

## Mesa Redonda

### Encefalopatías humanas por priones

R. PALENCIA

*Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Hospital Universitario. Valladolid.*

#### Priones: aspectos generales

Los priones son "pequeñas partículas proteínicas infecciosas" que contienen poco o ningún ácido nucleico y en las cuales una proteína anómala del huésped es un componente mayor y necesario<sup>(1,2)</sup>; su masa molecular relativa es de 27-30 kilodaltons (KDa)<sup>(3)</sup>, son proteasa resistentes y derivan de una molécula mayor de 33-35 KDa, y sólo están presentes en los animales infectados. No se conoce la función de la PrP en condiciones normales, recientes estudios<sup>(4)</sup> señalan que es la de transporte y almacenamiento de cobre (se trataría de una cuproproteína); se localiza en las células nerviosas y su distribución cambia durante la enfermedad, coincidiendo la localización con las regiones que muestran degeneración espongiiforme y astrogliosis reactiva<sup>(5)</sup>. En los pacientes afectados de patología por priones, esta proteína PrP adopta una estructura terciaria denominada conformación en beta, que es la causante de su depósito en forma de fibras de amiloide insolubles.

Algunos autores dudan que el agente infeccioso de estas enfermedades sea una proteína o que la PrP sea la única explicación y piensan en un ácido nucleico que no tendría que ser necesariamente un virus convencional.

Hoy se sabe que existe un control genético de la expresión de las patologías de tipo príon; este control genético de la PrP está localizado en el cromosoma 20 en la especie humana<sup>(6)</sup> y el gen príon codifica ambas expresiones de la proteína, la isomorfa normal (PrPc o PrP 33-35) y su forma infecciosa (PrPsc o PrP 27-30).

Se han descubierto numerosas mutaciones en el gen que codifica la PrP en familias afectas de enfermedades neurodegenerativas, pudiendo establecerse, de acuerdo a su expresión fenotípica, cuatro grupos principales<sup>(7)</sup>.

-I. Con inserciones o repeticiones extras de un octapéptido que puede contar con 2, 4, 5, 6, 7, 8 y 9 repeticiones. Originan formas clínicas de inicio antes de la quinta década de vida y de una evolución lenta y prolongada.

-II. Constituido por las mutaciones puntuales que afectan a los codones 102, 105, 117, 145, 198, y 217 de la parte codificante del gen PrP; consisten en sustituciones de una base por otra, originando cambios en la secuencia de aminoácidos de la proteína priónica. Las mutaciones de los codones 102, 105 y 117 se corresponden con formas de enfermedad de Gertsmann- Straüssler-Schenker y las de los codones 198, 217 y 145 se asocian a formas familiares de demencia de evolución lenta.

-III. Mutaciones que afectan al codón 200 y originan formas de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) familiares, responsables de los casos que aparecen en judíos de origen libio. Estos casos de ECJ suelen ser de inicio algo más precoz que los esporádicos, aunque son clínica y patológicamente indistinguibles de ellos. También se incluye aquí la mutación del codón 210, que se ha encontrado en un caso esporádico de ECJ y también en una forma familiar, así como la mutación en el codón 180 evidenciada en un paciente japonés con demencia y parkinsonismo; también se consideran en este grupo las mutaciones del codón 232 responsable de ECJ familiar.

IV. Mutaciones en el codón 178, que originan dos cuadros clínicos: a) forma familiar de ECJ, b) insomnio fatal familiar.

Estas correlaciones genético-clínicas no son rigurosamente exactas, ya que algunos pacientes con similar mutación han presentado cuadros clínicos diferentes.

En la tabla I se recogen las principales mutaciones del gen PrP y su correspondiente correlación fenotípica.

TABLA I. MUTACIONES DEL GEN PrP Y SU CORRELACIÓN FENOTÍPICA

| Mutación        | Cuadro clínico   |
|-----------------|--|
| Inserción 48pb  | ECJ familiar   |
| Inserción 96pb  | ECJ familiar (?)<br>ECJ esporádica                           |
| Inserción 120pb | ECJ familiar   |
| Inserción 144pb | ECJ familiar   |
| Inserción 168pb | ECJ familiar precoz<br>ECJ familiar                          |
| Inserción 192pb | Demencia familiar  |
| Inserción 216pb | Demencia esporádica  |
| Codón 102       | SGSS forma atáxica   |
| Codón 105       |  |
| Codón 145       |  |
| Codón 117       | SGSS forma telencefálica                                     |
| Codón 198       | SGSS pseudo-Alzheimer  |
| Codón 217       |  |
| Codón 200       | ECJ familiar   |
| Codón 210       | ECJ familiar<br>ECJ esporádico (?)                           |
| Codón 180       | ECJ familiar   |
| Codón 232       | ECJ familiar   |
| Codón 178       | ECJ familiar<br>Insomnio fatal familiar<br>Demencia talámica |
| Codon 171       | Esquizofrenia hereditaria con depresiones                    |

Diversos hechos confirman que la PrP<sup>sc</sup> es un componente esencial de la partícula infecciosa prión: 1) la transmisión de ECJ y scrapia a animales de laboratorio origina cuadros clínicos y neuropatológicos característicos, 2) la ECJ experimental es indistinguible de la scrapia natural, 3) los agentes de la ECJ y scrapia muestran gran resistencia a las radiaciones ionizantes y son de similar tamaño, 4) ambos agentes muestran iguales patrones de inactivación por álcalis y calor, 5) en el cerebro de pacientes con kuru y ECJ se deposita una proteína-prión resistente a proteasas, 6) hay cerca del 90% de secuencia de aminoácidos comunes entre la proteína-prión del hámster, del ratón y del hombre. Por ello, estas observaciones apoyan el supuesto de que los priones son responsables de las citadas situaciones, que pueden

presentarse, tanto en la modalidad de enfermedades transmisibles, como hereditarias.

