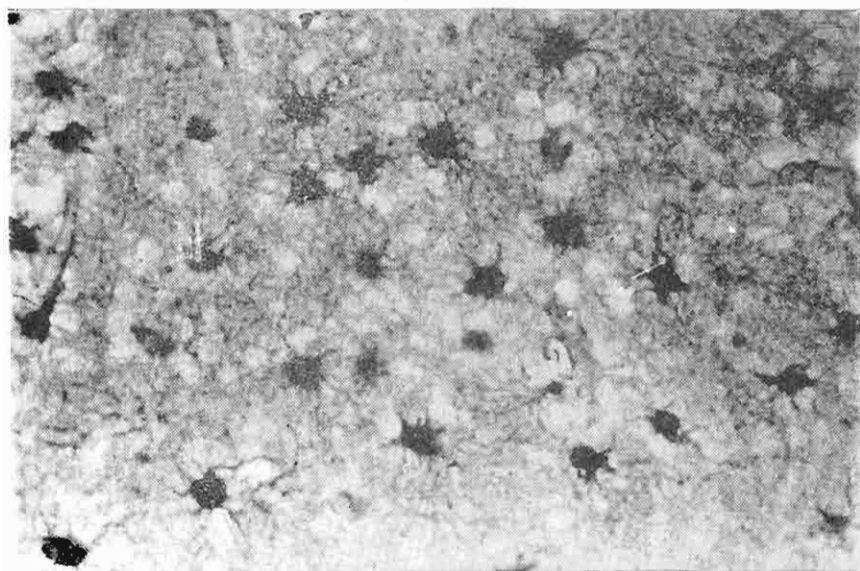


Fig. 1B.— Caso 1 : Igual a fig. 1A. Modificación de Naoumenko; X700.

del tipo de arrugamiento celular, aumento de las características tintoriales del núcleo y el citoplasma y abundante depósito de lipocromo en el citoplasma. Estos cambios neuronales comprometían en forma difusa y en grado aproximadamente uniforme toda la corteza cerebral con la excepción de ambos lóbulos occipitales que estaban comprometidos más intensamente. Las neuronas de los núcleos basales y otras estructuras grises del cerebro estaban afectadas en un grado y modo similares.

A lo largo de la corteza cerebral, se pudo así mismo apreciar una hipertrofia y proliferación astrocitaria de carácter difuso, pero más marcada en los lóbulos occipitales (Fig. 1). El citoplasma de los astrocitos aparecía hinchado y se coloreaba intensamente con la eosina, mientras que el núcleo, estando más agrandado, aparecía pálido muy pobre en red cromática. En algunos astrocitos se pudo apreciar la presencia de un pigmento granular parduzco que parecía estar contenido en el citoplasma o en su superficie celular y el cual se encontraba también libre en los tejidos adyacentes. Estos cambios astrocitarios eran mínimos o estaban ausentes en el arquicortex del uncus del hipocampo, especialmente en el campo de Rose (Fig. 2), y en la fascia dentata (Fig. 3), áreas en las que la intensidad de los cambios neuronales era tan severa como en las porciones adyacentes de la corteza cerebral. En cuanto a los ganglios basales, los núcleos caudados presentaban cambios astrocitarios con una severidad similar a la observada en la corteza (Fig. 4), mientras que en los núcleos lenticulares, ambos putámenes, si bien presentaban dichos cambios en una intensidad discretamente menor, los globos pallidum no los evidenciaban o los tenían en forma mínima. La intensidad de las alteraciones neuronales en estos tres segmentos del cuerpo estriado, sin embargo, era igual y aproximadamente similar a la observada en la corteza cerebral, (Fig. 5). Con respecto a otros núcleos grises del cerebro, en el tálamo óptico, el núcleo subtalámico y en los núcleos hipotalámicos, las neuronas estaban alteradas de un modo similar, pero la reacción astrocitaria variaba en su intensidad de acuerdo a los núcleos; por ejemplo, era muy intensa en el núcleo anterior del tálamo, en el núcleo subtalámico y en los núcleos hipotalámicos, pero lo era en grado mínimo en los otros núcleos del tálamo óptico. En estos últimos sin embargo, pudo observarse que la gran mayoría de los astrocitos si bien no evidenciaban citoplasma o la coloración hematoxilina-eosina presentaban un núcleo agrandado, pálido y de contornos irregulares.

En ningún momento pudieron constatarse placas seniles ni cambios neurofibrilares en la corteza cerebral, ni con las coloraciones argénticas, ni con la técnica del ácido periódico Schiff, de acuerdo a Margolis (15). Tampoco se objetivaron cambios en las células oligodendrogliales ni en las microgliales. Los axones estaban aproximadamente normales en número y en aspecto general y no habían cambios en sus vainas de mielina. La sustancia blanca cerebral aparecía con características normales.

Una reacción astrocitaria similar a aquella observada en ciertas regiones de la corteza cerebral y el neo-estriatum estaba presente en el tectum del mesencéfalo, pero no en otras porciones del tronco encefálico, ni tampoco en el cerebelo, ni la médula espinal; estructuras estas cuya mayoría de neuronas presentaban cambios inespecíficos parecidos a los anteriormente descritos. La lesión en el hemisferio cerebeloso derecho observada macroscópicamente demostró tratarse de un infarto muy fresco, relativamente anémico.

