

INFECCIONES DEL SISTEMA  
NERVIOSO

## ENFERMEDADES POR PRIONES

*Martin Sadowski, Ashok Verma  
y Thomas Wisniewski*

Epidemiología 15 80

Patogenia de las enfermedades por priones 1581

Genética 1581

Biología de la proteína priónica 1583

Capacidad de infección, barrera entre especies y sistema inmunitario 1584

Neuroanatomopatología 1586

Manifestaciones clínicas 1588

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica 1588

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica 1588

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar 1588

Variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob 1589

Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker 1589

Insomnio familiar fatal e insomnio familiar esporádico 1589

Kuru 1589

Pruebas diagnósticas 1589

Análisis del líquido cefalorraquídeo, incluida la determinación  
de las proteínas 14-3-3 y tau 1590

Electroencefalografía 1590

Pruebas de neuroimagen 1590

Biopsia cerebral, de las amígdalas y de la mucosa olfativa 1591

Prevención 1591

Futuros tratamientos 1592

www.medilibros.com

De acuerdo con los conocimientos actuales, las enfermedades por priones, también denominadas encefalopatías espongiformes contagiosas (EEC) o trastornos de la conformación de proteínas, se incluyen en el capítulo dedicado a las enfermedades infecciosas del sistema nervioso. Actualmente está claro que la causa de estas infecciones lentas no es ni un virus ni ninguna partícula que contenga ácido nucleico (viroide). Durante los últimos 25 años, Prusiner et al han llevado a cabo una investigación exhaustiva cuyos resultados aportan pruebas convincentes de que el patógeno contagioso que produce estas enfermedades es una partícula infecciosa proteinácea, que Prusiner ha bautizado como *prión* (un término que deriva de «proteínáceo e infeccioso») (Prusiner, 2004). La proteína priónica (PrP) es codificada por un gen (denominado *PRNP*) en el brazo corto del cromosoma 20. El descubrimiento de las mutaciones en *PRNP* y su asociación con las prionopatías en pacientes con la enfermedad Creutzfeldt-Jakob familiar (ECJf) y las comunicaciones de transmisiones accidentales de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica (ECJi) en humanos, demuestran que las prionopatías pueden contraerse de forma genética, infecciosa o espontánea. Por esta razón los priones tienen características que no se encuentran en ningún otro agente infeccioso.

Las prionopatías afectan tanto a los humanos como a otros mamíferos (Tabla 57G.1). Todas las prionopatías tienen su origen en una alteración que tiene lugar en la configuración de la misma proteína derivada de la membrana del huésped (PrP<sup>c</sup>) («C» se refiere a celular). Hace unos 250 años se descubrió la primera prionopatía: la encefalopatía espongiforme ovina (*scrapie*), una enfermedad que afecta a los rebaños de ovejas. El término «*scrapie* de las ovejas» con el que se

conoce popularmente esta enfermedad describe la ataxia de los animales afectados, que se apoyan (*scrape*) en las verjas y las paredes de los establos para no caer. Los primeros informes sobre una prionopatía que afectaba a los humanos se deben a Creutzfeldt en 1920 y a Jakob en 1921, quienes de forma independiente comunicaron casos de una enfermedad neurológica causante de demencia progresiva con alteraciones espongiformes importantes en la sustancia gris, aunque el caso original de Creutzfeldt no corresponde a lo que actualmente se considera enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). En 1928, Gerstmann describió una forma exclusivamente familiar de la enfermedad con un curso clínico en el que dominaba la ataxia de evolución lenta, con alteraciones espongiformes mínimas y depósitos de amiloide. Cuando se describieron y estudiaron nuevos casos de esta dolencia, aparecieron los términos *síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker* (GSS) y ECJf y después se observó que estas patologías estaban causadas por mutaciones en el gen *PRNP*. Alrededor del 10 al 15% de los casos de ECJ humana están causados por mutaciones en el gen *PRNP*.

La naturaleza infecciosa de las prionopatías fue demostrada por primera vez por Cuillé y Chelle en 1936. Estos autores consiguieron transmitir la enfermedad mediante inoculación intraocular de médula espinal de ovejas con encefalopatía espongiforme ovina. El contagio de una prionopatía humana fue demostrado por primera vez en la década de 1960 por el grupo de investigación de Gajdusek, que consiguió transmitir el kuru a unos chimpancés. Poco después, se logró transmitir la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (ECJe) del hombre al chimpancé. Desde el primer momento se observó que las prionopatías tenían un período de incubación muy largo, que se seguía de un período sintomático relativamente corto que precedía a la

TABLA 57G. 1 Prionopatías en humanos y otros mamíferos

PATOGENIA	PRIONOPATÍAS HUMANAS	PRIONOPATÍAS ANIMALES
Esporádica (tiene su origen en la conversión espontánea de PrP <sup>G</sup> en PrP <sup>Sc</sup> en una mutación somática)	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (ECJe) Insomnio fatal esporádico (IFE)	Encefalopatía espongiforme ovina («scrapie» de las ovejas y de las cabras) Enfermedad degenerativa crónica (EDC) de las mulas, los ciervos y los alces
Genética (hereditaria con una penetrancia de casi el 100%)	Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar (ECJf) Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) Insomnio familiar fatal (IFF)	Ratones transgénicos que expresan la PrP <sup>c</sup> humana normal Encefalopatía espongiforme ovina y caprina por transmisión matemofílica Ratones transgénicos que expresan la PrP <sup>c</sup> humana mutada
Contagiosa	Kuru Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica (ECJi) Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob nueva variante (ECJv)	Encefalopatía espongiforme ovina entre los rebaños de ovejas que pastan en el campo Encefalopatía espongiforme bobina (EEB) Enfermedad degenerativa crónica (EDC) de las mulas, los ciervos y los alces  Encefalopatía contagiosa del visón (ECV) Encefalopatía espongiforme felina Encefalopatía de los ungulados exóticos Encefalopatía de los ungulados exóticos (niala, orix, kudu) Encefalopatía espongiforme contagiosa transmitida a los animales de laboratorio: ratones, ovejas, cabras, primates

muerte. Este período de incubación tan prolongado, que puede ser de hasta 24 meses en animales de laboratorio a los que se les ha realizado inoculación intracerebral, llevó a llamar infecciones por virus lentos a estas enfermedades. Prusiner demostró que el componente principal del agente infeccioso es una proteína priónica resistente a la proteasa de entre 27 y 30 kDa, a la que denominó PrP<sup>Sc</sup> («Se» por la palabra inglesa «scrapie»). La PrP<sup>Sc</sup> es un conformador de la PrP<sup>c</sup>, que tiene una secuencia de aminoácidos idéntica pero un mayor contenido en la lámina β. La PrP<sup>Sc</sup> tiene la capacidad de unirse a la PrP<sup>c</sup> e inducir su propio cambio de configuración. Por tanto, la PrP<sup>Sc</sup> utiliza endógenamente la PrP<sup>c</sup> producida en el huésped como plantilla para su propia replicación. El aumento en el contenido de la lámina β está asociado con un cambio drástico en las propiedades físico-químicas de la PrP<sup>c</sup>, que da lugar a un aumento de la resistencia de la proteinasa, a la disminución de la solubilidad en agua y al incremento de la tendencia a la polimerización. Todo esto, finalmente, produce la muerte neuronal por mecanismos aún desconocidos.

Aunque la PrP<sup>Sc</sup> tiene una mayor resistencia a la digestión proteolítica y a los agentes desnaturalizantes, la capacidad de infección de las prionopatías es baja. Se ha descrito la transmisión entre humanos (ECJi) en un pequeño número de casos en todo el mundo. Hasta la fecha estos casos se han debido al uso de material quirúrgico, electrodos de EEG, injertos de duramadre, córnea para trasplante y administración de somatotropina y hormona gonadotrófica derivada de cadáveres contaminados (Brown et al, 2006). Si bien la PrP<sup>c</sup> es una proteína conservada filogenéticamente, existen ligeras diferencias en la secuencia de aminoácidos entre las especies. Estas diferencias son las responsables de las barreras existentes entre unas especies y otras que limitan la transmisión de la enfermedad de una especie animal a otra; sin embargo, esta transmisión puede ocurrir. La transmisión accidental de la encefalopatía espongiforme ovina al ganado vacuno alimentado con hueso molido contaminado con tejido del sistema nervioso central (SNC) de ovejas que sufrían la enfermedad dio lugar

a un brote epidémico de encefalopatía espongiforme bovina (EEB) en Reino Unido en la década de 1980. La EEB, a su vez, produjo la aparición de una nueva variante de la ECJ (ECJv) en humanos (Collinge y Rossor, 1996). Aún no existe ningún tratamiento eficaz para las prionopatías. Se están investigando dos posibilidades terapéuticas: la vacuna contra estas enfermedades y el desarrollo de agentes farmacológicos capaces de inhibir o revertir la conversión de la PrP<sup>c</sup> en PrP<sup>Sc</sup> (Sigurdsson y Wisniewski, 2005; Trevitt y Collinge, 2006).

EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que la incidencia de la ECJ esporádica (ECJe) es de 1 caso por cada millón de habitantes. A nivel mundial, un 10-15% de los casos de ECJ se caracterizan por mutaciones específicas de la enfermedad en el gen PRNP. Sin embargo, se han descrito grupos de más casos de ECJf en Eslovaquia (53,7%) (Mitrova y Belay, 2002) y entre ascendientes de judíos sefardíes que vivían originalmente en el territorio de la Libia actual (25,5%). El GSS sigue siendo un trastorno extremadamente infrecuente, con una incidencia anual de 1-2 casos por 100 millones. La mutación más frecuente asociada con el GSS es la P102L. Esta mutación se ha encontrado en 32 familias que viven actualmente en nueve países: Austria, Reino Unido, Canadá, Francia, Estados Unidos, Alemania, Italia, Israel y Japón. El insomnio familiar fatal (IFF) se ha descrito en dos familias extensas y en varios casos esporádicos.

Hasta la fecha se han descrito unos 405 casos de ECJi, tanto en jóvenes como en personas mayores. Los mayores grupos de casos están relacionados con el uso de injertos de duramadre contaminados en Japón (unos 123 casos) y hormona somatotropina de cadáveres en Francia (107 casos) (Brown et al, 2006). Aunque muy rara vez, todavía se describen casos de kuru en Nueva Guinea. Esto se debe al período de incubación extremadamente largo de esta enfermedad, que puede alcanzar hasta los 56 años (Collinge et al, 2006).

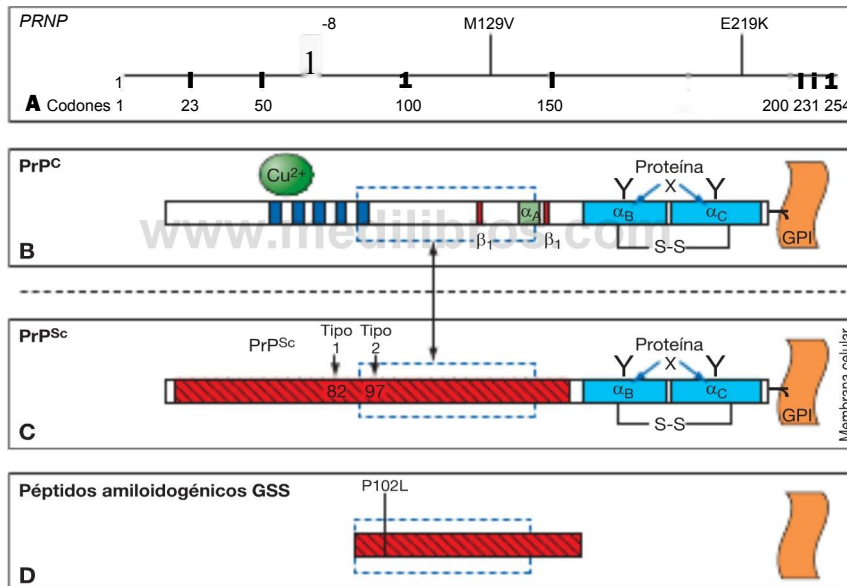
Desde la descripción original de la enfermedad en 1995 se han confirmado un total de 182 casos de ECJv: 156 en Gran Bretaña, 17 en Francia, 3 en Manda y uno en Italia, Canadá, Japón, Holanda, Arabia Saudita y Estados Unidos. Los pacientes de estos países vivían en Reino Unido durante el período clave de exposición de la población británica a la EEB. Hasta ahora, ha sido difícil predecir la evolución de la incidencia de la ECJv en el futuro; mediante análisis matemáticos se ha obtenido un intervalo de entre unos centenares a más de 100.000 individuos que al final desarrollarán la enfermedad. Este intervalo tan amplio se debe a que no sabemos cuál es el tiempo de incubación ni el número de personas que podrían resultar infectadas con una dosis determinada del agente causante de la EEB. La epidemia de ECJv que se esperaba inicialmente no parece haberse materializado, ya que el número de casos registrados en Reino Unido ha disminuido desde un máximo de 28 en el año 2000 a 17 en 2002 y a 5 en 2005 (Hilton, 2006). Un factor que complica el cálculo de futuras cifras de ECJv es la documentación de algunos casos asociados a la transfusión. Se produjeron después de períodos de incubación de 6-8 años. Una de estas donaciones de sangre

asociadas a la enfermedad se hizo más de 3 años antes de que el donante mostrara síntomas, sugiriendo que la ECJv puede transmitirse a partir de individuos con una infección silente (Brown et al. 2006). Las estimaciones de riesgo de nuevos casos de ECJv en otros países europeos parecen más optimistas. En Reino Unido se notificaron 200.000 casos de EEB (se calcula que un número cuatro veces superior a esta cifra entró en la cadena alimentaria), comparado con unos 500 casos en otros países europeos. Esto indica que la exposición a la EEB de las poblaciones europeas distintas a la británica fue significativamente más baja.