Al no haberse evidenciado un ácido nucleico con las técnicas de biología molecular actuales, se debe sospechar la existencia de un modo de replicación específico y original para los priones, ya que se ha comprobado que la inoculación a un animal de una sola unidad infecciosa se sigue de una multiplicación por 10 del título infeccioso, lo que confirma que existe una <<amplificación>> de las proteínas del prión, aunque en la actualidad se desconozca su mecanismo. Las hipótesis formuladas para explicar la replicación, multiplicación o amplificación de los priones se pueden encuadrar en tres grandes grupos<sup>(8,9)</sup>, tal como se detalla a continuación:

1. El prión posee un ácido nucleico que codifica la PrP
2. La PrP no está codificada por ácido nucleico, sino por la propia proteína
  - se produce una traducción inversa, PrP a mRNA
  - la PrP es autorreplicativa
  - la PrP es proteolítica de la proteína precursora y autocatalítica en cascada
3. La PrP está codificada en el genoma del huésped
  - el prión incluye una pequeña secuencia de ácido nucleico no genómico, capaz de activar el gen de la PrP en el genoma del huésped tras integrar en el mismo o unirse a él. En el cromosoma 20 habría un gen que codifica la PrPc y su mutación originaría la PrP<sup>sc</sup>.
  - el prión no incluye ácido nucleico alguno, sólo la PrP y quizás otras proteínas, que al interrelacionar con un gen del huésped normalmente bloqueado activa su expresión.

Las enfermedades humanas por priones ilustran los tres mecanismos por los cuales puede originarse una degeneración del sistema nervioso central: infección lenta, enfermedad esporádica y trastorno genético<sup>(2)</sup>.

En la tabla II se recogen las que afectan al hombre<sup>(1,10-13)</sup>.

Como vemos, a las formas más tradicionales se ha añadido en los últimos años el insomnio familiar fatal (de herencia autosómica dominante)<sup>(10)</sup> así como variantes de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob con diversas mutaciones en el gen de la proteína PrP y de la enfermedad de Gerstmann-Sträussler -variante con paraparesia espástica por mutación del codón 105 de la PrP<sup>-14)</sup>, a las que se van incorporando otras situaciones<sup>(13,15)</sup>, remitiendo al lector interesado a la completas revisiones actuales<sup>(7)</sup>.

TABLA II. ENFERMEDADES HUMANAS POR PRIONES

| Enfermedad  | Etiología                   |
|---|-----------------------------|
| Kuru  | Infección                   |
| Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob   |                             |
| .iatrogénica  | Infección                   |
| .esporádica   | Mutaciones PrP              |
| .familiar   | Mutación PrP                |
| .nueva variante británica en relación con la encefalopatía espongiforme bovina. Infección por priones bovinos |                             |
| Enfermedad de Gertsmann-Straüssler-Scheinker  | Mutación PrP                |
| Insomnio fatal familiar   | Mutación PrP (D178N y M129) |
| Gliosidosis subcortical familiar progresiva   | Mutación PrP                |
| Enfermedad atípica por priones  |                             |
| Esquizofrenia hereditaria con depresiones   | Mutación PrP                |

### Kuru

A finales de 1956 Zigas, médico rural en la Nueva Guinea administrada por Australia, informó de una epidemia devastadora que afectaba a la tribu Fore y cuyas características publicó junto a Gajdusek al año siguiente<sup>(16)</sup>. Los nativos daban el nombre de kuru a este trastorno, que en su lengua quiere decir “enfermedad del temblor”. Se piensa que provendría del canibalismo accidental de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob<sup>(17)</sup> y que ambas situaciones, así como la scrapie de la oveja se originan por el mismo agente<sup>(18)</sup>.

El período de incubación puede superar los 20 años<sup>(19)</sup>. No se demostró la transmisión en útero ni por la lactancia; el paciente más joven conocido tenía 4 años al inicio de la enfermedad y falleció a los 5 años. Comienza por un síndrome cerebeloso en el que destaca especialmente un temblor generalizado y disartria; en unos meses la incoordinación le impide mantenerse en pie y su lenguaje se hace incomprensible, progresando la afección hasta terminar con la vida del enfermo<sup>(20)</sup>; se presentan también manifestaciones del tipo de la demencia con pérdida de memoria, desorientación, reaparición de reflejos primitivos. La duración media oscilaba entre 3-6 meses, rara vez llegaba al año.

El EEG mostraba un trazado normal a lo largo de toda la evolución. Las lesiones histopatológicas se caracteriza-

ban por una degeneración y pérdida neuronal, gliosis astrocitaria intensa y placas amiloideas unicéntricas muy PAS positivas, situadas, sobre todo en la sustancia gris del cerebelo<sup>(21)</sup>.

Las mujeres y los niños eran las principales víctimas, lo que se relacionaba con la práctica de los ritos del canibalismo en los que se les reservaba el cerebro. La abolición de esta costumbre se ha seguido de un espectacular descenso de la enfermedad<sup>(22)</sup>.

En la actualidad, fuera del interés histórico, no tiene otro en la práctica para el neurólogo, ya que desde 1959 no se han comunicado nuevos casos.

### Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ)

Afecta a adultos (por encima de los 30-40 años), con una incidencia de 0,5-1/1000.000<sup>(21)</sup>, siendo esta incidencia similar en los distintos países europeos<sup>(23)</sup>; en España se han comunicado 51 casos en el periodo 1993-1994, lo que supone una incidencia de 0,7 casos por millón de habitantes y año, coincidente con las cifras de otros países europeos<sup>(24)</sup>.

Se distinguían<sup>(1,15)</sup> tres formas: 1) infecciosa, 2) esporádica y 3) familiar (hereditaria), a las que se añadió una cuarta: 4) variante relacionada con la encefalopatía espongiforme bovina (EEB) que, tras los estudios de Moira Bruce (octubre, 1997), se demostró que puede transmitirse al hombre (aunque Prusiner cuestiona tal relación); los únicos casos documentados del tipo infeccioso son los casos iatrogénicos y (más recientemente) los relacionados con EEB, (aunque también se ha descrito la presentación en un matrimonio, lo que sugiere una transmisión humano-humano esporádica, sin presencia de factores genéticos ni ambientales)<sup>(25)</sup>, siendo la mayoría de las formas de ECJ esporádicas; un 10-15% de los casos son familiares y hereditarios de manera autosómica dominante con penetrancia variable, en relación con una mutación específica en el gen que codifica la prión-proteína (PrP) o proteína amiloidea, gen que asienta en el brazo corto del cromosoma 20<sup>(24)</sup>. Las mutaciones encontradas en las formas familiares son diversas, ampliándose su número con nuevas aportaciones: repetición de 5 octapéptidos entre los codones 51 y 91 del gen Pr P<sup>(26)</sup>, mutación en el codón 210 -resultante de la sustitución de isoleucina por valina-<sup>(27)</sup>, mutación en el gen PrNP consistente en una secuencia dos veces repetida<sup>(28)</sup>, sustitución de adenina por guanina en segunda posición del codón 208<sup>(29)</sup>, mutación en

el codón 183 del gen Pr P con sustitución de treonina por alanina<sup>(30)</sup>, inserción en 144-bp que cursa con demencia progresiva, signos cerebelosos, mioclonías y convulsiones<sup>(31)</sup>. Se ha encontrado que un alelo del gen de la apolipoproteína E es un factor de riesgo para la enfermedad<sup>(32)</sup>.

Se ha señalado que las manifestaciones clínicas de los casos "esporádicos" (idiopáticos) y de las formas familiares son diferentes, desde el punto de vista clínico, de las nuevas formas variantes relacionadas con la EEB<sup>(33,34)</sup>: las esporádicas (que comienzan por pérdida de memoria o alteraciones del comportamiento y alteraciones de las funciones corticales superiores con manifestaciones, como dislexia o disfasia) tienen una edad media de inicio mayor (62,5 años) y una vida media menor (4,5 meses) que las familiares (comienzo a los 49 años y supervivencia media de 20,5 meses) y que las nuevas variantes ligadas a la EEB (edad media 29 años y presencia de síntomas psiquiátricos de tipo depresivo); el EEG muestra hallazgos periódicos típicos en el 72% de las esporádicas mientras que las familiares presentan un enlentecimiento progresivo en el EEG.

Como factores de riesgo para padecer esta enfermedad se han reseñado<sup>(35)</sup>: la historia familiar de enfermedad de Creutzfeldt - Jakob o de enfermedades psicóticas (valor significativo) y aunque no significativos, pero sí con más riesgo: historia familiar de demencia, historia de poliomielitis y exposición a vacas y ovejas, así como los profesionales de la salud; sin embargo, no se encuentra un mayor riesgo por consumo de carne, aunque se trate del cerebro. En algunos pacientes se ha encontrado elevación de la neopterinina, lo que se interpreta en relación con una activación de la inmunidad celular, dado que esta sustancia se libera de los monocitos y macrófagos humanos bajo el estímulo del interferón gamma<sup>(36)</sup>.

Su carácter infeccioso de algunas variantes fue demostrado al lograrse su transmisión por medio de extractos de tejido cerebral de pacientes. En el hombre se han descrito transmisiones accidentales en trasplantes de córnea (precedentes de enfermos)<sup>(37)</sup>, injertos duros<sup>(38)</sup> (en España que se han comunicado 4 casos por esta mecanismo entre 1985-1992)<sup>(39)</sup>, aplicación de electrodos de esterotaxia contaminados<sup>(40)</sup>, inoculación accidental durante intervenciones quirúrgicas (probablemente por empleo de instrumentos utilizados antes en enfermos)<sup>(41)</sup>, por administración de hormona de crecimiento (extraída de hipófisis humanas proce-

des de enfermos)<sup>(42-47)</sup> y de gonadotropina humana empleada para tratar la infertilidad<sup>(48)</sup>, así como por transfusión de sangre procedente de donantes infectados<sup>(49)</sup>; se ha referido un caso de ECJ espontáneo en una joven de 20 años<sup>(44)</sup>. El total de casos iatrogénicos comunicados (datos de marzo de 1998) es de 155.