Finalmente, una reacción inflamatoria de carácter agudo, en la forma de colecciones focales y perivasculares de leucocitos polimorfonucleares, así como una discreta infiltración de las leptomeninges por células similares, pudo apreciarse en ciertas áreas del cerebro, y se considera relacionada al estado séptico terminal y no al proceso

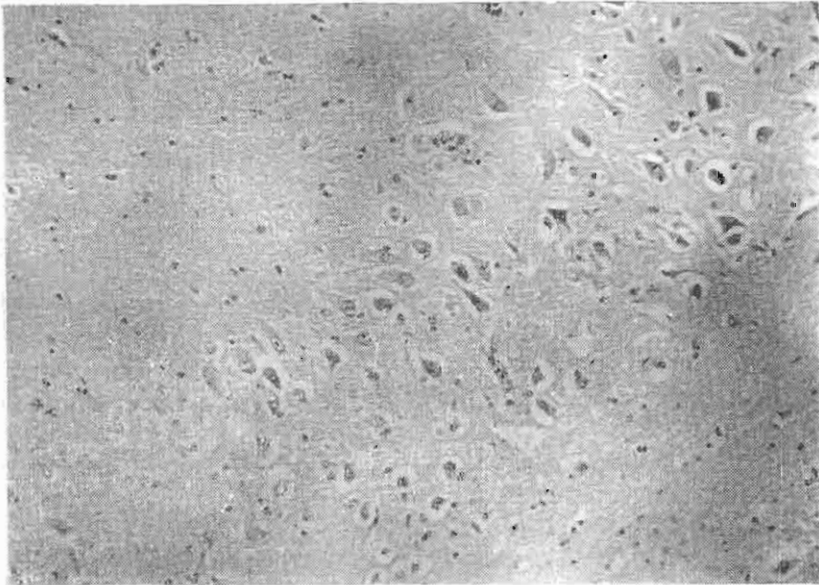


Fig. 2.— Caso 1 : Sector de Sommer (Campo de Rose); no hay cambios astrocitarios a pesar de que la degeneración neuronal es evidente. Hematoxilina y eosina; X250.

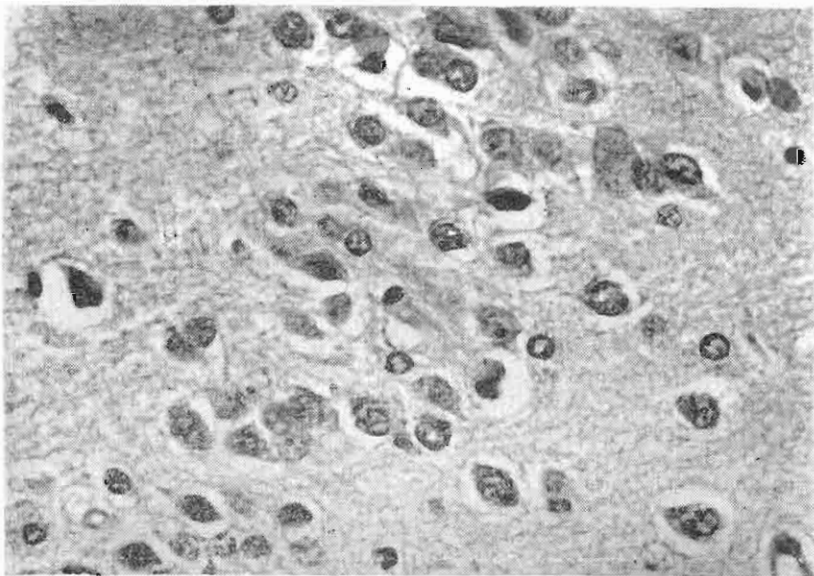


Fig. 3.— Caso 1 : Fascio Dentata; no hay cambios astrocitarios a pesar de que la degeneración neuronal es evidente. Hematoxilina y eosina; X700.

neurológico primario. Cabe destacarse así mismo, que en ningún momento se observaron cambios vasculares.

**Resumen:** Un individuo de 64 años de edad, desarrolló en forma progresivamente rápida un síndrome orgánico mental, de tipo confusional, pérdida de la visión con preservación de los reflejos fotomotopes, rigidez generalizada y un temblor de los dedos de la mano y del pié. Evolucionó en corto período a un estado anartrico-akinético que se acompañó de contracciones crónicas alternantes de uno y otro lado del cuerpo y en su período terminal desarrolló una infección respiratoria y septicemia, falleciendo aproximadamente 9 1/2 meses después del inicio de su enfermedad. La autopsia reveló una moderada dilatación de su sistema ventricular; una difusa, relativamente moderada degeneración neuronal de tipo no-específico más intensa en ambos lóbulos occipitales y una marcada hipertrofia y proliferación astriccitaria que afectaba el neo-cortex, el neo-striatum, parte del tálamo óptico, los cuerpos cuadrigéminos, pero que no estaba presente en el archi-cortex, en el globus pallidus y otras áreas, todas las cuales, sin embargo, revelaron cambios neuronales de igual intensidad.

**CASO No. 2.** Paciente de 68 años de edad, tosedor crónico, fue admitido al hospital por haber desarrollado en el período de un mes marcada deterioración mental, marcada intranquilidad, dificultades con su expresión oral y una marcha torpe e insegura.

Al examen clínico; la presión arterial era de 175/90 mm. de Hg., su pulso de 90 por minuto y las respiraciones 22 por minuto. Aparecía desnutrido, evidentemente confundido e incapaz de obedecer los órdenes más simples, aún aquellos dados en su idioma original, el italiano. La prueba de estimulación simultánea de puntos opuestos de cara y mano era positiva y debido al marcado grado de confusión mental era imposible determinar si estaba realmente afásico. Presentaba un temblor estático en los dedos de ambas manos, que a veces se acompañaba de movimientos coreiformes de los brazos. Caminaba aumentando su base de sustentación y a pasos cortos, muy inseguros. Los reflejos osteotendinosos estaban simétricamente hiperactivos, pero no se acompañaban de reflejos patológicos. Gesticulaba y aún retiraba las extremidades a la estimulación dolorosa en uno y otro lado del cuerpo, dando la impresión de no presentar trastornos en sus sensibilidades superficiales; sin embargo, en relación a las otras modalidades sensoriales era difícil pronunciarse por el marcado compromiso mental que presentaba.

Los exámenes de laboratorio de rutina, incluyendo el estudio del líquido cerebro-espinal, fueron considerados como normales. El electroencefalograma demostró un récord anormal caracterizado por la presencia de ondas lentas de moderado voltaje, a una frecuencia de 1.5 a 4 por segundo, que aparecían en forma difusa a lo largo de todo el trazado, pero que daban la impresión de ser más pronunciadas en la región temporal izquierda. Un pneumoencefalograma mostró un sistema ventricular de aspecto y tamaño normales aunque con considerable cantidad de aire en el espacio subaracnoideo sobre la convexidad cerebral.