## PATOGENIA DE LAS ENFERMEDADES POR PRIONES

### Genética

El gen *PRNP* humano se transcribe en un único marco de lectura (Fig. 57G.1). El *PRNP* presenta un polimorfismo no patógeno li-



**FIGURA 57G. 1** Proteína priónica. A, El gen de la proteína priónica (*PRNP*) está situado en el brazo corto del cromosoma 20. Los polimorfismos no patógenos son la delección de uno de los segmentos octarrepetidos, el polimorfismo de la metionina/valina en la posición 129 y el polimorfismo de la glutamina/isleína en la posición 219. B, La modificación postraduccional acorta la proteína priónica celular (*PrP<sup>C</sup>*) en las posiciones 23 y 231 y se glucosila (Y) en las posiciones 181 y 197. El glucolípido fosfatidilinositol (GF), unido a la serina en la posición 231, ancla el extremo C-terminal a la membrana celular. El término intracelular *N* contiene cinco segmentos octarrepetidos P(Q/H)GGG(G/I)-WVGQ (rectángulos negros) que pueden unirse a los iones de cobre. La parte central de la proteína contiene un segmento helicoidal (la hélice- $\alpha$  A abarca los residuos 144-157 [rectángulo verde]), flanqueado por dos hebras  $\beta$  cortas (rectángulo rojo): ( $3_1$ (129-131) y ( $3_2$ (161-163). La estructura secundaria del extremo C-terminal está dominada por dos dominios helicoidales largos: hélice- $\alpha$  B (residuos 172-193) y hélice- $\alpha$  C (residuos 200-227), que están conectados mediante enlaces de disulfuro. Las flechas azules indican los sitios de unión de la proteína X dentro de las hélices- $\alpha$  B y C. El rectángulo de líneas discontinuas marca un segmento situado entre las posiciones 90-150 que es fundamental para la unión de *PrP<sup>C</sup>* con *PrP<sup>Sc</sup>*. C, *PrP<sup>Sc</sup>* ha producido un aumento en el contenido de la lámina  $\beta$  (rectángulo rojo con líneas interiores). D, Al contrario de lo que sucede con *PrP<sup>Sc</sup>*, que está anclada a la membrana, los péptidos amiloidogénicos de Gerstmann-Straussler-Scheiffker (GSS) son cortados y excretados en el espacio celular, donde se agregan y fibrilizan formando depósitos de amiloide GSS. Este ejemplo corresponde a un fragmento de *PrP* de 8 kDa asociado con la forma más común de mutación (GSS/P102L). Una forma sintética de este péptido (residuos 90-150), expuesto al tratamiento con acetonitrilo para aumentar el contenido de la lámina  $\beta$ , es el único péptido generado sintéticamente que, cuando se inyecta intracerebralmente a ratones transgénicos P102L es capaz de inducir el síndrome GSS.

raitado del *PRNP*, que incluye una delección octapéptida procedente de una región repetida, un polimorfismo de la metionina/valina en el codón 129 y un polimorfismo de la glutamina/lisina en el codón 219 (Tabla 57G.2). El polimorfismo de la metionina/valina en el codón 129 es especialmente importante porque los homocigotos para el 129 son más susceptibles a las infecciones priónicas que los heterocigotos. La frecuencia alélica M/M, V/V y M/V del codón 129 en las poblaciones de raza blanca es del 37, del 12 y del 51%, respectivamente (Brown et al, 2006). La frecuencia del alelo M/M es significativamente mayor entre los pacientes que mueren de ECJe, siendo del 72% (V/V: 17%; M/V: 12%) (Parchi et al, 1999). Todos los pacientes sometidos hasta ahora a pruebas de genotipo que han muerto de ECJv eran homocigotos para M/M. De los pacientes que contrajeron la ECJi por administración de hormona somatotropina contaminada, el 50% era homocigoto para V/V y el 31%, homocigoto para M/M (Brown et al, 2006; Collinge et al, 2006).

Es interesante observar que el *PRNP* ovino muestra un polimorfismo más extenso que el gen humano, con nueve variantes alélicas. De éstas, A/V136, R/H154 y QH/R171 están asociadas con la susceptibilidad a la enfermedad. La mayor susceptibilidad está asociada con la presencia de V136, R154 y Q171, y los más susceptibles son los homocigotos para VRQ/VRQ (Westaway, Zulani et al, 1994). Por el contrario, la arginina en la posición 171 parece producir un aumento de la resistencia a la encefalopatía espongiforme ovina. No se ha detectado la enfermedad en portadores del alelo ARR/ARR.

Las mutaciones patogénicas de *PRNP* son autosómicas dominantes con una penetrancia variable según la mutación específica y la base genética del paciente (v. Tabla 57G.2). Por ejemplo, la mutación E200K muestra una penetrancia muy alta en portadores israelíes (89%), mientras que en portadores eslovacos e italianos, la penetrancia es relativamente baja (54-59%) (Mitrova y Belay, 2002). La gran variabilidad en el fenotipo clínico, en la edad de inicio y en la duración del curso de la enfermedad relacionada con las diferentes mutaciones de este mismo gen es uno de los aspectos más sorprendentes de las prionopatías hereditarias. El fenotipo de la ECJf está asociado bien con inserciones repetidas de octapéptidos iguales a o menores de 168 pares de bases, o bien con mutaciones sin sentido localizadas principalmente en las regiones de las hélices-a B o C. Es importante señalar que un porcentaje significativo de pacientes con ECJ asociada a una mutación no tiene antecedentes familiares de ECJ (> 50%) (Kovacs et al, 2005), resaltando la importancia del análisis del gen *PRNP*. Esto puede relacionarse con una falta de penetrancia, además de un conocimiento limitado de antecedentes familiares, muerte prematura en los antepasados y la ausencia de paternidad. El fenotipo del GSS está asociado bien con inserciones repetidas de octapéptidos más largos (192 o 216 pb) o bien con mutaciones sin sentido en la región que precede a la hélice-a A. Otras tres mutaciones sin sentido en el codón 145 que dan lugar a detención y acortamiento del codón del producto de *PRNP*, F189S y Q217R también producen un fenotipo GSS. Sólo unos dos tercios de los pacientes con GSS demostrado por análisis del gen *PRNP* tendrán antecedentes familiares positivos

TABLA 57G.2 Formas genéticas de las prionopatías

FENOTIPO DE LA ENFERMEDAD	MUTACIONES	COMENTARIOS
Polimorfismo no patógeno de <i>PRNP</i>	Delección de octapéptidos procedentes de la región repetida (-8) M/V 129	En los homocigotos aumenta la susceptibilidad a la ECJv y ECJi Curso clínico prolongado (4-13 años)
Mutaciones que producen el fenotipo de la ECJf	E/K129 Inserciones repetidas de octapéptidos de 168 o de pares de bases (24, 48, 96,120,144,168) D178N (V129) V180I T183A E200K H208R V210I M232R	La misma mutación que la asociada con M en 129 produce el IFF        ECJf asociada con neuropatía periférica
Mutaciones que producen el fenotipo del GSS	Inserciones repetidas de octapéptidos de 192 o del par de bases 216 P102L P105L A117V	Penetrancia del 50% Penetrancia del 50%
	Codón Y145Stop	La forma más frecuente de ataxia acompañada de ONF Síntomas parkinsonianos como consecuencia de pérdida neuronal intensa en los núcleos basales y en la sustancia negra Asociada con ACA y ONF; el curso clínico dura más de 20 años Asociada con el mayor número de ONF
Mutaciones que producen el fenotipo del IFF	F198S Q217R D178N (M129)	Las alteraciones neuroanatomopatológicas afectan fundamentalmente a los centros del sistema nervioso autónomo

ACA: anglopatía cerebral amiloide; ECJf: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar; ECJi: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob latrogénica; GSS: síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker; IFF: Insomnio familiar fatal; ONF: ovillos neurofibrilares.

de GSS (Kovaes et al, 2005). El fenotipo del IFF es el resultado de la coexistencia de una mutación D178N y de la metionina en la posición polimórfica 129. La coexistencia de la misma mutación D178N y de la valina en la posición 129 produce la ECJf.

## Biología de la proteína priónica

La Pr<sup>Pc</sup> se expresa en muchos tipos de células; sin embargo, los niveles más altos de expresión se encuentran en las neuronas del SNC. La estructura molecular de la Pr<sup>Pc</sup> es de gran importancia para entender su disfunción en las prionopatías. La totalidad de la proteína está localizada en la superficie exterior de la célula, anclada a la membrana celular por glucolípido fosfatidilinositol (GF) unido a su extremo C-terminal (v. Fig. 57G.1). El extremo C-terminal contiene dos dominios de hélice- $\alpha$  B y C, que están interconectados por un enlace de disulfuro entre las serinas en los residuos 179 y 214. Dos cadenas de oligosacáridos unidas a las regiones de la hélice- $\alpha$  contribuyen a estabilizar la estructura del extremo C-terminal. El extremo C-terminal es el sitio de unión de la proteína X (v. Fig. 57G.1), que desempeña un papel en el mantenimiento de la estructura de la hélice- $\alpha$  y evita la transmisión de la enfermedad. La porción central del péptido contiene un segmento corto de la hélice- $\alpha$  (hélice- $\alpha$  A) flanqueada por dos hebras  $\beta$  cortas. El extremo N-terminal no está estructurado y se extiende hasta el espacio intracelular. El residuo de arginina y lisina con carga positiva en el extremo N-terminal le permiten interactuar con fracciones de carga negativa sobre la superficie celular o con residuos de ácido siálico en las dos asparaginas (oligosacáridos asociados). Esto permite una importante movilidad y, posiblemente, también cierto grado de plasticidad configuracional. El extremo N-terminal porta cinco repeticiones de octapéptidos. Las histidinas localizadas dentro de los octapéptidos se unen a los iones de cobre (Brown et al, 1997).

La función exacta de la Pr<sup>Pc</sup> aún no se conoce. Esta proteína no es esencial porque los ratones manipulados genéticamente en *PRNP* no muestran el fenotipo de la enfermedad de forma significativa. Mediante métodos experimentales más precisos, se han encontrado en estos ratones alteraciones menores de la fisiología sináptica y del ritmo circadiano (Tobler et al, 1996).