Como ya hemos señalado al hablar de la variante, se han publicado casos<sup>(50,51)</sup> de ECJ en individuos en contacto ocupacional con vacas afectas de encefalopatía espongiiforme bovina (EEB) o "enfermedad de las vacas locas" (que no tienen una transmisión materna ni horizontal)<sup>(52)</sup> y aunque, desde el punto de vista estadístico, no era posible asociar ambas entidades, los trabajos de Moira Bruce han confirmado que la EEB es transmisible al hombre y de ahí la importancia de diagnosticar y comunicar todos los casos registrados de ECJ, especialmente entre pacientes con profesiones potenciales de riesgo. Los casos aparecidos en la "epidemia" de Gran Bretaña comienzan (y ya hemos hecho referencia a ello) más precozmente, con síntomas psiquiátricos, con un síndrome cerebeloso progresivo, movimientos anormales (mioclonus o coreoatetosis), con ausencia en el EEG de las manifestaciones típicas de ECJ<sup>(53,55)</sup>, sin que se haya detectado en ellos ninguna mutación en el gen Pr P, por lo que estos casos británicos pueden considerarse como una nueva variante de ECJ<sup>(56)</sup>, sospecha que se confirmó en 1997<sup>(57,58)</sup>; así como los niños eran especialmente sensibles al kuru, la nueva variante inglesa de ECJ no presenta esta característica y los pacientes se acercan a la edad adulta<sup>(55)</sup>, aunque histológicamente las placas de PrP encontradas en estos pacientes recuerdan a las del kuru<sup>(56)</sup>.

La distribución de la proteína amiloide infecciosa es distinta según el tipo: los casos esporádicos y familiares tienen mayor concentración de esa proteína en regiones frontotemporales y córtex cerebral, mientras que en los casos iatrogénicos la proteína está más elevada en núcleos cerebrales profundos y cerebelo<sup>(59)</sup>.

Algunos autores<sup>(60)</sup> han demostrado la presencia de pequeñas partículas símilovirus, tanto en casos esporádicos, como familiares de esta enfermedad, no detectándose en controles sanos ni en la enfermedad de Alzheimer.

El período de incubación oscila desde algunos meses hasta décadas. Se inicia con trastornos de la marcha (ataxia cerebelosa), pérdida de la memoria y de la capacidad de concentración, asociándose pronto una participación extra-

piramidal, mioclonías, espasticidad; excepcionalmente se ha descrito su comienzo por una sordera bilateral progresiva<sup>(61)</sup> y se ha encontrado neuropatía periférica desmielinizante en paciente con mutación en el codón Glu 200 Lys del gen de la proteína-prión<sup>(62)</sup>. El prurito, intenso y rebelde al tratamiento (probablemente relacionado con disfunción del tronco cerebral), ha sido destacado por algunos como síntoma inicial de la enfermedad<sup>(63)</sup>. El LCR es normal, el EEG muestra un enlentecimiento con actividad periódica paroxística<sup>(64)</sup>; en una variante, conocida como de Heindenhein, la actividad eléctrica suele ser más focal, localizada en zonas occipitales. La histopatología muestra una pérdida neuronal con gliosis astrocitaria, espongiosis y depósitos amiloideos extracelulares en el cerebro.

El diagnóstico de los casos de sospecha de ECJ se hace mediante estudio con microscopio de luz de varias zonas del cerebro, que en los casos típicos es definitivo; en los casos en los que los estudios histológicos de rutina no den resultados concluyentes se efectuarán estudios inmunohistoquímicos con anticuerpos frente al prión<sup>(65)</sup>. La detección de la proteína 14-3-3 constituye un test diagnóstico pre-mortem<sup>(66)</sup>; dicha proteína está presente en el LCR de pacientes con la ECJ, mientras que no aparece en otras demencias ni en los portadores sanos de la mutación<sup>(67)</sup> y se corresponde con las proteínas 130 y 131<sup>(68)</sup>.

El diagnóstico diferencial se plantea principalmente en los raros casos de evolución prolongada (superior a 2 años) que a menudo cursan al principio con sólo deterioro intelectual, lo que hace casi imposible su diferenciación de la enfermedad de Alzheimer<sup>(69)</sup>.

No se dispone de un tratamiento efectivo que detenga el curso de la enfermedad, cuyo promedio de duración se sitúa alrededor de los 6-8 meses.

Como ya hemos señalado en las páginas precedentes, el descubrimiento de nuevas mutaciones en el gen de la PrP origina variantes, que posiblemente son responsables de la heterogeneidad clínica que puede observarse en la práctica<sup>(27)</sup>.

### **Enfermedad de Gertsmann-Straüssler-Schenker (EGSS)**

Descrita por estos autores<sup>(70)</sup>, que la consideraron como un trastorno familiar con herencia autosómica dominante; en 1981 se logró su transmisión a animales de experimentación<sup>(71)</sup>. En la actualidad algunos la consideran como una

variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y para otros es una forma intermedia entre la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y el kuru<sup>(11)</sup>.

Afecta a adultos y suele comenzar hacia los 40 años; aunque su incidencia exacta es desconocida, se estima entre 1-10 por cien millones y la mayoría de los casos son familiares, con un patrón autosómico dominante de penetrancia variable<sup>(71)</sup>, aunque también se han descrito casos esporádicos<sup>(1)</sup>.

Cursa con ataxia y otros signos cerebelosos, signos piramidales (espasticidad, debilidad, Babinski), extrapiramidales y demencia. Según las manifestaciones clínicas de presentación pueden distinguirse distintos tipos de enfermedad; así en algunos pacientes predominan los signos cerebelosos (formas atáxicas), en otros la demencia con signos piramidales y extrapiramidales (forma demenciante) que antes se confundía con la enfermedad de Alzheimer; es posible que mutaciones la proteína del gen del prión (PrNP) sean responsables de estas variantes<sup>(72,73)</sup>.

Las lesiones histológicas<sup>(74)</sup> se caracterizan por una pérdida neuronal, gliosis astrocitaria y presencia de placas amiloideas multicéntricas, sin alteración neuronal alrededor de las placas, las cuales aparecen diseminadas en toda la sustancia gris cerebral y, sobre todo en la corteza cerebelosa.