**Evolución:** durante el curso hospitalario lo más significativo fue la progresión relativamente rápida de su estado mental. Al mes de hospitalizado estaba en un gatismo completo, incapacitado de levantarse de la cama, orinándose y haciendo sus deposiciones en la misma. Poco después desarrollo una rigidez generalizada, adoptando posturas de tipo catatónico. Por este período comienza a presentar sacudidas clónicas, intermitentes en las porciones distales de los cuatro miembros y reflejos de prehensión forzada y de succión. En su período terminal desarrolló una infección res-

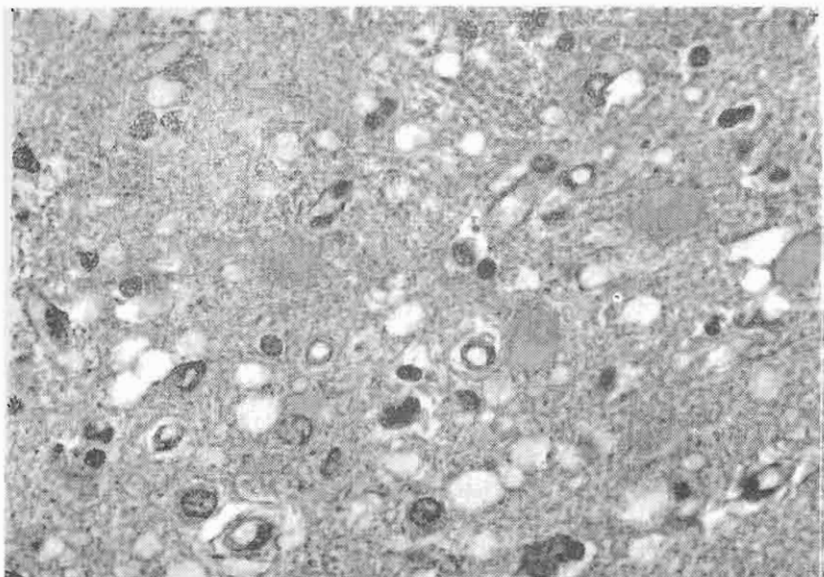


Fig. 4.— Caso 1 : Núcleo Caudado; se nota una marcada hipertrofia y proliferación astrocitaria y muy discretos cambios neuronales. Hematoxilina y eosina; X700.

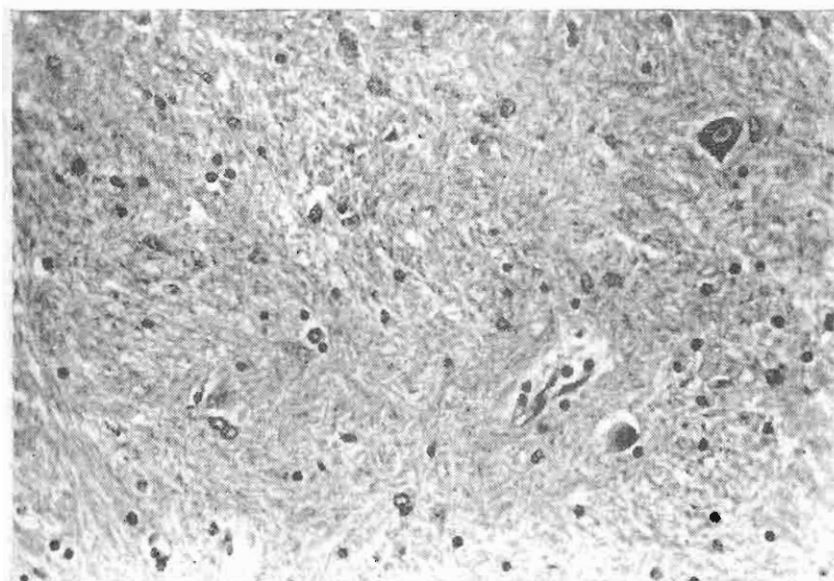


Fig. 5.— Caso 1 : Globus Pallidus; no se notan modificaciones astrocíticas. Hematoxilina y eosina; X200.



piratoria, falleciendo aproximadamente a los cuatro meses del inicio de su enfermedad.

**Necropsia:** la autopsia reveló una neumonía lobar bilateral, cirrosis hepática de tipo portal, arteriosclerosis generalizada y evidente nefrosclerosis arteriolar. El cerebro pesó 1200 gramos. La duramadre y las leptomeninges estaban normales en su apariencia externa. Los hemisferios cerebrales eran simétricos y sin mayores modificaciones macroscópicas. Los vasos de la base mostraron discretos cambios ateroscleróticos. A las secciones coronales del cerebro, se pudo constatar una moderada dilatación de los ventrículos laterales. El parénquima cerebral, así como el tronco encefálico y el cerebelo no mostraron lesiones focales.

Microscópicamente, los hallazgos en este caso asemejan en un grado remarkable, los observados en el caso anterior. Había, del mismo modo, una degeneración neuronal inespecífica, de carácter difuso y de grado moderado aun cuando variable en su intensidad en las diferentes regiones del cerebro. En este caso no hubo mayor compromiso neuronal en los lóbulos occipitales. Había también, una marcada hipertrofia e hiperplasia de los astrocitos en la mayor parte del cerebro, en el neo-estriatum y en el tectum del mesencéfalo, (Figs. 6 y 7), pero que era mínima o estaba ausente en el arquicórtex, especialmente en el campo de Rose, en la fascia dentata y el paleo-estriatum (globus pallidus) a pesar del hecho que en estas regiones los cambios neuronales estaban presentes en un grado comparable al de otras regiones cerebrales. El resto del tronco encefálico, así como el cerebelo tampoco mostraron dichas modificaciones astrocitarias e inadvertidamente secciones del tálamo no se obtuvieron. En general, no se observaron cambios vasculares en todo el encéfalo. La médula espinal no estuvo incluida en el permiso de autopsia, por lo que no pudo estudiarse.