El conformador patológico de Pr<sup>Pc</sup> es Pr<sup>PSc</sup>, que debido a un aumento en el contenido de la lámina  $\beta$  presenta una mayor resistencia a la proteólisis y tiene la capacidad de agregación y polimerización (v. Fig. 57G.1). Aunque la insolubilidad de Pr<sup>PSc</sup> ha impedido hasta ahora la realización de estudios configuracionales cristalográficos, los estudios estructurales menos exactos, tales como el difracción circular y la espectroscopia de infrarrojos con transformación de Fourier, indican que el contenido de la lámina  $\beta$  puede llegar a ser del 45% (comparado con el 3% en Pr<sup>Pc</sup>) y el de la hélice- $\alpha$  del 30% (siendo del 40% el de Pr<sup>P0</sup>) (Aucouturier et al, 1999). El mecanismo que convierte Pr<sup>Pc</sup> en Pr<sup>PSc</sup> es otra cuestión intrigante de las prionopatías. Esta conversión puede ocurrir espontáneamente en la ECJf, ser inducida por la introducción de la Pr<sup>PSc</sup> exógena en las formas transmisibles de la enfermedad o ser inducida por las mutaciones en *PRNP* (Gabizon et al, 1996). La conversión espontánea de Pr<sup>Pc</sup> en Pr<sup>PSc</sup> se ha demostrado en ovejas y, probablemente, representa el principal mecanismo patogénico de la encefalopatía espongiforme ovina y de la ECJf. También se ha demostrado una tasa elevada de conversión espontánea en ratones transgénicos que sobreexpresaban la Pr<sup>P0</sup> humana manipulados genéticamente para Pr<sup>P</sup>. Se ha hipotetizado que la molécula de Pr<sup>P</sup> existe en dos formas, Pr<sup>Pc</sup> y Pr<sup>PSc</sup>, y que la molécula es capaz de pasar de una forma a otra mediante desdoblamiento y nuevo doblamiento. La Pr<sup>P0</sup> de las neuronas tiene una semivida de

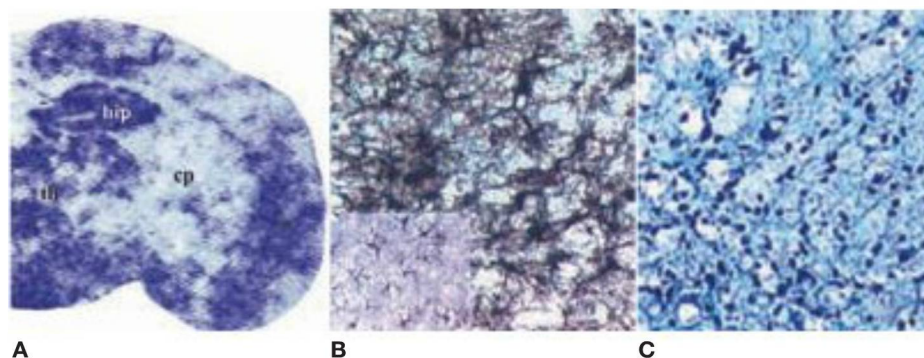
aproximadamente 3 horas. Aún no se conocen con exactitud los mecanismos que mantienen a las moléculas de Pr<sup>P</sup> en el estado de Pr<sup>Pc</sup>. Se ha afirmado que existe una proteína X que desempeña una función en la unión a Pr<sup>P0</sup> y produce un aumento del umbral de energía necesaria para que se produzca el cambio configuracional a Pr<sup>PSc</sup>. También se ha demostrado que la unión del cobre al extremo N-terminal cambia de forma significativa la estructura secundaria de Pr<sup>Pc</sup>, lo que produce un aumento en el contenido de su lámina  $\beta$  y resistencia a la proteinasa K (PK) (Qin et al, 2000). Además, un desequilibrio del cobre se ha implicado en las primeras fases de la enfermedad y se ha observado que la quelación del cobre con penicilamina prolonga el período de incubación de la infección priónica en modelos de ratón (Sigurdsson et al, 2003).

Otra característica básica de Pr<sup>PSc</sup> es su capacidad de unirse a Pr<sup>P0</sup> y convertirla en Pr<sup>PSc</sup>, iniciando un ciclo de autopropagación (Prusiner, 2004). Se ha demostrado en modelos celulares que Pr<sup>P</sup> es transportada a la membrana en forma Pr<sup>Pc</sup> y que la conversión de Pr<sup>P0</sup> en Pr<sup>PSc</sup> se produce en la superficie celular. Durante la progresión de la enfermedad, la cantidad de Pr<sup>Pc</sup> producida permanece estable, mientras que la cantidad de Pr<sup>PSc</sup> aumenta. La homocigosidad de la Pr<sup>P0</sup> facilita la replicación priónica. Esto se ha observado en humanos con respecto al polimorfismo del codón 129, así como en ovejas con relación al polimorfismo VRQ/VRQ. Los datos procedentes de experimentos con animales transgénicos que expresan diferentes segmentos de Pr<sup>Pc</sup> indican que los residuos 90-150 son necesarios para que se produzca la interacción con Pr<sup>PSc</sup> que da lugar a la conversión de Pr<sup>Pc</sup> en Pr<sup>PSc</sup>.

Los mecanismos de la toxicidad relacionada con el prión requieren tanto la conversión de Pr<sup>Pc</sup> en Pr<sup>PSc</sup> como la subsiguiente acumulación de Pr<sup>PSc</sup> rica en contenido de la lámina  $\beta$  y resistente a la proteinasa y la acumulación subsiguiente de Pr<sup>PSc</sup> (Kretschmar et al, 1997). Los animales infectados por cepas priónicas demuestran que la acumulación de Pr<sup>PSc</sup> precede a la degeneración sináptica y dendrítica, que se sigue de gliosis y pérdida neuronal (Fig. 57G.2). Dos compartimentos celulares (las membranas celulares y el sistema endosómico/lisosómico) presentan las concentraciones más elevadas de Pr<sup>PSc</sup> y la disfunción de estos dos compartimentos parece ser dos fenómenos distintos responsables de la alteración de la homeostasis neuronal y su posterior degeneración. La hipótesis más aceptada plantea que la acumulación inicial de Pr<sup>PSc</sup> en la membrana da lugar a una alteración inicial de las propiedades de membrana necesarias para que se produzca la transmisión sináptica, la transducción de la señal y la generación del segundo mensajero, el mantenimiento del equilibrio iónico e hídrico y la respuesta de las neuronas a los factores tróficos necesarios para la viabilidad neuronal. La aparición de los denominados cambios espongiformes (v. más adelante) es el resultado de la hinchazón de las prolongaciones dendríticas, principalmente de las que se encuentran situadas cerca de las uniones sinápticas. La acumulación de Pr<sup>PSc</sup> en el sistema endosómico/lisosómico tiene lugar después de su acumulación en la superficie celular y origina la disfunción del sistema de desecho de la célula. Aunque la Pr<sup>Pc</sup> está presente en muchas líneas celulares, los síntomas de la enfermedad tienen su origen principalmente en la degeneración neuronal. Esto probablemente se debe a la expresión significativamente más elevada de Pr<sup>Pc</sup> en las neuronas en comparación con la glía y las células endoteliales y a la mayor sensibilidad de las neuronas a las alteraciones de la membrana.

Otro de los aspectos importantes de la patogenia de estas enfermedades es la amiloidosis, característica de algunas pero no de todas las prionopatías (v. Figs. 57G.1D, 57G.3 y 57G.4B). La Pr<sup>PSc</sup> purificada





**FIGURA 57G.2** Alteraciones neuroanatomopatológicas cerebrales asociadas con las prionopatías. A, Distribución de la PrP<sup>Sc</sup> en el cerebro de un ratón CD-1 al que se le inoculó intraperitonealmente una cepa de la encefalopatía espongiiforme ovina adaptada al ratón, y desarrolló síntomas de la enfermedad 150 días después de la inoculación. La imagen muestra la huella de un corte histológico sobre una membrana de nitrocelulosa tratada con proteinasa K e inmunotefida con anticuerpos anti-PrP. La concentración más elevada de PrP<sup>Sc</sup> se observa en el hipocampo (hip), seguido de la corteza (\*) y el tálamo (th). B, Astroglisis marcada asociada con una infección priónica del SNC. El recuadro interior muestra un cerebro control. El corte fue inmunotefido contra la proteína ácida fibrogllal (PAFG). C, Secciones teñidas con violeta de cresilo que demuestran estado esponjiforme y pérdida neuronal avanzados.

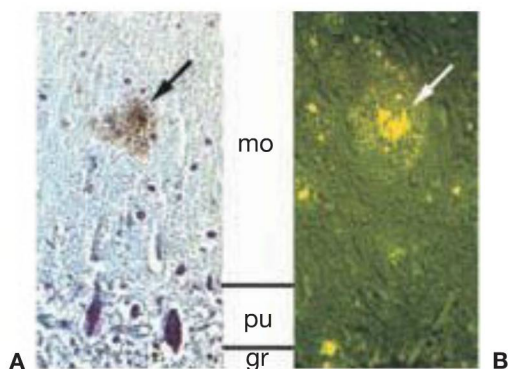
procedente de cerebros infectados utilizando la proteinasa K, que corta el extremo N-terminal dejando el fragmento de aminoácidos denominado PrP 27-30 y tratada con detergentes, fácilmente polimeriza in vitro a amiloide. No están claros los mecanismos de producción in vivo de la amiloidosis relacionada con el prión ni su aparición sólo en ciertas variantes clínicas. Los depósitos de amiloide en la ECJe sólo se observan en un 10% de los casos, mientras que la amiloidosis franca es una característica patognomónica de la ECJv. Se ha hipotetizado que esta característica está determinada, al menos parcialmente, por la respuesta del huésped, ya que ni la encefalopatía espongiiforme ovina ni la EEB están asociadas con amiloidosis, mientras que ésta se en-

cuentra de forma importante en los ratones transgénicos infectados por el agente de la encefalopatía espongiiforme ovina o la EEB que expresan bien PrP<sup>c</sup> humana sola o bien una combinación híbrida de PrP<sup>c</sup> humana y murina después de una infección por EEO o EEB. Los depósitos de amiloide en el GSS están formados por péptidos acortados de 8-11 kDa que contienen la porción central de la proteína.

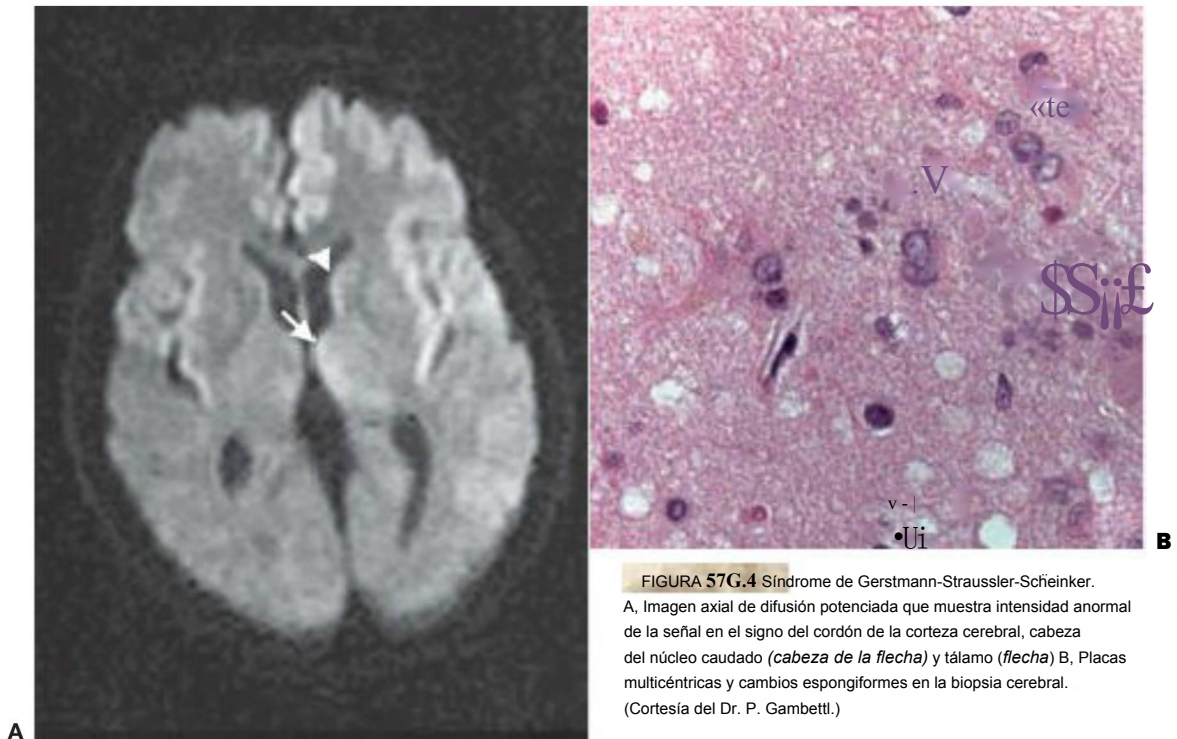
### Capacidad de infección, barrera entre especies y sistema inmunitario

A pesar de la preocupación de la opinión pública, la capacidad de infección de las prionopatías es relativamente baja, incluso dentro de una misma especie animal. La transmisión entre especies aún es más difícil debido a la existencia de barreras entre las diferentes especies animales, lo que en parte se explica por las diferencias en la secuencia de aminoácidos de PrP<sup>0</sup>. La secuencia génica se conserva bien entre los mamíferos y sólo 28 aminoácidos difieren entre el ser humano y el ratón, y dos entre los humanos y el chimpancé. La PrP<sup>Sc</sup> exógena tiene que ser lo suficientemente similar a la PrP<sup>0</sup> para poder unirse y utilizarla como plantilla para su posterior replicación. Además, existen numerosos datos de diferente naturaleza que indican que la propagación de PrP<sup>Sc</sup> también conlleva interacciones con proteínas asociadas al prión, tales como la proteína X, que difieren de una especie a otra. El ratón es susceptible a las cepas de PrP<sup>Sc</sup> del hámster y de la oveja, pero no a las humanas. La ECJ puede transmitirse sólo a los ratones transgénicos que expresan la PrP<sup>0</sup> humana. Se ha demostrado la transmisión de todas las formas humanas de prionopatías, incluido el GSS y el IFF (Tateishi et al, 1995) a estos ratones transgénicos.