Mutaciones en el prión originan variantes como la forma con paraparesia espástica<sup>(14)</sup> a la que nos hemos referido con anterioridad. En algunas formas familiares se han descrito otras mutaciones, como la descrita en Pro a Leu en el codón 102 del gen PrNP<sup>(75)</sup>.

### **Insomnio familiar fatal**

En 1986 se describieron dos pacientes con una enfermedad familiar rápidamente progresiva caracterizada por insomnio intratable, disautonomía y signos motores, con hallazgos patológicos que mostraban una atrofia selectiva de los núcleos talámicos ventral anterior y mediodorsal<sup>(76)</sup>. El estudio de cinco nuevos miembros de la familia<sup>(10)</sup>, afectados del mismo proceso que se ha denominado como insomnio fatal familiar y que presentaban los mismos hallazgos patológicos, ha permitido sugerir que esta situación es una enfermedad por priones que se transmite con una herencia autosómica dominante; la edad media al comienzo del proceso se sitúa en torno a los 40-50 años, aunque se ha descrito algún paciente<sup>(77)</sup> que mostraba la demencia a los 20 años.

Entre sus manifestaciones destacan: insomnio intratable progresivo con afectación de los sistemas autonómico, endocrino y motor. Los trastornos del sueño se caracterizan por una disminución de las fases de onda lenta y REM; en la mayoría de los casos los pacientes tienen alucinaciones complejas seguidas en las fases finales de estupor y coma. Las manifestaciones autonómicas incluyen hiperhidrosis, hipertermia, taquicardia e hipertensión; la secreción de corticotropina está disminuida y la de cortisol está aumentada, con disminución del ritmo circadiano en la secreción de la hormona de crecimiento, prolactina y melatonina. De forma constante están presentes ataxia, disartria y signos piramidales. La afectación de la memoria es mínima en los momentos iniciales, pero con el tiempo se ve alterada en tanto que muchas funciones intelectuales complejas permanecen relativamente bien conservadas. Desde el punto de vista patológico se caracteriza por degeneración de los núcleos ventral anterior y dorsal medio del tálamo<sup>(78)</sup>. La duración media es de unos 13 meses (7-36 meses).

Los estudios con PET habían mostrado un hipometabolismo en la región talámica<sup>(79)</sup> y más recientes estudios<sup>(80)</sup> confirman que el hipometabolismo cerebral es más extenso que los cambios histopatológicos y se correlaciona con la presencia de (Pr Pres).

En la actualidad se conoce que es una enfermedad por prión con una mutación en el codón 178 del gen PrP<sup>(10)</sup>, que origina la sustitución del ácido aspártico por asparagina (178Asn); aunque la mayoría de los casos son occidentales se ha descrito alguno en Japón<sup>(81)</sup> y Australia, con variable expresión clinicopatológica<sup>(82)</sup>. Un subtipo de enfermedad de Creutzfeld-Jakob también está ligado a la misma mutación (178 Asn)<sup>(83)</sup>; el fenotipo de Insomnio Fatal Familiar no sólo se relaciona con la mutación en el codón 178, sino también, como la enfermedad de Creutzfeld-Jakob, con el polimorfismo de metionina/valina en el codón 129 del gen PrP (polimorfismo 129)<sup>(84)</sup>, estando ligado el insomnio a la presencia del codón de metionina en la posición 129 del alelo mutante y el fenotipo Creutzfeld-Jakob a la presencia del codón de valina en la misma posición. Se ha descrito<sup>(85)</sup> la presencia en un mismo paciente de Creutzfeld-Jakob familiar con mutación de lisina en el codón 200 y para la metionina en el 129, que además padecía insomnio severo y cuya autopsia mostró una afectación del tálamo (como la descrita en los afectos de insomnio fatal familiar con mutación en

TABLA III. ENFERMEDADES POR PRIONES EN ANIMALES

| Enfermedad   | Animal                 |
|--|------------------------|
| Scrapie  | Oveja, cabra           |
| Encefalopatía transmisible   | Visón                  |
| Caquexia crónica   | Ciervo, alce           |
| Encefalopatía espongiiforme bovina (EEB) o enfermedad de las vacas locas | Ganado vacuno          |
| Encefalopatía espongiiforme felina                                       | Gato                   |
| Encefalopatía exótica de los ungulados                                   | Nyala, gran kudu, oryx |

el codón 178) lo que muestra la variabilidad de la clínica en los pacientes con mutación en codón 200 que puede incluir insomnio y patología talámica.

#### Gliosis subcortical familiar progresiva

Se trata de un trastorno familiar que cursa con una demencia progresiva, de transmisión autosómica dominante<sup>(86)</sup>; su locus génico se ha situado en el cromosoma 17. Desde el punto de vista anatomopatológico se aprecia una proliferación astrogliar de la unión entre la sustancia gris cortical y la sustancia blanca, evidenciándose (con las adecuadas tinciones) un acúmulo difuso de placas Pr P positivas<sup>(12)</sup>, con presencia de Pr P<sup>res</sup>.

Algunos autores<sup>(87)</sup> han propuesto para designar a esta situación el término de demencia frontotemporal y parkinsonismo ligada al cromosoma 17.