**Resumen:** Paciente de 68 años de edad, que desarrolló en forma progresivamente rápida, marcada deterioración mental, rigidez generalizada, tremor estático de los dedos de la mano y pie y posturas de tipo catatónico. En su período terminal, se complicó con una neumonía lobar y falleció aproximadamente 4 meses después del inicio de su enfermedad. A la autopsia, el cerebro mostró una moderada dilatación ventricular, una degeneración neuronal inespecífica de carácter difuso y de grado moderado y una marcada proliferación e hipertrofia astrocitaria que afectaba principalmente el neo-córtex, el neo-estriatum y los tubérculos cuadrigéminos, pero que no comprometía el arquicórtex, el globus pallidum y otras áreas cerebrales aun cuando los cambios neuronales en dichas regiones eran igualmente intensos.

**CASO No. 3.** Paciente de 52 años de edad, de sexo femenino, que ingresó al hospital el 28 de Mayo de 1955, por haber desarrollado en el curso de un mes una marcha tambaleante y dificultades de la visión relacionadas a un movimiento nistagmóide constante de ambos ojos. Desafortunadamente, los hallazgos del examen neurológico no estuvieron consignados en la historia; en cambio si se mencionó el hecho de que se le practicara una punción lumbar que permitió obtener un líquido cefalorraquídeo de caracteres normales y un pneumoencefalograma que demostró una discreta dilatación de los ventrículos laterales. Estuvo hospitalizado por el período de dos semanas sin mayores modificaciones de su cuadro clínico, pero posteriormente a su alta, la paciente comienza a denotar evidencias de deterioración mental, pérdida de memoria, marcada ataxia y al notársele incapacitada para levantarse de la cama y caminar e incontinente de orina y heces se le rehospitaliza en Julio de 1955. El examen clínico en esta oportunidad, señaló una presión arterial de 156/98 mm. Hg., con un pulso y respiraciones de frecuencia normales. La paciente aparecía crónicamente enferma, estaba totalmente desorientada, tanto en tiempo, lugar y persona y

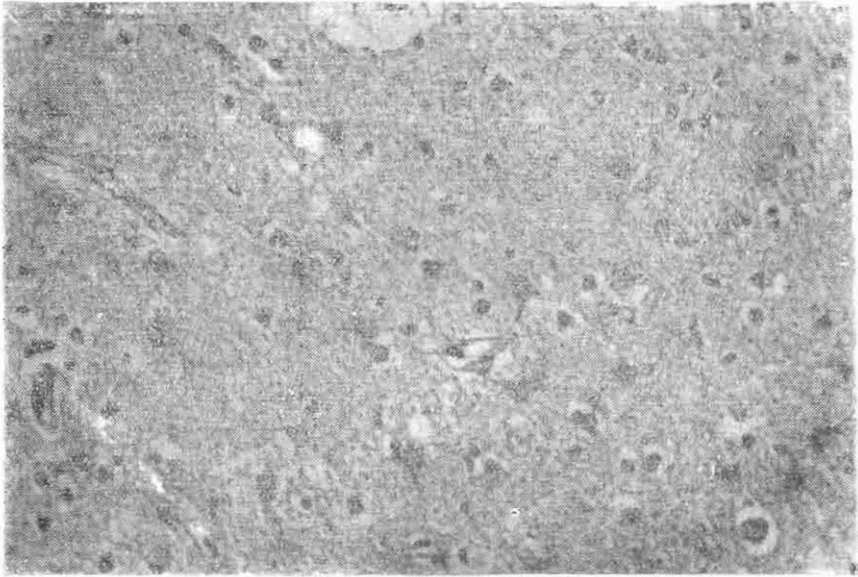


Fig. 6.— Caso 2 : Corteza Frontal; los cambios astrocitarios son severos mientras que las alteraciones neuronales son modestas. Hematoxilina ácida fosfotungstíca; X200.

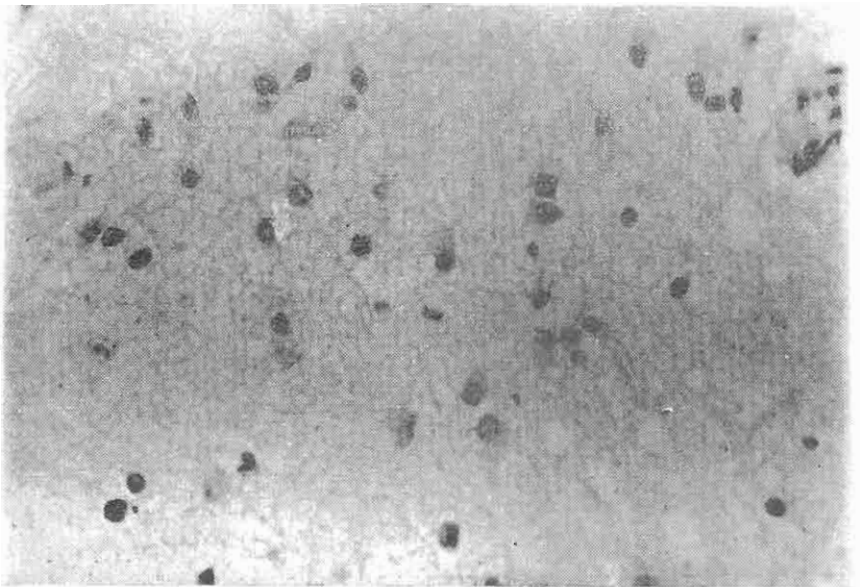


Fig. 7.— Caso 2 : Corteza molecular del cerebro; se observan marcados cambios astrocíticos. Hematoxilina y eosina; X400.