Aunque la existencia de la encefalopatía espongiiforme ovina se ha documentado en Reino Unido desde principios del siglo xvin, nunca se ha notificado la transmisión de la enfermedad a un ser humano. Sin embargo, la barrera que separa a la oveja de la vaca es más débil, por lo que se producen brotes epidémicos de EEB (popularmente conocida como «enfermedad de las vacas locas») cuando las vacas son alimentadas con piensos enriquecidos con huesos machacados de ovejas infectadas por la encefalopatía espongiiforme ovina.



**FIGURA 57G.3** Amiloidosis asociada con el GSS. Los dos cortes a través del cerebelo muestran depósitos de amiloide en la capa molecular (mo). A, Inmunotinción con anticuerpos anti-PrP que muestra una placa (flecha negra). B, Tinción con tioflavina-S, que se une de forma selectiva a la lámina plegada p de PrP<sup>Sc</sup> y puede detectarse mediante microscopia de fluorescencia (flecha blanca). gr: capa granular; mo: capa molecular; pu: capa de células de Purkinje.



**FIGURA 57G.4** Síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker.

A, Imagen axial de difusión potenciada que muestra intensidad anormal de la señal en el signo del cordón de la corteza cerebral, cabeza del núcleo caudado (cabeza de la flecha) y tálamo (flecha) B, Placas multicéntricas y cambios espongiiformes en la biopsia cerebral. (Cortesía del Dr. P. Gambetti.)

www.medilibros.com

La posibilidad de transmisión de esta enfermedad a las vacas ha sido confirmada por las transfusiones de sangre de oveja al ganado vacuno. La relación espacial y temporal entre el brote epidémico de la EEB y la ECJv, así como las similitudes bioquímicas y neuroanatomopatológicas entre estas cepas cuando son transmitidas a ratones transgénicos que expresan la PrP<sup>c</sup> bovina en ausencia de la PrP del ratón, indican que también se ha roto la barrera interespecifica entre los seres humanos y otros mamíferos.

Hay un aumento de la incidencia de la enfermedad degenerativa crónica (EDC) de las muías, los ciervos y los alces en los estados del Medio Oeste y de las Montañas Rocosas en Estados Unidos (Williams, 2005). La aparición de ECJ en tres jóvenes cazadores de ciervos y alces en esta región planteó la posibilidad de que la EDC pudiera transmitirse a los seres humanos (Belay et al, 2004). Sin embargo, la autopsia de estos 3 sujetos no mostró la amiloidosis extensa característica de la ECJv y de la EDC (Luberski et al, 2001). No obstante, al igual que la EEB, la EDC puede transmitirse a ratones transgénicos que expresan la PrP<sup>c</sup> humana (Raymond et al, 2000). Por tanto, aún debe considerarse la posibilidad de esta transmisión.

La fisiopatología de las prionopatías depende también de las distintas cepas priónicas. Cada cepa se caracteriza por un tiempo de incubación distinto, diferentes patrones de las lesiones del SNC y resistencia a la digestión proteolítica. La PrP<sup>Sc</sup> de cada cepa tiene una proporción distinta de PrP<sup>c</sup> monoglucosilada, diglucosilada y no glucosilada y una longitud diferente de los residuos de PrP<sup>c</sup> después de la digestión de la proteinasa K. Si bien una determinada cepa puede presentar un comportamiento diferente cuando se transmite por primera vez al ratón comparado con el que tiene en la especie animal

original, una vez que el patrón se ha establecido, la cepa puede pasar de forma estable a las siguientes generaciones del ratón con el mismo genotipo (Barón, 2002). Se han aislado y transmitido al ratón al menos 14 cepas diferentes de la encefalopatía espongiiforme ovina y dos cepas humanas PrP-19 y PrP-21 (Parchi et al, 1996) (péptidos no glucosilados de 19 y 21 kDa hendidos bien en el residuo 97 o bien en el residuo 82 de la PrP<sup>c</sup>, respectivamente). Sin embargo, el posible número de cepas humanas es más elevado (Aucouturier et al, 1999; Parchi et al, 1996). Dado que todas las cepas que se originan a partir de una misma especie animal tienen idéntica secuencia de aminoácidos, siguiendo la teoría de Prusiner, se ha hipotetizado que la PrP<sup>Sc</sup> es capaz de adoptar múltiples configuraciones patológicas, lo que da lugar a la existencia de múltiples cepas (Ironsides et al, 2005).

Recientemente se han producido avances considerables en el conocimiento del papel que desempeña el sistema inmunitario en la patogenia de las prionopatías. Esto es especialmente importante en el caso de la EEB, la ECJv y la ECJi. Las moléculas de la PrP<sup>Sc</sup> introducidas en el torrente sanguíneo o en el tracto gastrointestinal finalmente son sometidas a endocitosis por las células dendríticas. La resistencia de la PrP<sup>Sc</sup> a la proteinasa hace que las células dendríticas no puedan digerirla. Además, la PrP<sup>Sc</sup> es capaz de replicarse en el interior de estas células. Los órganos linfáticos, tales como el bazo, las amígdalas, los ganglios linfáticos y el tejido linfático de la mucosa del tracto gastrointestinal contienen concentraciones elevadas de PrP<sup>Sc</sup> mucho antes de que ésta empiece a replicarse en el cerebro (Heggebo et al, 2002). Las células dendríticas de los animales infectados pueden extender la enfermedad (Aucouturier et al, 2001). Se ha demostrado que la esplenectomía en los animales infectados produce

una prolongación del período de incubación, probablemente porque disminuye la carga de PrP<sup>Sc</sup>. La presencia de niveles elevados de PrP<sup>Sc</sup> en el tejido linfático, tal como las amígdalas y las glándulas de Peyer, es característica de la ECJv, ECJi, EEB y EDC, pero no de otras formas de la enfermedad, tales como la ECJe.

Aún no se sabe de qué forma los priones alcanzan el SNC. En varias prionopatías, el agente primero se acumula en el tejido linfático. Después de la exposición oral, el prión primero se acumula en las células dendríticas foliculares en el tejido linfático asociado al intestino, como placas de Peyer y ganglios linfáticos mesentéricos antes de la neuroinvasión (Mabbott y MacPherson, 2006). Se ha demostrado que la activación de la inmunidad mucosa al prión previene o prolonga el tiempo de incubación de la infección por priones después de la exposición oral, resaltando la importancia del tejido linfático en la infección (Goni et al, 2005; Trevitt y Collinge, 2006). Una hipótesis alternativa, aunque no mutuamente excluyente, es que la invasión priónica del SNC se produzca a través del sistema nervioso periférico (SNP). Esta hipótesis se ha propuesto teniendo en cuenta las observaciones prospectivas realizadas en animales infectados intraperitonealmente, en los que la PrP<sup>Sc</sup> penetra a través del nervio vago (Beekes et al, 1998) y, a continuación, a través de la médula espinal y el tronco encefálico hasta llegar finalmente al encéfalo. La mayor acumulación de cambios espongiformes en el ganado vacuno afectado por la EEB y las ovejas afectadas por la encefalopatía espongiforme ovina se produce en el tronco encefálico, incluido el núcleo cuneiforme y el núcleo dorsal del nervio vago. Cuando los priones se inoculan por vía intraperitoneal, la simpatectomía puede retrasar el curso de la enfermedad, mientras que la hiperinervación simpática de los órganos linforreticulares acelera el curso (Glatzel et al, 2001).

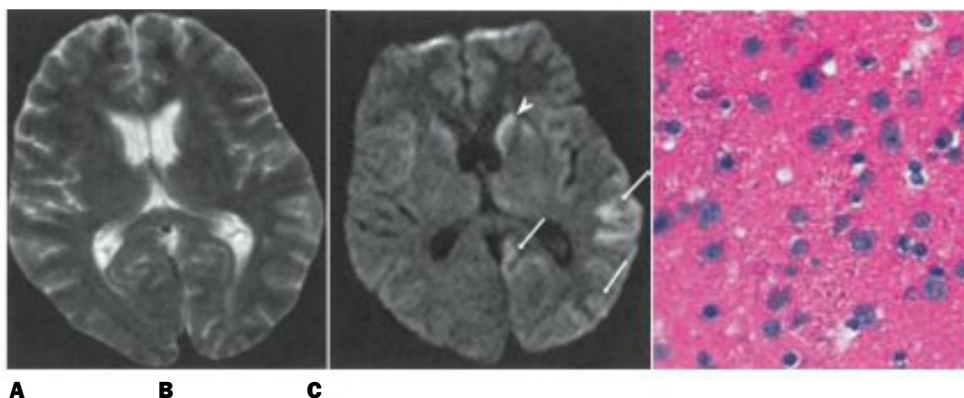
## Neuroanatomopatología

El estudio macroscópico del encéfalo afectado por una prionopatía con frecuencia es normal, aunque los pacientes que sobreviven varios años pueden tener grados variables de atrofia cerebral. El término *encefalopatía espongiforme contagiosa* (EEC) se acuñó para subrayar el cuadro microscópico característico de las prionopatías: cambios vacuolares en el neuropilo de la sustancia gris y, a veces, en las

neuronas. Las vacuolas son redondas u ovales, de 5-25 pm de diámetro, y representan secciones transversales de prolongaciones axónicas y dendríticas hinchadas. Ocasionalmente, las vacuolas del neuropilo pueden tener un diámetro de hasta 100 pm y estar rodeadas de una malla de astrocitos reactivos. Otras características del cuadro microscópico de las prionopatías son la pérdida neuronal y la astrocitosis (v. Figs. 57G.2B y C y 57G.5C). Se observa una pequeña respuesta inflamatoria o activación de la microglia. La degeneración espongiforme, la pérdida neuronal y la astrocitosis son los elementos característicos de todas las prionopatías. En algunas formas de prionopatías, estas alteraciones pueden estar asociadas con depósitos de amiloide (v. Figs. 57G.3A y B y 57G.4B). Las diferencias entre cada una de las formas de prionopatías son la intensidad relativa de las lesiones, su distribución anatómica, la presencia y, en el caso de que haya, tipo de depósito de amiloide y la presencia ocasional de ovillos neurofibrilares (ONF). En la Tabla 57G.3 se presenta un resumen de las variaciones neuroanatomopatológicas en cada una de las formas de prionopatías.

Los cambios espongiformes en la ECJ (esporádica, iatrogénica y familiar) se encuentran principalmente en corteza cerebral, el putamen, el núcleo caudado, el tálamo y la capa molecular de la corteza cerebelosa. El tronco encefálico y la médula espinal se afectan en menor grado. Las siguientes variantes de ECJe se describen con una intensidad más focal de patología: la variante de Heidenhain muestra una afectación de la corteza visual desproporcionada con el resto del cerebro; la variante de Brownell-Oppenheimer se caracteriza por una afectación cerebelosa predominante y la variante de Stern-Garcin muestra una afectación prominente de los núcleos basales y el tálamo. Sólo el 5-10% de los casos de ECJ de las formas esporádica o hereditaria muestran placas amiloides de tipo primitivo o kuru (v. secciones siguientes) en la corteza del cerebro o del cerebelo.