#### Esquizofrenia hereditaria con depresiones

Esta enfermedad ha sido descrita<sup>(88)</sup> tras estudiar durante años a una familia brasileña con un amplio historial de patología psiquiátrica; cursa con depresiones severas y alucinaciones auditivas, pero no presentan síntomas de demencia ni manifestaciones motoras, como sucede en la enfermedad de Creutzfeld-Jakob. Se encuentra una alteración en el gen Prp no descrita previamente: sustitución de guanina por adenina, lo que origina una presencia de asparagina en lugar de serina en el codón 171 del gen PrP.

#### Encefalopatías por priones en animales

A las descritas hace unos años<sup>(11,89)</sup> se han añadido algunas más, detallándose las más características en la tabla III<sup>(15)</sup>. Su descripción detallada puede encontrarse en los tratados de veterinaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hsiao K, Prusiner SB. Inherited human prion diseases. *Neurology* 1990; **40**:1820-1827.
2. Prusiner SB. Prions and neurodegenerative diseases. *N Engl J Med* 1987; **317**:1571-1581.
3. Prusiner SB, Groth DF, Bolten DC, Kent SB, Hood LE. Purification and structural studies of a major scrapie prion protein. *Cell* 1984; **38**:127-134.
4. Brown DR, Qin K, Herms JW, Madlung A, Manson J, Strome R, Fraser PE, Kruck T, von Bohlen A, Schulz-Scheffer W, Giese A, Westaway D, Kretschmar H. The cellular prion protein binds copper in vivo. *Nature* 1997; **390**:684-687.
5. De Armond SJ, Mobley WC, De Mott DL, Barry RA, Beckstead JH, Prusiner SB. Changes in the localization of brain prion proteins during scrapie infection. *Neurology* 1987; **37**:1271-1280.
6. Liao YCJ, Lebo RV, Clawson GA, Smuckler EA. Human prion protein cDNA: molecular cloning, chromosomal mapping and biological implications. *Science* 1986; **233**:364-367.
7. López de Munain A. Demencias por priones: un nuevo paradigma patogénico. *Rev Neurol* 1997; **25** (Supl 1):S55-S62.
8. Prusiner SB. Molecular biology of prion diseases. *Science* 1991; **252**:1515-1522.
9. Rodríguez Torres A. Reflexiones sobre los virus y la virología médica. Discurso inaugural del Curso Académico de la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid. Pág. 62. Edita: Real Academia de Medicina y Cirugía. Valladolid 1994.
10. Medori R, Tritschler HJ, Leblanc A et al. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med* 1992; **326**:444-449.
11. Michell B. Les encéphalopathies dues aux prions. *Rev Neurol (Paris)* 1990; **146**:1-11.
12. Petersen RB, Tabaton M, Chen SG et al. Familial progressive subcortical gliosis: presence of prions and linkage to chromosome 17. *Neurology* 1995; **45**:1062-1067.
13. Prusiner SB, Hsiao KK. Human prion diseases. *Ann Neurol* 1994; **35**:385-395.
14. Kitamoto T, Amano N, Terao Y, Nakazato Y, Isshiki T, Mizutani T, Tateishi J. A new inherited prion disease (PrP-P105 L mutation) showing spastic paraparesis. *Ann Neurol* 1993; **34**:808-813.
15. Prusiner SB. Genetic and infectious prion diseases. *Arch Neurol* 1993; **50**:1129-1153.
16. Gajdusek DC, Zigas V. Degenerative diseases of the central nervous system in New Guinea. The endemic occurrence of <<kuru>> in the native population. *N Engl J Med* 1957; **257**:974-978.
17. Gajdusek DC. Unconventional viruses causing subacute spongiform encephalopathies. En: *Virology*. Field BN (ed). Pág. 1519-1557. Raven Press. New York. 1985.
18. Lockie W. El kuru, un mismo agente para tres dolencias. *El Médico* 1984; **125**:98-100.
19. Prusiner SB, Gajdusek DC, Alpers MP. Kuru with incubation periods exceeding 2 decades. *Ann Neurol* 1982; **12**:1-9.
20. Hornabrook RW. Kuru a subacute cerebellar degeneration -the natural history and clinical features. *Brain* 1968; **91**:53-74.
21. Warter JM, Steinmetz G, Rumbach L, Marescaux C, Heldt N, Collard M. Les démences transmissibles. II. Le concept d'infection lente en pathologie neurologique. *J Méd Strasbourg* 1983a; **14**:33-35.
22. Klitzman RL, Alpers MP, Gajdusek DC. The natural incubation period of kuru and the episodes of transmission in three clust of patients. *Neuroepidemiology* 1985; **3**:3-20.
23. Delasnerie-Laupetire N, Poser S, Pocchiari M et al. Creutzfeldt-Jakob disease in Europe. *Lancet* 1995; **346**:898.
24. Ruiz Bremón A, Plitt Gómez C, de Pedro Cuesta J. Vigilancia epidemiológica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Boletín Epidemiológico Semanal* 1995; **3**(11):129-132.
25. Brown P, Cervenáková L, Mc Shane L et al. Creutzfeldt-Jakob disease in a husband and wife. *Neurology* 1998; **50**:684-688.
26. Cochran EJ, Bennet DA, Cervenáková L, et als. Familial Creutzfeldt-Jakob disease with a five-repeat octapeptide insert mutation. *Neurology* 1996; **47**:727-733.
27. Pocchiari M, Salvatore M, Cutruzzolá F, Genuardi M, Travaglini Allocatedelli C, Masullo C, Macchi G, Silvestrini MC, Brunori M. A new point mutation of the prion protein gene in Creutzfeld-Jakob disease. *Ann Neurol* 1993; **34**:802-807.
28. Goldfarb LG, Brown P, Little BW, Cervenakova L, Kenney K, Gibbs jr CJ, Gajdusek DC. A new (two-repeat) octopeptide coding insert mutation in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1993; **43**:2392-2394.
29. Mastrianni JA, Iannicola C, Myers RM et al. Mutation of the prion protein gene at codon 208 in familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1996; **47**:1305-1312.
30. Nitri R, Rosemberg S, Passos-Bueno MR et al. Familial spongiform encephalopathy associated with a novel prion protein gene mutation. *Ann Neurol* 1997; **42**:138-146.
31. Capellari S, Vital C, Parchi P, Petersen RB et al. Familial prion disease with a novel 144-bp insertion in the prion protein gene in a Basque family. *Neurology* 1997; **49**:133-141.
32. Amouyel Ph, Vidal O, Launay JM, Laplanche JL, French Research Group. The apoli-poprotein E alleles as major susceptibility factors for Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1994; **344**:1315-1318.
33. Kovanen J. Clinical characteristics of familial and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Finland. *Acta Neurol Scand* 1993; **87**:469-474.
34. Gore SA. Bovine Creutzfeld-Jakob disease?. *Br Med J* 1996; **312**:791-793.