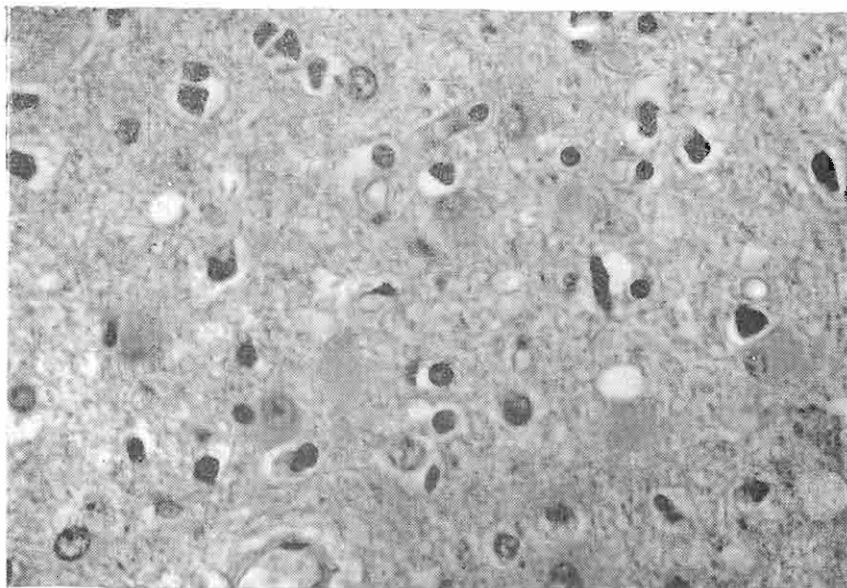


Fig. 8.— Caso 3 : Corteza Temporal; los cambios astrocitarios son marcados en contraste de los modestos cambios neuronales. Hematoxilina y eosina; X700.

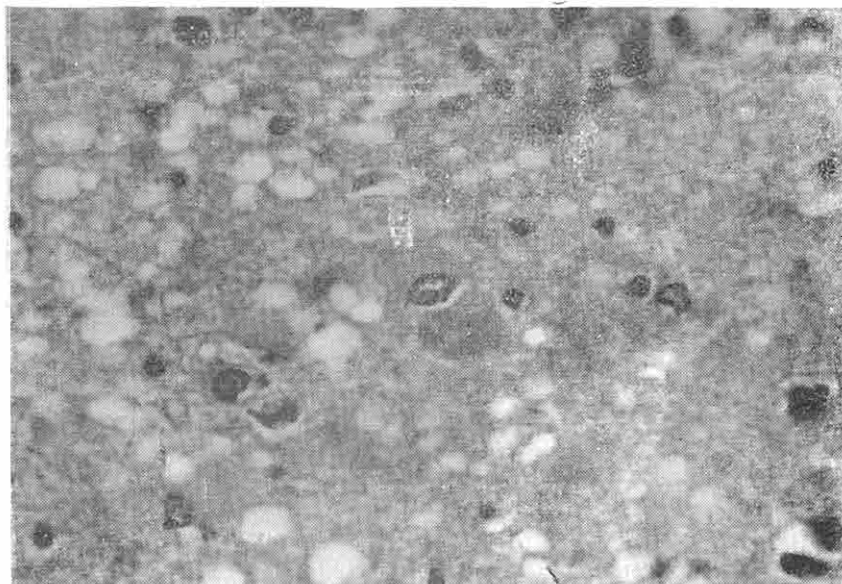


Fig. 9.— Caso 3 : Putamen; se nota intensa reacción astrocitaria. Hematoxilina y eosina; X700.

presentaba un test positivo a la estimulación simultánea de puntos opuestos de la cara y mano. Su lenguaje era lento y algo disártrico. Los pares craneales estaban intactos, excepto por la presencia de un nistagmus rotatorio, inconstante en ambas miradas laterales. Ella era incapaz de adoptar la estación de pie y presentaba un severo temblor intencional que a veces simulaba un aleteo, en ambos brazos. Tenía un tremor atáxico de la cabeza y una marcada ataxia troncal y de los cuatro miembros. Había una hipertonia generalizada acompañada de hiperreflexia osteotendinosa y de signo de Babinsky bilateral. Los resultados del examen de la sensibilidad eran difíciles de evaluar debido al compromiso mental de la paciente, sin embargo, daban la impresión de normalidad, excepto por discreto compromiso de la sensibilidad vibratoria en los pies.

Los exámenes de laboratorio incluyendo el estudio del líquido cerebro-espinal, fueron reportados como normales. Un electroencefalograma demostró un record anormal caracterizado por la presencia de una actividad delta moderada y difusa, indicativa de una disfunción cerebral difusa. Un pneumoencefalograma mostró marcada dilatación del sistema ventricular con evidencia de atrofia cerebelar. La estimulación calórica con agua fría de ambos oídos, producía una desviación tónica de los ojos hacia el lado de la estimulación y un marcado nistagmus con su componente rápido en sentido contrario al del lado de la estimulación calórica.

**Evolución:** la paciente permaneció en el hospital sin mayores modificaciones de su estado clínico hasta el 12 de Setiembre del mismo año, en que cerca de 10 horas después de administrársele vacuna antitífica para practicarle piretoterapia, ingreso en shock y en un estado semicomatoso, requiriendo la administración de levofed que elevó rápidamente la presión arterial, pero que no mejoró el compromiso de conciencia, continuando en semicoma hasta su muerte que ocurrió el 22 de Octubre de 1955, aproximadamente 6 meses después del inicio de su enfermedad. Se destaca el hecho de que poco antes de su muerte, la paciente presentó desviaciones tónicas conjugadas de ambos ojos a uno y otro lado en forma lenta y alternante y de un modo irregular a intervalos entre 5 y 15 minutos.

**Necropsia:** la autopsia reveló infiltración grasa del corazón, hígado y riñones; una congestión pulmonar y una esplenitis aguda inespecífica. El cerebro pesó 1350 gramos. La duramadre y las leptomeninges tenían una apariencia externa normal. El cerebro mostró una atrofia moderada de las circunvoluciones de ambas regiones fronto-parietales y a las secciones coronales una moderada dilatación de las cavidades ventriculares sin evidencias de lesiones focales en el parénquima cerebral. El tronco encefálico y el cerebelo no denotaron modificaciones macroscópicas, sea en su aspecto externo, como a las secciones correspondientes.