La amiloidosis grave es un signo característico del GSS. Se encuentran tres tipos de placas: placas amiloides multicéntricas (es decir, formadas por un gran depósito central rodeado de placas amiloides satélites más pequeñas) (v. Fig. 57G.4B), placas primitivas y placas tipo kuru. Todas las placas del GSS están formadas por una forma muy truncada del péptido PrP (8-11 kDa) (Ghetti et al, 1996b). Las placas son abundantes en la corteza cerebelosa y también se encuentran en la



**FIGURA 57G.5** Imágenes de resonancia magnética potenciadas en T1 y T2 en un paciente con ECJ esporádica que muestra captación normal de gadolinio (A) y ligero aumento de la señal en la corteza (*flechas*) y ganglios basales (*cabeza de flecha*) en las imágenes potenciadas en difusión (B). El diagnóstico se confirmó mediante biopsia cerebral, que demostró cambios espongiformes, pérdida neuronal y gliosis (C).



TABLA 57G.3

## Comparación de las principales características clínicas y neuroanatomopatológicas de las prionopatías humanas

CARACTERÍSTICAS	ECJe	ECJv	ECJf	ECJi	IFF/IFE	GSS	KURU
Edad promedio al Inicio (años)	67	28	Varía entre las diferentes familias afectadas (23-55)	Cualquier edad	50	40	A cualquier edad
Duración promedio de la enfermedad (meses)	7	14	Varía entre las diferentes familias afectadas (8-96)	12	18	Varía entre las diferentes familias afectadas (60-240)	12
Signos Iniciales más evidentes	Disfunción cognitiva	Alteraciones psiquiátricas, síntomas sensoriales	Disfunción cognitiva	Disfunción cognitiva	Insomnio, inestabilidad del sistema nervioso autónomo	Ataxia, temblor, síntomas extrapiramidales	Ataxia, temblor
Disfunción cerebelosa (%)	40	100	40	40	No	100 en la mutación P102L, infrecuente en otras familias	100
OAP en el EEG	Sí en el 79% de los casos	No	Sí	Sí	No	No	NC
Amiloidosis	Pocas placas en el 10% de los casos	Grave en todos los casos	Se observa en casos esporádicos	Se observa en casos esporádicos	No	Muy grave	75% de los casos
Presencia de PrP <sup>Sc</sup> en el sistema linfo-reticular	No	Sí	No	Sí	No	No	No se ha demostrado, pero es probable

ECJe: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica; ECJf: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar; ECJi: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob latrogénica; ECJv: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob nueva variante; EEG: electroencefalografía; GSS: síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker; IFE: insomnio fatal esporádico; IFF: insomnio familiar fatal; NC: no se conoce; OAP: ondas agudas positivas.

corteza cerebral y en los núcleos basales. La degeneración espongiiforme en muchos familiares de GSS puede ser mínima. En algunos árboles genealógicos de GSS se encuentran otros signos histopatológicos. Los que tienen la mutación más común P102L muestran una degeneración grave de la sustancia blanca junto con pérdida neuronal difusa. En la mutación A117V del GSS existe una pérdida neuronal importante en putamen, globo pálido y tálamo y algo menor en la sustancia negra. Estas lesiones en los núcleos basales se relacionan con los síntomas parkinsonianos observados con frecuencia en probandos que expresan esta mutación. La mutación F198S se asocia a abundante patología neurofibrilar, como ovillos intraneuronales formados por filamentos helicoidales apareados y placas neuríticas (Ghetti et al, 1996a). Los ONF también son un signo asociado a las mutaciones stop P105L, Q217R y Y145. La mutación stop Y145 es única en cuanto a que existen depósitos de PrP<sup>Sc</sup> en la pared del vaso, produciendo una angiopatía amiloide cerebral (AAC) (Ghetti et al, 1996c).

En el IFF se produce pérdida neuronal y atrofia de los núcleos talámicos anteroventral y mediodorsal no asociadas a espongiosis, junto con espongiosis de leve a moderada de la corteza cerebral. Los signos neuropatológicos del insomnio familiar esporádico (IFE) son indistinguibles del IFF.

En el kuru, la pérdida neuronal más alta afecta al cerebelo, seguido del lóbulo temporal medial, los núcleos basales y los núcleos talámicos medial y anterior. Las áreas isocorticales suelen mostrar una degeneración espongiiforme de leve a moderada en el neurópilo.

Se encuentran depósitos de amiloide de placas clásicas de tipo kuru en el 75% de los casos (Collinge et al, 2006). Miden 15-20 µm de diámetro y consisten en depósitos esféricos con espículas irradiadas en la periferia, llamadas a veces placas con bolas de púas. El mayor número de placas normalmente se encuentra en la capa de células granulares del cerebelo.

La máxima intensidad de degeneración espongiiforme y pérdida neuronal en la ECJv se encuentra en los núcleos basales y el tálamo, seguido de la corteza del cerebro y del cerebelo. El signo neuroanatomopatológico más característico de la ECJv son las numerosas placas amiloides formadas por proteínas priónicas resistentes a la proteínasa (Ironsides y Head, 2004). La cantidad de estos depósitos es más elevada que en otras formas de ECJ, comparable sólo con el GSS. Pueden distinguirse dos tipos de placas en la ECJv: las placas primitivas, que pueden teñirse con anticuerpos anti-PrP<sup>Sc</sup> específicos, pero sin las propiedades del amiloide, y las placas amiloides maduras. Estas últimas, además de reaccionar frente a los anticuerpos anti-PrP<sup>Sc</sup>, muestran las propiedades clásicas del amiloide, como una tinción positiva con tioflavina y birrefringencia de color verde manzana con luz polarizada cuando se tiñe con rojo Congo. Estas propiedades físicas reflejan el alto contenido de láminas β. Algunas de las placas se encuentran en el centro de una vacuola y se llaman *placas floridas*. Otro signo característico es la agrupación de placas primitivas y clásicas por la corteza cerebral, normalmente con predilección por los lóbulos occipitales y el cerebelo.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

### Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica

Los pacientes con ECJ suelen tener entre 45 y 75 años, con una media de edad de 67 años (v. Tabla 57G.3). Sin embargo, se han descrito casos en sujetos de 17 y 83 años. Los principales signos clínicos son una demencia progresiva en múltiples dominios, que normalmente se acompaña de mioclonías. Pueden existir otros signos como ataxia cerebelosa, signos extrapiramidales, afectación piramidal y ceguera cortical. El promedio de la duración del curso clínico es de 7 meses, pero varía entre 2 meses y 2 años. En el 15% de los casos se ha descrito un curso subagudo de varios días e incluso una presentación aguda. No obstante, hay un grupo de pacientes (menos del 10%) con enfermedad confirmada anatómicamente que viven más de 2 años desde el inicio de los síntomas.

Se ha observado que la heterogeneidad clínica de la ECJe está relacionada con diferencias en el codón polimórfico 129 y en los tipos de patrón de bandas PrP de PrP<sup>Sc</sup> en la inmunotransferencia después de la digestión con proteinasa K (Cali et al, 2006; Collinge et al, 1996; Parchi et al, 1996, 1999). El patrón de banda tipo 1 se asocia a una banda PrP<sup>Sc</sup> no glucosilada a 20-21 kDa y, en casos de tipo 2, la banda de PrP<sup>Sc</sup> no glucosilada está a 18-19 kDa. Esto da lugar a seis subclases de ECJe basadas en el patrón de banda de PrP<sup>Sc</sup> de tipo 1 o tipo 2, y el genotipo MM, MV o VV en el codón 129. El subtipo más común es MM1 o MV 1, que explica alrededor del 70% de los casos. Se corresponde con una «ECJ clásica» o mioclónica, con una demencia rápidamente progresiva y un EEG característico con ondas agudas paroxísticas (OAP). La variante de Heidenhain se incluye en este grupo, donde las alteraciones visuales predominan en la fase precoz. La enfermedad tiende a durar menos en pacientes con ECJe MM1 y MV 1, unos 3-4 meses de promedio.

El siguiente subtipo más común es la ECJe VV2, o la variante cerebelosa o atáxica, que explica un 16% de los casos. El signo clínico de presentación en todos estos pacientes es la ataxia, seguido de deterioro cognitivo y signos oculomotores. Al progresar la enfermedad, la mayoría de pacientes desarrolla demencia global, mioclonías y signos de la vía piramidal. El EEG suele mostrar un enlentecimiento inespecífico, con complejos de OAP sólo en 10% de los pacientes con este subtipo. La enfermedad dura algo más, unos 6 meses de promedio, con un intervalo de 3-18 meses. El subtipo MV2 de ECJe es menos común y explica un 9% de los casos. Estos pacientes son similares a los sujetos VV2, salvo que la presentación clínica es más lenta, con una supervivencia de 17 meses de promedio.

El diagnóstico diferencial puede ser difícil debido a las variaciones en la presentación clínica; sin embargo, conforme la enfermedad va progresando, el diagnóstico normalmente se hace obvio. Una buena anamnesis obtenida a partir de los familiares y la determinación de la rapidez de la evolución son dos elementos muy importantes en el proceso diagnóstico. No existe ningún biomarcador no invasivo que sirva para diagnosticar de forma concluyente la ECJ. Se observan alteraciones en varias pruebas clínicas (v. más adelante), pero ninguna de estas pruebas tiene sensibilidad y especificidad suficientes como para ser útiles por sí mismas. El diagnóstico se hace mediante el cuadro clínico, el curso de la enfermedad, los resultados de las pruebas clínicas complementarias y descartando otras causas de demencia. La confirmación diagnóstica se hace mediante biopsia cerebral.

La velocidad de la progresión de las alteraciones amnésicas en la ECJ generalmente permite diferenciarla de la EA. El espectro de las demencias frontotemporales (DFT), que incluye la degeneración cor-

ticobasal y la demencia sin características histopatológicas distintivas, que se presenta especialmente en forma lobular asociada con predominancia occipital, y la demencia con cuerpos de Lewy, pueden ser problemáticas en sus fases iniciales. En concreto, puede ser difícil diferenciar al inicio el subtipo VV1 de ECJe (relativamente infrecuente, explica un 1% de los casos) de la DFT. En estos casos, la presentación se caracteriza por una DFT que evoluciona en varios meses. En una fase más avanzada, los únicos signos son mioclonías y signos de la vía piramidal. El EEG muestra un retraso inespecífico; sin embargo, la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo (LCR) (v. sección sobre la variante de la ECJ) es positiva en estos pacientes con ECJe. Las pruebas tiroideas, los anticuerpos antitiroideos, las pruebas serológicas para la sífilis y la determinación de los niveles de cianocobalamina/ácido metilglutámico son útiles para descartar las causas tratables de demencia, aunque estas patologías pueden diferenciarse fácilmente de la ECJe. Ocasionalmente, la encefalopatía que responde a los corticosteroides y se asocia a la tiroiditis autoinmunitaria, conocida también como encefalitis de Hashimoto, puede manifestarse igual que la ECJe (Castillo et al, 2006). En estos pacientes, las pruebas de función tiroidea pueden ser normales, pero todos tienen anticuerpos antitiroperoxidasa. En el diagnóstico diferencial de las enfermedades neurológicas de evolución rápida, los síndromes paraneoplásicos, especialmente los que producen encefalitis límbica, síndromes cerebelosos o mioclonía deben excluirse con las pruebas adecuadas. La punción lumbar combinada con la resonancia magnética (RM) con gadolinio ayuda a descartar un linfoma cerebral, una meningitis neoplásica o infecciosa y una encefalitis, especialmente la causada por el virus del herpes simple.

### Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica

Desde el 2000, los casos de ECJi han disminuido, alcanzando un número total de 405 en el 2006 (Brown et al, 2006). Los brotes mayores de ECJi se han relacionado con pacientes tratados con hormona de crecimiento humana derivada de cadáver (casos totales, 194) y también con pacientes tratados con injertos de duramadre de cadáver (casos totales, 196). Otras fuentes de ECJi incluyen instrumentos quirúrgicos, electrodos de EEG, trasplantes corneales y terapia hormonal con gonadotrofinas contaminados. De forma significativa, recientemente se han documentado 4 casos de ECJv asociados a transfusión de sangre, lo que indica que la ECJv puede transmitirse por vía intravenosa (equipo editorial, 2007). Estos casos han tenido períodos de incubación de 6-8 años. En uno de estos pacientes, la donación asociada a la enfermedad se hizo 3 años antes de que el paciente mostrara síntomas, lo que plantea la posibilidad de que puedan producirse otros casos iatrogénicos de ECJv en el futuro por individuos infectados subclínicamente.

### Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar

Las mutaciones del gen *PRNP* asociadas con la ECJf se heredan de forma autosómica dominante, aunque tienen una penetrancia variable. El grado de penetrancia depende de la mutación y aumenta con la edad. Las mutaciones más frecuentes de E200K tienen una penetrancia del 1% a la edad de 40 años, que va aumentando hasta alcanzar el 100% en torno a la de 80 años. El inicio de la ECJf es generalmente anterior que el de la ECJe y el curso es más largo. Estos dos factores también dependen en gran medida de la mutación implicada. Los familiares con inserciones de octapéptidos se manifiestan a los 23-25 años de edad y tienen un curso prolongado que oscila entre

los 4-13 años. Además, la presentación clínica de la ECJf se altera por el polimorfismo en el codón 129. Por ejemplo, E200K 129V da lugar a un patrón de banda PrP<sup>Sc</sup> en la inmunotransferencia, clínicamente similar a ECJe MM 1, mientras que E200K 129V da lugar a PrP<sup>Sc</sup> tipo 2, clínicamente similar a ECJe VV2 con ataxia al inicio.

En el caso de un paciente con antecedentes familiares conocidos o una mutación identificada, el diagnóstico no es difícil, salvo que exista otro proceso inflamatorio o neoplásico. El diagnóstico diferencial en un paciente con antecedentes familiares de posible ECJ, pero sin una mutación conocida, debe incluir las formas familiares de EA (especialmente la relacionada con mutaciones de la presenilina) o DFT.

## Variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

La variante de la ECJ está causada por la transmisión de la EEB a la población humana. La edad media de muerte de los pacientes con ECJv es de 29 años, con un intervalo de 14 a 74 años (Ironside y Head, 2004). Los síntomas clínicos iniciales son psiquiátricos, que con frecuencia incluyen ansiedad, depresión y retraimiento. Una minoría de casos presenta una psicosis manifiesta. Al cabo de unos

6 meses, se desarrollan síntomas neurológicos claros, como deterioro cognitivo, ataxia, corea, distonía y mioclonías. La muerte se produce en una media de 14 meses desde el inicio de los síntomas. El EEG no muestra complejos de OAP, característicos de la ECJe. El análisis de proteína 14-3-3 en el LCR es positivo en un 50% de los pacientes con ECJv. La RM es muy útil en el diagnóstico, mostrando el «signo del pulvinar» en un 90% de los casos (v. apartado «Pruebas de neuroimagen»). Además, es útil hacer una biopsia de la amígdala o el tejido linfoide para el diagnóstico de la ECJv; sin embargo, puede ser necesaria una biopsia cerebral para establecer el diagnóstico definitivo. Todos los casos clínicamente sintomáticos de ECJv hasta ahora tenían el genotipo MM en el codón 129. Sin embargo, 2 pacientes clínicamente asintomáticos con el genotipo MV estaban infectados (uno por transfusión de sangre, otro dio positivo a partir de una muestra de apéndice y amígdala obtenida casualmente en una encuesta de la población). El hallazgo de estos portadores plantea la posibilidad de la propagación secundaria de la infección por transfusiones de sangre, procedimientos quirúrgicos o donaciones de tejidos.

## Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker

Las prionopatías hereditarias presentan un amplio espectro de manifestaciones clínicas relacionadas con los diferentes subtipos de mutaciones. Los síntomas generalmente aparecen en la tercera o cuarta décadas de la vida. El curso clínico es el más lento de todas las prionopatías humanas y puede durar varios años (intervalo, 3-8 años; promedio, 5 años). La mutación más frecuente es P102L. Esta mutación fue el factor causal en el caso original descrito por Gerstmann en 1929. En el cuadro clínico predominan la ataxia cerebelosa y la disartria, seguidas por la demencia en las fases avanzadas de la enfermedad. Al contrario de lo que ocurre en la ataxia causada por la mutación P102L, los portadores de la mutación A117V se presentan con demencia asociada disartria, rigidez, temblor e hiperreflexia. También pueden observarse manifestaciones parkinsonianas, como *fades* inexpressiva, rigidez y temblor. Los probandos con la mutación F198S presentan inicialmente pérdida de la memoria a corto plazo y torpeza en los movimientos y progresan a demencia global y a ataxia asociadas con parkinsonismo. Otras características clínicas del GSS son parálisis ocular, sordera, ceguera cortical, respuesta plantar extensora y abolición de los reflejos tendinosos profundos en las extremidades inferiores. A diferencia de

en la ECJ, la mioclonía es relativamente infrecuente. La enfermedad, especialmente en sus primeras fases, puede confundirse con las ataxias espinocerebelosas, la atrofia olivopontocerebelosa, la enfermedad de Parkinson de inicio precoz y la distonía. Dado que algunas de estas enfermedades también pueden ser hereditarias, el diagnóstico definitivo del GSS exige determinar la mutación del gen *PRNP*.

## Insomnio familiar fatal e insomnio familiar esporádico

El IFF fue descrito por primera vez por Medori et al en 1992. La edad de inicio se sitúa entre los 20 y los 72 años (49 años de promedio), y el curso clínico oscila entre los 6 meses y los 3 años. Se diferencia de otras prionopatías por el insomnio progresivo resistente al tratamiento y por los síntomas de hiperactividad simpática, como hipertensión arterial, taquicardia, hipertermia e hiperhidrosis. Estas manifestaciones clínicas pueden acompañarse de temblor, ataxia, hiperreflexia y mioclonía. Se observan déficits cognitivos leves más que una demencia franca. También pueden presentarse desorientación, confusión o cuadros alucinatorios complejos. Hay alteraciones endocrinas que conducen a la pérdida del ritmo circadiano en la secreción de melatonina, de prolactina, de somatotropina, y también se produce secreción de adrenocorticotropina.

El insomnio asociado con inestabilidad del sistema nervioso autónomo presenta un cuadro único en IFF e IFE. El diagnóstico diferencial incluye la atrofia sistémica múltiple con síndrome de Shy-Drager y las lesiones hipotalámicas.

## Kuru

En el idioma fore, la palabra *kuru* quiere decir temblores de frío o miedo, lo que describe perfectamente el signo más importante de esta enfermedad. Hace tiempo era una causa frecuente de muerte entre las mujeres y los niños de la tribu fore de Nueva Guinea. La enfermedad ha desaparecido, y hoy se estudia desde el punto de vista histórico. Rara vez todavía se describen nuevos casos, lo que probablemente se debe a lo prolongado del periodo de incubación, que puede llegar a ser de hasta 56 años (Collinge et al, 2006). Las manifestaciones clínicas del kuru difieren de las de las otras prionopatías humanas. En el curso clínico predomina la ataxia cerebelosa progresiva. Se han descrito tres fases clínicas de esta enfermedad; 1) una fase inicial, en la que el paciente puede andar con una ataxia mínima o moderada que afecta fundamentalmente al tronco y que está asociada con disartria y temblores; 2) una fase sedentaria, durante la cual el paciente no puede andar debido a la progresión de la ataxia, asociada ahora con movimientos coreoatetósicos y durante la cual se produce un empeoramiento de los temblores y de la inestabilidad del estado de ánimo, y 3) una fase terminal caracterizada por hiperreflexia generalizada y progresión de la disartria y la disfagia. La fuerza muscular y el sensorio suelen quedar preservados. Generalmente, desde la aparición de los primeros síntomas hasta la muerte transcurren 12 meses. La enfermedad afectaba fundamentalmente a las mujeres y a los niños, que eran quienes comían el cerebro de los miembros fallecidos de la tribu que se consumían durante los rituales caníbales.

## PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Por desgracia, aparte de la biopsia cerebral, actualmente no existe ninguna prueba diagnóstica con suficiente especificidad y sensibilidad.

dad para diagnosticar las prionopatías humanas (Collins et al, 2006). El diagnóstico clínico se hace atendiendo al curso clínico, los resultados de las pruebas diagnósticas y descartando otras posibles entidades. La OMS ha propuesto algunos criterios para el diagnóstico de casos «definitivos», «probables» y «posibles» de ECJe (Tabla 57G.4). El estudio histológico de la biopsia cerebral combinado con la inmunotransferencia de homogeneizado de cerebro tratado con la PK son todavía en la actualidad las pruebas diagnósticas de referencia.

## Análisis del líquido cefalorraquídeo, incluida la determinación de las proteínas 14-3-3 y tau

En la mayoría de casos, el examen regular del LCR es normal. En un porcentaje pequeño de pacientes se observan concentraciones elevadas de proteínas y un cociente Ig/proteína alto, a veces con bandas oligoclonales. Sin embargo, la punción lumbar ayuda a descartar otras causas posibles de demencia. Para la evaluación de la ECJ se recomienda medir los niveles de las proteínas 14-3-3 y tau en el LCR (Collins et al, 2006). La proteína 14-3-3 se encuentra por todas partes en el citoplasma de las neuronas del SNC y parece ser que desempeña una función auxiliar en una serie de mecanismos de transducción de la señal intracelular dependientes de la fosforilación. Se han calculado una sensibilidad y especificidad de la prueba para la determinación de la proteína 14-3-3 de hasta el 94 y el 93%, respectivamen-

te, en pacientes con ECJe. Se sabe que esta prueba es menos sensible en el caso de la ECJv, con una especificidad del 77%, y en las formas menos comunes de ECJe MV2 y MM2 (Collins et al, 2006). Los niveles de proteína 14-3-3 también están elevados en la mayoría de las formas familiares de la ECJ, pero no en el IFF, y muy rara vez en el GSS. La proteína 14-3-3 puede estar elevada como consecuencia de un accidente vascular cerebral, una exacerbación de la esclerosis múltiple y encefalitis (Zerr y Poser, 2002). Algunos resultados positivos falsos de esta prueba pueden estar relacionados con la contaminación por sangre del LCR, ya que algunos anticuerpos anti-proteína 14-3-3 pueden tener reacción cruzada con la cadena ligera de inmunoglobulinas. También se han hallado esporádicamente resultados positivos (en menos del 10% de los casos) en las fases finales de las demencias de progresión lenta, como la EA, la DFT y la demencia asociada con el sida. Por tanto, la determinación de la proteína 14-3-3 es útil para el diagnóstico de las demencias de progresión rápida y ha sido recomendada por la OMS y por la American Academy of Neurology (Knopman et al, 2001); sin embargo, es necesario interpretar los resultados en el contexto del cuadro clínico. Asimismo, la determinación de la proteína tau tiene limitaciones en la ECJ. La elevación de esta proteína puede preceder a la de la proteína 14-3-3.

## Electroencefalografía

La electroencefalografía (EEG) es la prueba diagnóstica más antigua que tiene alguna especificidad para la ECJ y es una parte estándar del proceso diagnóstico. Los registros clásicos demuestran un fondo lento, junto con complejos de OAP rítmicos (una vez cada 1-3 segundos). Se detectan OAP en alrededor del 70% de pacientes con ECJe y tienden a lateralizarse en fases tempranas y a generalizarse en las fases media y tardía de la enfermedad, con un valor predictivo positivo del 95%. Las OAP se producen en pacientes con genotipo MM y MV en el codón 129, pero son infrecuentes en pacientes VV. En la ECJi, las OAP tienden a estar más localizadas en el lugar de la inoculación de los priones. En la ECJv, no se encuentran OAP. Un patrón EEG similar puede estar asociado con la toxicidad por litio y otras encefalopatías tóxicas; sin embargo, en estos casos las OAP no suelen presentar ritmicidad. Las OAP rítmicas también se observan en la paranecefalitis esclerosante subaguda y en la encefalopatía que responde a los corticoesteroides y se asocia a tiroiditis autoinmunitaria, pero con intervalos entre los brotes mucho más prolongados.

## Pruebas de neuroimagen

La RM es una parte esencial de la evaluación de una sospecha de ECJ, según la experiencia de los autores. Además de atrofia obvia y del agrandamiento ventricular, se ha descrito un aumento de la señal en densidad protónica y en las imágenes potenciadas en T2 y en FLAIR en la corteza cerebral, tálamo, núcleo caudado y putamen, pero no en el globo pálido (Young et al, 2006) en pacientes con enfermedad moderadamente avanzada. Las alteraciones son con frecuencia asimétricas y su intensidad va aumentando conforme progresa la enfermedad cuando se obtienen imágenes en serie. Se ha demostrado que el aumento en la señal T2 y FLAIR puede estar precedido de un aumento en la intensidad en las imágenes potenciadas en difusión (IPD) con patrón de restricción en el mapa del coeficiente de difusión aparente (CDA) (v. Figs. 57G.4A y 57G.5A y B) (Young et al, 2006). El signo característico del cordón cortical en las IPD (v. Fig. 57G.4A) y la pérdida de la señal en el mapa CDA con una duración de más de 2 semanas permiten distinguir la ECJ del accidente vascular cerebral. Para la

TABLA 57G.4

### Criterios de la OMS para el diagnóstico de la ECJe

#### ECJ DEFINITIVA

1. Diagnosticada por técnicas neuropatológicas habituales y/o
2. Presencia de PrP resistente a proteasas, confirmada por inmunohistoquímica y/o inmunotransferencia y/o
3. Presencia de fibras asociadas a EEO

#### ECJ PROBABLE

1. Demencia progresiva y/o
2. Al menos dos de las cuatro manifestaciones clínicas siguientes:
  - a. Mioclonías
  - b. Alteración visual o cerebelosa
  - c. Signos piramidales/extrapiramidales
  - d. Mutismo acínético
3. Descargas periódicas en el EEG y/o prueba de 14-3-3 en LCR positiva y una duración del cuadro clínico hasta el fallecimiento < 2 años
4. Ausencia de diagnóstico alternativo en pruebas habituales

#### ECJ POSIBLE

1. Demencia progresiva y
2. Al menos dos de las cuatro manifestaciones clínicas siguientes:
  - a. Mioclonías
  - b. Alteración visual o cerebelosa
  - c. Signos piramidales/extrapiramidales
  - d. Mutismo acínético
3. EEG atípico o no disponible
4. Duración > 2 años

ECJ: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; ECJe: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica; EEG: electroencefalograma; LCR: líquido cefalorraquídeo; OMS: Organización Mundial de la Salud; PrP: proteína priónica.



ECJe, DWI y FLAIR han demostrado una sensibilidad del 91%, una especificidad del 95% y una precisión del 94% (Young et al, 2006). El aumento bilateral de la señal en el tálamo, especialmente en su parte posterior (complejo pulvinar), se encuentra con más frecuencia en la ECJv (Collie et al, 2001). Este signo (denominado signo pulvinar) se ha encontrado en un 60% de los pacientes con ECJv. El término *signo del palo de hockey* se refiere a un corte axial a través de la cabeza del núcleo caudado y del putamen, en el cual se observa una distribución de la señal que recuerda un palo de hockey (el putamen) y una pelota (la cabeza del núcleo caudado). Las lesiones asociadas con la ECJ no presentan captación cuando se administra gadolinio por vía intravenosa. A diferencia de la sustancia gris, la sustancia blanca suele mostrar una señal normal, que ayuda a diferenciar la ECJ de otras enfermedades.

## Biopsia cerebral, de las amígdalas y de la mucosa olfativa

Cuando la observación del cuadro clínico y los resultados combinados de las pruebas diagnósticas no permiten realizar un diagnóstico concluyente, es necesario proceder a una biopsia cerebral (v. Figura 57G.5). El lugar de la biopsia se puede elegir en función de la zona donde aparezca un mayor número de alteraciones en el EEG o en la RM. El hallazgo de cambios espongiiformes es indicativo de prionopatía. Si se encuentran placas de amiloide, debe confirmarse que están formadas por PrP mediante inmunotinción. La ausencia de placas de amiloide disminuye la posibilidad de que se trate de la ECJv, pero no sirve para descartar este diagnóstico. Los depósitos de amiloide se encuentran sólo en aproximadamente el 10% de los pacientes con ECJe. En todos los casos es aconsejable confirmar el diagnóstico mediante la prueba de inmunotransferencia utilizando tejido recién extraído para demostrar la presencia de proteína priónica resistente a PK. La sensibilidad de la biopsia cerebral, comparada con el diagnóstico posterior a la muerte, y la morbilidad perioperatoria de esta técnica diagnóstica varían mucho de un centro médico a otro. En una serie de los National Institutes of Health de Estados Unidos, 52 de 55 (95%) casos confirmados fueron diagnosticados mediante autopsia de ECJ con biopsia cerebral. La inmunotinción positiva para PrP<sup>Sc</sup> en el citoplasma y las dendritas de las neuronas de los receptores olfativos en las muestras de cadáver de la mucosa olfativa en la ECJe (Zanusso et al, 2003), debe investigarse en un mayor número de pacientes. Si existe sospecha de ECJv, se puede realizar una biopsia de las amígdalas, ganglios linfáticos o mucosa del recto, en vez de biopsia cerebral. La sensibilidad de este tipo de biopsia se aproxima al 100% en los pacientes con ECJv.

## PREVENCIÓN

La prevención de las prionopatías comenzó hace más de 1.000 años con los esfuerzos de los bereberes por mantener sanos los rebaños de ovejas. En la década de 1950, la tribu fore de Nueva Guinea abandonó las prácticas de canibalismo, por lo que desapareció el kuru. El conocimiento de las vías de transmisión de la ECJi ha disminuido su incidencia. A este decremento de la incidencia de la ECJi han contribuido la introducción de la somatotropina recombinante, que actualmente se utiliza en vez de homogeneizado hipofisario derivado de cadáveres, el uso de electrodos de EEG e instrumental quirúrgico desechables para las intervenciones de neurocirugía en pacientes en quienes se sospecha ECJ (Jeffries, 2006) y la utilización de sólo du-

ramadre sintética o liofilizada sometida a un proceso especial de descontaminación. La epidemia de EEB y ECJv que tuvo lugar recientemente en Reino Unido obligó a sacrificar 4,5 millones de cabezas de ganado que no presentaban síntomas. Actualmente, en Reino Unido no se permite la entrada en la cadena alimentaria de ninguna vaca con una edad superior a los 30 meses y en otros países europeos se someten a la prueba de la detección de PrP<sup>Sc</sup> resistente a PK antes de ser sacrificadas. En 1996 se prohibió en Reino Unido el uso de residuos de carne y huesos de mamíferos para alimentación del ganado y como fertilizantes. Para prevenir la transmisión de la EEB a los seres humanos, el gobierno británico prohibió en 1989 el consumo de vísceras bovinas y en 1992, el consumo de la cabeza de estos animales. En 1996 se prohibió la producción de carne recogida mediante medios mecánicos procedente de la columna vertebral (homogeneizado de hueso con restos de carne). En Estados Unidos, la Food and Drug Administration ha limitado la importación de materias primas de origen bovino para su uso en medicamentos, complementos nutricionales y cosméticos a los países donde no se han detectado casos de EEB. Dado que la sangre puede ser una fuente de transmisión de las prionopatías, actualmente en Reino Unido todas las personas que vivieron en el país durante más de 6 meses entre 1980 y 1996 son rechazadas como donantes de sangre. En Reino Unido es obligatoria por ley la leucodepleción de la sangre. Actualmente, en este país se está considerando la introducción de restricciones en la donación de duramadre, córnea, células madre hematopoyéticas, médula ósea, hígado y riñones.

La documentación de la vECJ por transfusión de sangre pone de manifiesto la necesidad de desarrollar métodos para las pruebas de detección sistemática de sangre en busca de la presencia potencial de PrP<sup>Sc</sup>. Mediante el uso de sangre con priones de animales infectados como modelo, informes recientes sugieren que los métodos de amplificación cíclica de plegado erróneo de proteínas son lo bastante sensibles como para detectar los niveles muy bajos encontrados en la infección presintomática y en el futuro podrán usarse para las pruebas de detección sistemática de sangre humana (Saa et al, 2006).

Aunque la capacidad de las prionopatías de producir infecciones es baja, las medidas asépticas normales son ineficaces frente a los priones, por lo que deben utilizarse medidas especiales cuando se manipula material infectado. Todo el instrumental utilizado para punción lumbar, biopsia cerebral o procesamiento de muestras histológicas debe ser desechable, o, si esto no es posible, debe ser esterilizado en autoclave durante 1 hora a una temperatura de 135 °C. El instrumental que no pueda esterilizarse por autoclave debe ser descontaminado mediante inmersión durante 1 hora en 2 M hidróxido sódico (NaOH) o lejía no diluida. El tejido cerebral constituye el tipo de muestra más contagiosa, incluso después de su fijación con formalina. Para su completa desinfección debe ser introducido en ácido fórmico al 100% durante 1 hora. El contacto directo con la piel o las mucosas del paciente y la exposición a líquidos corporales distintos a la sangre no conlleva riesgo de infección. No existen datos epidemiológicos que demuestren que el personal sanitario tiene un mayor riesgo de contraer una prionopatía como resultado de sus actividades normales de atención al paciente, incluida la realización de procedimientos invasivos (p. ej., biopsia cerebral) y la manipulación del tejido obtenido durante la biopsia o la autopsia. Por tanto, no existen razones para mantener al paciente aislado durante la hospitalización.

En Estados Unidos y en Europa se realiza un seguimiento de todos los casos de ECJ. Por tanto es necesario notificar el diagnóstico (en Estados Unidos, <http://www.cdjsurveillance.com>). También debe notificarse cualquier caso en que exista sospecha de ECJv. El período

de incubación de las prionopatías es muy largo y durante el período asintomático subclínico las sustancias procedentes del enfermo, tales como la sangre, pueden ser contagiosas; por tanto, debe investigarse si el paciente ha donado sangre u otros órganos o tejidos.

## FUTUROS TRATAMIENTOS

En la actualidad, no existe ningún tratamiento que pueda detener o revertir el progreso de la enfermedad. Todas las prionopatías son mortales. Sin embargo, el paciente y las personas que lo cuidan pueden beneficiarse del tratamiento sintomático. La agitación y los brotes de agresividad pueden requerir neurolepticos (especialmente neurolepticos atípicos, que producen menos efectos adversos extrapiramidales) y benzodiazepinas. Para el tratamiento de las crisis epilépticas y las mioclonías pueden utilizarse antiepilépticos y benzodiazepinas. Los síntomas parkinsonianos mejoran con la administración de preparados de L-dopa y agonistas de los receptores D<sub>2</sub>. Al tratarse con antiparkinsonianos, los pacientes con GSS han mostrado una supervivencia prolongada. Esto parece estar relacionado con el aumento de la movilidad y la disminución del riesgo de que aparezcan complicaciones letales, más que con una verdadera lentificación de la progresión de la enfermedad. La amantadina puede ayudar con la ataxia en pacientes con ECJ.

Actualmente, se está investigando sobre tratamientos específicos que puedan detener o revertir la sintomatología de las prionopatías (Trevitt y Collinge, 2006). Hay varios fármacos que han demostrado ser eficaces para retrasar el desarrollo de la enfermedad en hámsters o ratones infectados por la encefalopatía espongiforme ovina. Entre estos fármacos se encuentran el rojo Congo, las antraciclinas, la anfotericina B y los polianiones sulfatados. Por desgracia, estos fármacos son tóxicos o tienen propiedades farmacocinéticas poco favorables cuando se administran a humanos. Se ha demostrado que los derivados de la acridina y de la fenotiazina, que se utilizan para el tratamiento de la malaria y de la psicosis, inhiben la conversión de PrP<sup>c</sup> en PrP<sup>Sc</sup> en cultivos hísticos (Korth et al, 2001). Los resultados recientes de la utilización de estos fármacos en casos anecdóticos de pacientes con ECJe y ECJv no son nada esperanzadores; sin embargo, la quinacrina está actualmente en ensayo clínico para la ECJe.

Asimismo, se están investigando fármacos que puedan detener o revertir la estructura secundaria dañina de las proteínas en el caso de muchas enfermedades configuracionales, incluidas las prionopatías y la EA (Sigurdsson y Wisniewski, 2005). Se han diseñado homólogos de los péptidos cortos para PrP<sup>c</sup> para interactuar con PrP<sup>Sc</sup> y romper la lámina  $\beta$  (Wisniewski et al, 1998, 2001). Estos homólogos de los péptidos inhiben la conversión de la PrP<sup>Sc</sup> murina (Soto et al, 2000), lo que permite albergar esperanzas sobre su eficacia terapéutica en las prionopatías.