Microscópicamente, los cambios notados fueron muy similares a aquellos observados en los dos casos anteriores. Había, del mismo modo, una difusa degeneración neuronal no específica, de discreta aunque variable intensidad a través de todo el cerebro. En este caso dichos cambios eran más marcados en la corteza temporal (Fig. 8). Había también una marcada reacción astrocitaria, de carácter similar y de igual distribución afectando el neo-cortex, el neo-espiratum (Fig. 9) y respetando el arquicortex y ambos globus pallidus. A semejanza de lo observado en el caso 1, la hipertrofia y proliferación astrocitaria estaba presente en grado marcado en el núcleo anterior del tálamo óptico y en el hipotálamo y en un grado discreto en los otros núcleos talámicos. En el tronco encefálico, como se apreció en los otros casos, la astrocitosis estaba limitada a los tubérculos cuadrigéminos. La médula espinal no demostró ninguna alteración microscópica. En el cerebelo había una marcada pérdida

de neuronas en la capa granular de la corteza cerebelar, una moderada pérdida de células de Purkinje y una moderada astrocitosis de las células de Bergmann. Todos estos cambios en el cerebelo estaban distribuidos en ciertas áreas que se intercalaban con áreas de menor compromiso sin un pattern definido. En ningún momento se observaron en el cerebelo astrocitos hipertrofiados, con citoplasma eosinofílico aumentado de volumen, similar a los presentes en la corteza cerebral.

Un hallazgo incidental, probablemente relacionado al estado terminal y no al proceso neurológico básico fue la presencia de múltiples microabscesos y áreas focales de infiltración perivascular con linfocitos, en el parenquima cerebral, así como una discretísima infiltración de las leptomeninges con células polimorfnucleares. En ningún momento se constataron modificaciones vasculares de importancia.

**Resumen:** Paciente de 52 años de edad, de sexo femenino, que desarrolló en corto período marcado ataxia troncal y de los cuatro miembros, tremor atáxico de la cabeza y miembros superiores, hipertonía generalizada con signo de Babinsky bilateral, severa deterioración mental e incontinencia urinaria y fecal. Posterior a un intento de piroterapia con vacuna antitífica, ingresó en un estado semicomatoso del que no se recuperó hasta su muerte que ocurrió aproximadamente 6 meses después del inicio de su enfermedad. La autopsia reveló discreta atrofia de las circunvoluciones fronto-parietales a uno y otro lado del cerebro, y una moderada dilatación de las cavidades ventriculares. Microscópicamente había una difusa degeneración neuronal de carácter inespecífico y de discreta intensidad y una marcada hipertrofia y proliferación astrocitaria que afectaba el neo-cortex, el neo-estriatum, el núcleo anterior del tálamo óptico y el hipotálamo; respetando el arquicortex y los globus pallidum. En el cerebelo se apreció una marcada pérdida de células granulares y una moderada pérdida de células de Purkinje, todo ello asociado a una astrocitosis de células de Bergmann de carácter moderado.

## DISCUSION

Clínicamente, los tres casos descritos en este artículo, se caracterizaron por haber presentado sintomatología de un proceso subagudo de carácter progresivo en el que predominaron las manifestaciones mentales, piramidales y extrapiramidales. En cuanto a la edad, los pacientes estaban entre la sexta y séptima década de la vida y en relación a la evolución, la enfermedad progresó en forma inexorable hasta llevarlos a la muerte que acaeció entre los 4 y 9 1/2 meses del inicio. Cada uno de ellos, desarrolló un síndrome orgánico-mental severo, caracterizado por confusión, desorientación, pérdida de memoria y un test positivo a la estimulación doble y simultánea de puntos opuestos de la cara y mano. En todos ellos, la sintomatología extrapiramidal estuvo traducida por la presencia de movimientos involuntarios y la disfunción piramidal por hiperreflexia generalizada y en el caso 3, además, por el hallazgo de un signo de Babinsky bilateral. La hipertonía que se constató en cada uno de ellos estaría relacionada a una u otra, es decir, a

la disfunción piramidal o a la extrapiramidal. En su período terminal los tres pacientes evolucionaron a un estado anártrico-akinético.

Los exámenes auxiliares incluyendo el estudio del líquido céfalo raquídeo fueron normales en todos ellos. El electroencefalograma señaló anomalías que sugerían disfunción cerebral difusa y el pneumoencefalograma mostró dilatación moderada de todo el sistema ventricular.

El caso 1, se diferenció de los otros, por haber presentado también pérdida progresiva de la visión que fue interpretada como ceguera cortical de tipo cerebral ante la preservación de los reflejos pupilares, sobre todo el reflejo fotomotor. Cabe señalarse, que ceguera total ya ha sido descrita anteriormente en este síndrome Heidenhain (16), Meyer, Leigh y Bagg (17) ) y los casos con esta sintomatología han sido incluidos dentro de la llamada variante de Heidenhain. En estas circunstancias, los cambios patológicos son particularmente más severos en la corteza occipital. El caso 3, mostró asimismo, signos y síntomas de compromiso cerebelar además de los comunes a los otros dos casos. Una sintomatología cerebelosa similar ya ha sido descrita por Schwarz y Barrows (18), en un caso que ellos relacionan al síndrome de Creutzfeldt-Jakob y también en los casos reportados por Foley y Denny-Brown (19). Los hallazgos patológicos en el cerebelo diferían de los notados en el cerebro y la relación entre unos y otros no es del todo clara: Es posible que el cerebelo reaccione en forma diferente al mismo factor patogenético o en su defecto los cambios cerebelares sean de carácter inespecífico.