Otra vía de investigación en el tratamiento de las prionopatías es la inmunológica. Se ha demostrado que la esplenectomía produce una prolongación del período de incubación de estas enfermedades. En modelos de ratones genéticamente intactos infectados con priones, los anticuerpos anti-PrP administrados poco después de la exposición retrasan o previenen la infección por priones (Sigurdsson et al, 2003; White et al, 2003). Varios autores han demostrado que la inmunización con PrP no tóxica recombinante o péptidos homólogos del amiloide- $\beta$  es eficaz en las prionopatías y en la EA, respectivamente, en modelos animales (Sigurdsson y Wisniewski, 2005). También se ha demostrado que la vacuna mucosa activa con una cepa de *Salmonella* que expresa la proteína priónica previene la infección por priones

por vía oral en ratones experimentales genéticamente intactos (Goni et al, 2005). Se ha descrito que la inmunización reduce los niveles de PrP<sup>Sc</sup> sin afectar al nivel de PrP<sup>c</sup> en un modelo murino de encefalopatía espongiforme ovina. Se ha hipotetizado que los anticuerpos que se unen a PrP<sup>0</sup> interfieren en la conversión mediada por PrP<sup>Sc</sup> de PrP<sup>c</sup> en PrP<sup>Sc</sup> y, por tanto, retrasan el inicio de la enfermedad. Se está investigando el cartografiado de los epítomos de los anticuerpos anti-PrP producidos mediante inmunización para determinar qué porción de la PrP<sup>Sc</sup> es esencial para la replicación priónica (Pankiewicz et al, 2006). El objetivo final de estos estudios sobre vacunación es desarrollar una vacuna o un compuesto utilizando tecnología peptidomimética que interactúe con la molécula de la PrP<sup>Sc</sup> para impedir su multiplicación. Cabe esperar que algunas de estas estrategias de investigación conduzcan en el futuro a la obtención de un tratamiento eficaz para las prionopatías.

## Bibliografía

- Aucouturier, P., Geissmann, F., Damotte, D., et al. 2001, Infected dendritic cells are sufficient for prion transmission to the CNS in mouse scrapie, *J Clin Invest*, vol. 108, pp. 703-708
- Aucouturier, P., Kascsak, R. J., Frangione, B., & Wisniewski, T. 1999, Biochemical and conformational variability of human prion strains in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, *Neurosci Lett*, vol. 274, pp. 33-36
- Baron, T. 2002, Identification of Inter-species transmission of prion strains, *J Neuropathol Exp Neurol*, vol. 61, pp. 377-383
- Beekes, M., McBride, P. A., & Baldauf, E. 1998, Cerebral targeting indicates vagal spread of infection in hamsters fed with scrapie, *J Gen Virol*, vol. 3, pp. 601-607
- Belay, E. D., Maddox, R. A., Williams, E. S., et al. 2004, Chronic wasting disease and potential transmission to humans, *Emerging Inf Dis*, vol. 10, pp. 977-984
- Brown, D. R., Qin, K., Herms, J. W., et al. 1997, The cellular prion protein binds copper in vivo, *Nature*, vol. 390, pp. 684-687
- Brown, P., Brandel, J. P., Preece, M., & Sato, T. 2006, Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: the waning of an era, *Neurology*, vol. 67, pp. 389-393
- Cali, L., Castellani, R., Yuan, J., et al. 2006, Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease revisited, *Brain*, vol. 129, pp. 2266-2277
- Castillo, P., Woodruff, B., Caselli, R., et al. 2006, Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis, *Arch Neurol*, vol. 63, pp. 197-202
- Collie, D. A., Sellar, R. J., Zeidler, M., et al. 2001, MRI of Creutzfeldt-Jakob disease: Imaging features and recommended MRI protocol, *Clin Radiol*, vol. 56, pp. 726-739
- Collinge, J., & Rossor, M. 1996, A new variant of prion disease, *Lancet*, vol. 347, pp. 916-917
- Collinge, J., Sidle, K. C., Meads, J., et al. 1996, Molecular analysis of prion strain variation and the etiology of "new variant" CJD, *Nature*, vol. 383, pp. 685-690
- Collinge, J., Whitfield, J., Mckintosh, E., et al., 2006, Kuru in the 21st century—an acquired human prion disease with very long incubation periods, *Lancet*, vol. 367, pp. 2068-2074
- Collins, S. J., Sanchez-Juan, P., Masters, C. L., et al. 2006, Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, *Brain*, vol. 129, pp. 2278-2287
- Editorial team. 2007, Fourth case of transfusion-associated vCJD infection in the United Kingdom, *Euro Surveill*, vol. 12, E070118.4
- Gabizon, R., Telling, G., Meiner, Z., et al. 1996, Insoluble wild-type and protease-resistant mutant prion protein in brains of patients with inherited prion disease, *Nature Med*, vol. 2, pp. 59-64
- Ghetti, B., Piccardo, P., Farlow, M. R., et al. 1996a, Distribution of abnormally phosphorylated tau in Gerstmann-Strausler-Scheinker disease with mutation at codon 198 of the prion protein gene, *Neurol*, vol. 46, p. 2065
- Ghetti, B., Piccardo, P., Frangione, B., et al. 1996b, Prion protein hereditary amyloidosis: Parenchymal and vascular, *Semin Virol*, vol. 7, pp. 189-200

- Ghetti, B., Piccardo, P., Spillantini, M. G., et al. 1996c, Vascular variant of prion protein cerebral amyloidosis with t-positive neurofibrillary tangles: the phenotype of the stop codon 145 mutation in *PRNP*, *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 93, pp. 744-748
- Glatzel, M., Heppner, F. L., Albers, K. M., & Aguzzi, A. 2001, Sympathetic innervation of lymphoreticular organs is rate-limiting for prion neuroinvasion, *Neuron*, vol. 31, pp. 25-34
- Goni, F., Knudsen, E., Schreiber, F., et al. 2005, Mucosal vaccination delays or prevents prion infection via an oral route, *Neurosci*, vol. 133, pp. 413-421
- Heggebo, R., Press, C. M., Gunnes, G., et al. 2002, Distribution and accumulation of PrP in gut-associated and peripheral lymphoid tissue of scrapie-affected Suffolk sheep, *J Gen Virol*, vol. 83, pp. 479-489
- Hilton, D. A. 2006, Pathogenesis and prevalence of variant Creutzfeldt-Jakob disease, *J Pathol*, vol. 208, pp. 134-141
- Ironside, J. W., & Head, M. W. 2004, Neuropathology and molecular biology of variant Creutzfeldt-Jakob disease, *Curr Top Microbiol Immunol*, vol. 284, pp. 133-159
- Ironside, J. W., Richie, D. L., & Head, M. W. 2005, Phenotypic variability in human prion disease, *Neuropathol Appl Neurobiol*, vol. 31, pp. 565-579
- Jeffries, D. 2006, Decontamination and CJD: the latest guidance, *J Perioper Pract*, vol. 16, pp. 555-560
- Knopman, D. S., DeKosky, S. T., Cummings, J. L., et al. 2001, Practice parameter: Diagnosis of dementia (an evidence-based review)—Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, *Neurology*, vol. 56, pp. 1143-1153
- Korth, C., May, B. C., Cohen, F. E., & Prusiner, S. B. 2001, Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion disease, *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 98, pp. 9836-9841
- Kovacs, G. G., Puopolo, M., Ladogana, A., et al. 2005, Genetic prion disease: the EURO-CJD experience, *Hum Genet*, vol. 118, pp. 166-174
- Kretzschmar, H. A., Giese, A., Brown, D. R., et al. 1997, Cell death in prion disease, *J Neur Trans*, vol. 104, pp. 191-210
- Liberski, P. P., Guiryo, D. C., Williams, E. S., et al. 2001, Deposition patterns of disease-associated prion protein in captive mule deer brains with chronic wasting disease, *Acta Neuropathol*, vol. 102, pp. 496-500
- Mabbott, N. A., & MacPherson, G. G. 2006, Prions and their lethal journey to the brain, *Nat Rev Microbiol*, vol. 4, pp. 201-221
- Mitrova, E., & Belay, G. 2002, Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation in Slovakia: characterization and development, *Acta Virol*, vol. 46, pp. 31-39
- Pankiewicz, J., Prelli, F., Sy, M. S., et al. 2006, Inhibition of prion infection in neuroblastoma cells by anti-PrP antibodies is epitope specific, *Eur J Neurosci*, vol. 23, pp. 2635-2647
- Parchi, P., Castellani, R., Capellari, S., et al. 1996, Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, *Ann Neurol*, vol. 39, pp. 767-778
- Parchi, P., Giese, A., Capellari, S., et al. 1999, Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects, *Ann Neurol*, vol. 46, pp. 224-233
- Piccardo, P., Ghetti, B., Dickson, D. W., et al. 1995, Gerstmann-Straussler-Scheinker disease (PRNP P102L): amyloid deposits are best recognized by antibodies directed to epitopes in PrP region 90-165, *J Neuropath Exp Neurol*, vol. 54, pp. 790-801
- Prusiner, S. B., editor. 2004, *Prion Biology and Diseases*, 2nd ed. Cold Spring Harbor Press, New York
- Qin, K., Yang, D. S., Yang, Y., et al. 2000, Copper(II)-induced conformational changes and protease resistance in recombinant and cellular PrP. Effect of protein age and deamidation, *J Biol Chem*, vol. 275, pp. 19121-19131
- Raymond, G. J., Bossers, A., Raymond, L. D., et al. 2000, Evidence of a molecular barrier limiting susceptibility of humans, cattle and sheep to chronic wasting disease, *EMBO J*, vol. 19, pp. 4425-4430
- Saa, P., Castilla, J., & Soto, C. 2006, Presymptomatic detection of prions in blood, *Science*, vol. 313, pp. 92-94
- Sigurdsson, E. M., Sy, M. S., Li, R., et al. 2003, Anti-prion antibodies for prophylaxis following prion exposure in mice, *Neurosci Lett*, vol. 336, pp. 185-187
- Sigurdsson, E. M., & Wisniewski, T. 2005, Promising developments in prion immunotherapy, *Expert Rev Vaccines*, vol. 4, pp. 607-610
- Soto, C., Kacsak, R. J., Saborio, G. P., et al. 2000, Reversion of prion protein conformational changes by synthetic P-sheet breaker peptides, *Lancet*, vol. 355, pp. 192-197
- Tateishi, J., Brown, P., Kitamoto, T., et al. 1995, First experimental transmission of fatal familial insomnia, *Nature*, vol. 376, pp. 434-435
- Tobler, I., Gaus, S. E., Deboer, T., et al. 1996, Altered circadian activity rhythms and sleep in mice devoid of prion protein, *Nature*, vol. 380, pp. 639-642
- Trevitt, C. R., & Collinge, J. 2006, A systematic review of prion therapeutics in experimental models, *Brain*, vol. 129, pp. 2241-2265
- White, A. R., Enever, P., Tayebi, M., et al. 2003, Monoclonal antibodies inhibit prion replication and delay the development of prion disease, *Nature*, vol. 422, pp. 80-83
- Williams, E. S. 2005, Chronic wasting disease, *Vet Pathol*, vol. 42, pp. 530-549
- Wisniewski, T., Aucouturier, P., Soto, C., & Frangione, B. 1998, The prionoses and other conformational disorders, *Amyloid*, vol. 5, pp. 212-224
- Wisniewski, T., Sigurdsson, E. M., Aucouturier, P., & Frangione, B. 2001, Conformation as a therapeutic target in the prionoses and other neurodegenerative conditions, in *Molecular and Cellular Pathology in Prion Disease*, edited by H. F. Baker, Humana Press, Totowa, NJ
- Young, G. S., Geschwind, M. D., Fischbein, N. J., et al. 2006, Diffusion weighted and fluid attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis, *Am J Neuroradiol*, vol. 26, pp. 1551-1562
- Zanusso, G., Ferrari, S., Cardone, F., et al. 2003, Detection of pathogenic prion protein in the olfactory epithelium in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, *N Engl J Med*, vol. 348, pp. 711-719
- Zerr, I., & Poser, S. 2002, Clinical diagnosis and differential diagnosis of CJD and vCJD—With special emphasis on laboratory tests, *APMIS*, vol. 110, pp. 88-98

Se puede encontrar una lista de **lecturas recomendadas** para este capítulo en [www.nicp.com](http://www.nicp.com).