Es evidente que el síndrome clínico que estamos discutiendo, puede resultar de una variedad de alteraciones estructurales que afecten el cerebro en forma difusa y desde que ha habido cierta variación en los cambios patológicos observados en individuos que presentaron en vida dicho síndrome clínico, se ha sugerido que a este grupo de casos no se les considere como representativos de una enfermedad definida, sino de un grupo de entidades probablemente de carácter diferente. (Schwarz y Barrows (18), Greenfield (20) ). Sin embargo, los tres casos que estamos reportando y posiblemente algunos de los anteriormente descritos por otros autores, demuestran ciertos cambios patológicos, tan específicos como para considerar que ellos representan una entidad nosológica que debería ser segregada o mejor separada de aquellos casos que no presentan tal patología. En esencia, el patrón específico de alteraciones patológicas sobre el cual llamamos la atención, consistiría en una severa alteración astrocitaria que no es paralela, ni en intensidad, ni en distribución a las modificaciones neuronales de tipo inespecífico,

las que estando presentes, lo eran en un grado moderado. Los astrocitos aparecían aumentados en número y en tamaño, presentando un núcleo grande y pálido y un citoplasma que se coloreaba muy bien por la eosina o por la hematoxilina fosfotungstíca y que presentaba numerosas prolongaciones. Tales astrocitos patológicos, estaban presentes en regiones del neo-cortex, en el neo-estriatum, en el núcleo anterior del tálamo óptico, en el hipotálamo y en los tubérculos cuadrigéminos; pero, estaban ausentes o en muy discreta proporción en regiones del arcuocortex, en el paleoestriatum y en las otras porciones del tálamo óptico y del tronco encefálico. Este tipo de reacción astrocitaria estaba ausente también en el cerebelo, aún cuando en el caso 3 se pudo constatar una proliferación de los astrocitos de Bergmann. Cabe señalarse que esta distribución peculiar de la patología astrocitaria, afectando regiones filogenéticamente más recientes del cerebro, estuvo presente en los tres casos que estamos reportando. La degeneración neuronal, considerada de menor intensidad no tuvo tal distribución tan específica, notándose en un grado aproximadamente igual en todas las áreas, aquellas con alteraciones astrocitarias como aquellas que no presentaban tales alteraciones. Por otro lado, cambios marcados de los astrocitos también se notaron en la capa molecular de la corteza cerebral, la que como es sabido contiene neuronas pero en un número muy escaso. Ello nos permite afirmarnos en el concepto de que tal astrocitosis no representa una reacción secundaria a los cambios neuronales, ni tampoco a la destrucción de axones o de vainas de mielina, la que si bien pudo demostrarse en algunas regiones del cerebro, era una destrucción en grado mínimo.

Este pattern de cambios histológicos, sugeriría la posibilidad de que las alteraciones observadas en los astrocitos deriven de un efecto nocivo directo del factor patogenético operante en estas condiciones y no de una reacción secundaria a los cambios neuronales o de los otros tejidos neurales. Foley y Denny-Brown (19) llegaron a una conclusión similar en un grupo de casos asimilados a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y que ellos trataron de separar por la presencia de mioclonía de nivel bulbar y braquial. Patológicamente, la intensidad de los cambios astrocitarios observados en sus casos, fue considerada mucho mayor que la de los cambios neuronales, pero el pattern de distribución notado en nuestros casos por el que, el paleo-cortex y el paleo-estriatum difieren notoriamente del neo-cortex y neo-estriatum, no ha sido descrito por dichos autores y el estado esponjoso de la corteza gris observado en sus casos no estuvo presente en los nuestros. Hassim y Levitin (22)

en base de lo observado en un caso de la enfermedad de Pick que ellos reportaron, también se inclinan a considerar la posibilidad de que las reacciones astrocitarias pueden ocurrir en forma primaria. Quizás, la mejor evidencia de que tales cambios en los astrocitos puedan ocurrir primariamente, la tenemos en los casos de enfermedades hepáticas con compromiso neurológico y en algunas otras circunstancias (uremia, etc.) en las que los astrocitos se modifican presentándose a la coloración hematoxilina-eosina como provistos solamente de un núcleo agrandado, pálido, pobremente cromático y de contorno irregular, un cambio a menudo designado como Alzheimer tipo II, Adams y Foley (23), Greenfield (21) ).

Los mecanismos por los cuales, estas modificaciones de carácter primario de los astrocitos (de ser cierta esta interpretación) son inducidas, se desconocen hasta la actualidad. Si los astrocitos sirvieran solamente como elementos de soporte, como corrientemente se les pretende considerar, tales cambios primarios no ocurrirían. Sin embargo, desde hace varios años, se viene sugiriendo la posibilidad de que las prolongaciones astrocitarias desempeñen un rol de primer orden en las funciones metabólicas relacionadas a la barrera hemato-encefálica. En efecto, observaciones con el microscopio electrónico sugieren la no existencia de un espacio intercelular en los tejidos neurales y la posibilidad de que las sustancias nutrientes u otras sustancias deban pasar a través de las prolongaciones astrocitarias interpuestas entre el lumen capilar y las neuronas u otras células, para llegar a estas últimas, Gerschenfeld, Waid Zadunaisky y De Robertis (24); Torack, Tery y Zimmerman (25) ). De este modo, es muy posible que un cambio metabólico determinado pueda lesionar los astrocitos en forma primaria y, más aún, todavía queda la posibilidad de que en este grupo de casos, los cambios neuronales, modestos morfológicamente pero notorios funcionalmente, sean secundarios a las alteraciones astrocitarias. El criterio por el que señalamos a los astrocitos como los elementos neurales primariamente afectados en estos procesos, debe destacarse, que no está basado en consideraciones teóricas, sino que en cada caso está reforzado por las observaciones patológicas anteriormente descritas.

## SUMARIO

Este artículo presenta los hallazgos clínico-patológicos de 3 pacientes preseniles, que murieron entre los 4 y 9 1/2 meses del inicio de una enfermedad subaguda, caracterizada clínicamente por el desarro-



llo en forma progresivamente rápida, de deterioración mental, rigidez generalizada, hiperreflexia osteotendinosa y tremor de los dedos. Uno de los pacientes, que presentó además signo de Babinsky bilateral, mostró también sintomatología de disfunción cerebelosa y en otro de ellos el examen clínico reveló la presencia de una ceguera de tipo cerebral. En los tres casos, el líquido céfalo raquídeo tuvo características normales; el electroencefalograma sugirió disfunción cerebral difusa y el pneumoencefalograma mostró una moderada, pero generalizada dilatación del sistema ventricular.

Al examen patológico, los tres cerebros aparecieron externamente negativos y las secciones coronales de ellos, sólo mostraron una dilatación moderada de los ventrículos laterales. Microscópicamente, se pudo observar una marcada hipertrofia e hiperplasia astrocitaria, presente en regiones del neo-cortex, neo-estriatum, núcleo anterior del tálamo óptico, hipotálamo y tubérculos cuadrigéminos pero, ausente o mínima en regiones del arquicortex, globus pallidum y otras porciones del tálamo óptico y tronco encefálico. Todas estas áreas, ya sea aquellas con cambios astrocitarios como las que no los mostraron, presentaron sin embargo, una degeneración neuronal inespecífica, de intensidad moderada y aproximadamente igual en todas ellas y así mismo revelaron discretas modificaciones en los axones, las vainas de mielina u otras estructuras neurales. En uno de los casos el grado de compromiso neuronal fue particularmente más intenso en la corteza occipital posiblemente condicionando la ceguera cortical que este paciente presentaba y en otro, una pérdida entre moderada y marcada de células granulares y de Purkinje de la corteza cerebelosa estaba relacionada posiblemente a la sintomatología cerebelosa que dicho paciente presentó.

Este pattern de cambios histológicos, bien podría delinear una entidad específica dentro del grupo heterogéneo de casos actualmente incluidos en el síndrome de Creutzfeldt-Jakob y por otro lado sugeriría la posibilidad de que los cambios en los astrocitos observados, representen una reacción primaria o mejor una reacción a un efecto nocivo directo de los factores patogenéticos operantes en estos casos; más que un fenómeno secundario sea a los cambios neuronales o a los de otros componentes del sistema nervioso central.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Creutzfeldt, H. G.: Ueber eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. Ztschr, f. d. ges Neurol. u. Psychiat., 57:1, 1920.
2. Jakob, A.: Ueber eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswerthem anatomischen Befunde. (Spastische Pseudoakrose-Encephalo-

- lomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). *Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.*, 64:147, 1921.
3. ———: Spastische Pseudosklerose. *Die Extrapiramidalen Erkrankungen*. Berlin, Julius Springer, 215, 1923.
  4. Davison, Ch.: Spastic Pseudosclerosis (Cortico-Pallido-Spinal Degeneration). *Brain*, 55:247, 1932.
  5. ———, y Rabiner, A. M.: Spastic Pseudosclerosis (Disseminated Encephalomyelopathy, Cortico-Pallido-Spinal Degeneration). *Familial and Non Familial Incidence (A Clínico-Pathological Study)*. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 44:578, 1940.
  6. Jansen, J., y Monrad Krohn, G. H.: On the Creutzfeldt-Jakob Disease (Spastic Pseudosclerosis). *Acta Psychiat. et Neurol. Scandinov.*, 14:179, 1939.
  7. Wilson, S. A. K.: *Neurology*. Baltimore, Md., The Williams and Wilkins Co., 2: 907, 1940.
  8. McMenemey, H. W., y Pollack, E.: Presenile Disease of the Central Nervous System, Report of an Unusual Case. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 45:683, 1941.
  9. Jervis, G. A., Hurdum, H. M., y O'Neill, F. J.: Presenile Psychosis of the Jakob type. *Clinico-Pathologic Study of One Case with a Review of the Literature*. *Am. J. Psychiat.*, 99:101, 1942.
  10. Dimitri, V., y Aranovich, J.: Contribución al conocimiento de la degeneración corticoestrio-espinal o Pseudoesclerosis espástica de A. Jakob. *Revista Neurológica de Buenos Aires*, 10:225, 1945.
  11. Stengel, E., y Wilson, W. E. J.: Jakob-Creutzfeldt Disease. *J. Ment. Sci.*, 92:370, 1946.
  12. De Ajuricagerra, J., Hécaen, H., Layani, F., y Sadoum, K.: Dégénération corticoestrio-spinalc, étude anatomo-clinique. A propos de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. *Rev. Neurol.*, 89:81, 1953.
  13. Kirschbaum, W.: Zwei eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems nach Art. der spastischen Pseudosklerose (Jakob). *Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.*, 92:175, 1924.
  14. Meggendorffer, F.: Klinische und genealogische Beobachtungen bei einem Fall von spastischer Pseudosklerose Jakobs's. *Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.*, 128:337, 1930.
  15. Margolis, G.: Senile Cerebral Disease. A Critical Survey of Traditional Concepts Based upon Observations with Newer Technics. *Lab. Investig.* 8:335, 1959.
  16. Heidenhain, A.: Citado por Meyer, A., Leigh, D., y Bagg, C. E. (17).
  17. Meyer, A., Leigh, D y Bagg, C. E.: A Rare Presenile Dementia Associated with Cortical Blindness (Heidenhain's Syndrome). *J. Neurol., Neurosurg. & Psychiat.*, 17:129, 1954.
  18. Schwarz, G. A., y Barrows, L. J.: Polioencephalomyelopathy Reminiscent of Creutzfeldt-Jakob's Syndrome: A Clínico-Pathologic Report of a Case. *J. Neuropath. & Exper. Neurol.*, 17:352, 1958.
  19. Foley, J. M., y Denny Brown, D.: Subacute Progressive Encephalopathy with Bulbar Myoclonus. *J. Neuropath. & Exper. Neurol.*, 16:133, 1957.
  20. Greenfield, J. G.: *Neuropathology*. London, Arnold Ltd., p. 507, 1958.
  21. ———: Is Hepatolenticular Degeneration a Clínico-Pathological Entity? *Proc. Roy. Soc. Med.*, 47:150, 1954.

22. Hassin, B. G. y Levitin, D.: Pick's Disease: Clinico-Pathological Study and Report of a Case. *Arch. Neurol. & Psychiat.*, 45:814, 1941.
23. Adams, R. D., y Foley, J. M.: Metabolic and Toxic Diseases of the Nervous System. *A.R.N.M.D.*, Vol. 32, Chap. 11.
24. Gerschenfeld, H. M., Wald, F., Zadunaisky, J. A. y De Robertis, E.D.P.: Function of Astroglia in the Water-ion Metabolism of the Central Nervous System. An Electron Microscope Study. *Neurology*, 9:412, 1959.
25. Torack, R. M., Terry, R. D. y Zimmerman, H. M.: The Fine Structure of Cerebral Edema. A ser publicado. Presentado en el 35th Meeting Anual de la Asociación Americana de Neuropatologistas, 1959.