35. Wientjens DPWM, Davanipour Z, Hofman A, Kondo K, Matthews WB, Will RG, van Duijn CM. Risk factors for Creutzfeldt-Jakob diseases: a reanalysis of case-control studies. *Neurology* 1996; **46**:1287-1291.
36. Leblhuber F, Walli J, Tilz GP, Jellinger K, Wachter H, Fuchs D. Increased serum neopterin concentrations in a patient with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; **61**:211.
37. Duffy P, Wolf J, Collins G, De Voe AG, Steften B, Cowen D. Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 1974; **299**:692-693.
38. Martínez-Lage JF, Pozo M, Sola J, Tortosa JG, Brown P, Cervenáková L, Esteban JA, Mendoza A. Accidental transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by dural cadaveric grafts. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; **57**:1091-1094.
39. Centers for Disease Control. Creutzfeldt-Jakob disease in patients who received a cadaveric dura mater graft. Spain 1985-1992. *MMWR* 1993; **42**:561-563.
40. Bernouilli C, Siegfried J, Baumgartner G, Regli F, Rabinowicz T, Gajdusek DC, Gibbs CJ. Danger of accidental person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob by surgery. *Lancet* 1977; **1**:478-479.
41. Will RG, Matthews WB. Evidence for case-to-case transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; **45**:235-238.
42. Brown P, Gajdusek DC, Gibbs jr CJ, Asher DM. Potential epidemic of Creutzfeldt-Jakob disease from human growth hormone therapy. *N Engl J Med* 1985; **313**:728-730.
43. Brown P. Human growth hormone therapy and Creutzfeldt-Jakob disease: a drama in three acts. *Pediatrics* 1988; **81**:85-92.
44. Gibbs CJ, Joy A, Heffner R, Franko M, Miyazaki M, Asher DM, Parisi JE, Brown PW, Gajdusek DC. Clinical and pathological features and laboratory confirmation of Creutzfeldt-Jakob disease in a recipient of pituitary-derived human growth hormone. *N Engl J Med* 1985; **313**:734-738.
45. Koch TK, Berg BO, De Armond SJ, Gravina RF. Creutzfeldt-Jakob disease in a young adult with idiopathic hypopituitarism: possible relation of the administration of the cadaveric human growth hormone. *N Engl J Med* 1985; **313**:731-733.
46. Masson C, Delalande I, Deslys JP, Hénin D, Fallet-Bianco C, Dormont D, Leys D. Creutzfeldt-Jakob disease after pituitary-derived human growth hormone therapy: two cases with valine 129 homozygous genotype. *Neurology* 1994; **44**:179-180.
47. Billette de Villemeur T, Deslys JP, Pradel A et al. Creutzfeldt-Jakob disease from contaminated growth hormone extracts in France. *Neurology* 1996; **47**:690-695.
48. Cochius JJ, Hyman N, Esiri MM. Creutzfeldt-Jakob disease in a recipient of human pituitary-derived gonadotrophin, a second case. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; **55**:1094-1095.
49. Klein R, Dumble LJ. Transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob por transfusión de sangre. *Lancet* 1993; **23**:122(1993;341:768 ed orig)
50. Sawcer SJ, Yuill GM, Esmonde TF et al. Creutzfeldt-Jakob disease in an individual occupationally exposed to BSE. *Lancet* 1993; **341**:642.
51. Davies PTG, Jahfar S, Ferguson IT. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en individuos con exposición ocupacional a la EEB. *Lancet* 1993; **342**:680.
52. Baker HF, Ridley RM. Creutzfeldt-Jakob disease and bovine spongiform encephalopathy. *Br Med J* 1996; **312**:843.
53. Boller F, Duyckaerts C, Paulson O, Vorstrup S, Soelberg Sorensen P. Prion-related diseases and Creutzfeldt-Jakob disease (subacute spongiform encephalopathy). *Eur J Neurol* 1996; **3**:485-486.
54. Brown P. Bovine spongiform encephalopathy and Creutzfeldt-Jakob disease. *Br Med J* 1996; **312**:790-791.
55. Dillner L. BSE linked to new variant of CJD in humans. *Br Med J* 1996; **312**:795.
56. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; **347**:921-925.
57. Almond J, Pattison J. Human BSE. *Nature* 1997; **389**:437-438.
58. Bruce ME, Will RG, Ironside JW, Mc Connell I, Drummond D, Suttle A, Mc Cardle L, Chree A, Hope J, Birkett C, Cousens S, Fraser H, Bostock CJ. Transmissions to mice indicate that "new variant" CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997; **389**:498-501.
59. Brown P, Kenney K, Little B, Ironside J, Path MRC, Will R et al. Intracerebral distribution of infectious amyloid protein in spongiform encephalopathy. *Ann Neurol* 1995; **38**:245-253.
60. Özel M, Xi Y-G, Baldauf E, Diringer H, Pocchiari M. Small virus-like structure in brains from cases sporadic and familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1994; **344**:923-924.
61. Tobias E, Mann C, Bone I, De Silva R, Ironside J. A case of Creutzfeldt-Jakob disease presenting with cortical deafness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; **57**:872-873.
62. Antoine JC, Laplanche JL, Mosnier JF, Beaudry P, Chatelain J, Michel D. Demyelinating peripheral neuropathy with Creutzfeldt-Jakob disease and mutation at codon 200 of the prion protein gene. *Neurology* 1996; **46**:1123-1127.
63. Shabtai H, Nisipeanu P, Chapman J, Korczyn AD. Pruritus in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1996; **46**:940-941.
64. Roos R, Gajdusek DC, Gibbs jr CJ. The clinical characteristics of transmissible Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 1973; **96**:1-20.
65. Kretschmar HA, Ironside JW, De Armond SJ, Tateishi J. Diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1996; **53**:913-920.

66. Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, Lee KH, Harrington MG. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1996; **335**:924-930.
67. Rosenmann H, Meiner Z, Kahana E et al. Detection of 14-3-3 protein in CSF of genetic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1997; **49**:593-595.
68. Harrington MG, Merril CR, Asher DM, Gajdusek DC. Abnormal proteins in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 1986; **315**:279-283.
69. Brown P, Rodgers-Johnson P, Cathala TF, Gibbs CJ, Gajdusek DC. Creutzfeldt-Jakob disease of long duration: clinico-pathological characteristics, transmissibility and differential diagnosis. *Ann Neurol* 1984; **16**:295-304.
70. Gerstmann J, Straüssler E, Scheinker I. Über eine eigenartige hereditär-familiäre Erkrankung des zentralnervensystem. *Z Gesante Neurol Psychiatr* 1936; **154**:736-769.
71. Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs CJ. Creutzfeld-Jacob disease virus isolation from the Gerstmann-Straüssler syndrome. *Brain* 1981; **104**:559-588.
72. Hsiao K, Cass C, Schellenberg GD, Bird T, Devine-Gage E, Wisniewski H, Prusiner SB. A prion protein variant in a family with the telencephalic form of Gertsman-Straüssler-Scheinker syndrome. *Neurology* 1991; **41**:681-684.
73. Tranchant C, Doh-Ura K, Steinmetz G, Chavalier Y, Kitamoto T, Tateishi J, Warter JM. Mutation du codon 117 du gène du prion dans une maladie de Gerstmann-Straüssler-Scheinker. *Rev Neurol (Paris)* 1991; **147**:274-278.
74. Warter JM, Steinmetz G, Rumbach L, Marescaux C, Heldt N, Collard M. Les démences transmissibles. I. Le syndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker. *J Méd Strasbourg* 1983b; **14**:29-32.
75. Barbanti P, Fabbrini G, Salvatore M, Petraroli R et als. Polymorphism at codon 129 or codon 219 of PRNP and clinical heterogeneity in a previously unreported family with Gertsman-Straüssler-DScheinker disease (PrP-P 102 L mutation). *Neurology* 1996; **47**:734-741.
76. Lugaressi E, Medori R, Montagna P et al Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Engl J Med* 1986; **315**:997-1003.
77. Silburn P, Cervenáková L, Varghese P, Tannenber A, Brown P, Boyle R. Fatal familial insomnia: a seventh family. *Neurology* 1996; **47**:1326-1328.
78. Gallassi R, Morreale A, Montagna P, Cortelli P, Avoni P, Castelloni R, Gambetti P, Lugaressi E. Fatal familial insomnia: behavioral and cognitive features. *Neurology* 1996; **46**:935-939.
79. Perani D, Cortelli P, Lucignani G, Montagna P, Timper P, Gallassi R, Gambetti P, Lenzi GL, Lugaressi E, Fazio F. (18 F) FDG PET in fatal familial insomnia: the functional effects of thalamic lesions. *Neurology* 1993; **43**:2565-2569.
80. Cortelli P, Perani D, Parchi P, Grassi F et al. Cerebral metabolism in fatal familial insomnia: relation to duration, neuropathology and distribution of protease-resistant prion protein. *Neurology* 1997; **49**:126-133.
81. Nagayama M, Shinohara Y, Furukawa H, Kitamoto T. Fatal familial insomnia with a mutation at codon 178 of the prion protein gene: first report from Japan. *Neurology* 1996; **47**:1313-1316.
82. Mc Lean CA, Storey E, Gardner RJM et al. The D178N (Cis-129M) "fatal familial insomnia" mutation associated with diverse clinico-pathologic phenotypes in an Australian kindred. *Neurology* 1997; **49**:552-558.
83. Goldfarb LG, Haltia M, Brown P et al. New mutation in scrapie amyloid precursor gene (at codon 178) in Finnish Creutzfeldt-Jakob kindred. *Lancet* 1991; **337**:425.
84. Rossi G, Macchi G, Porro M et al. Fatal familial insomnia. Genetic, neuropathologic and biochemical study of a patient from a new Italian kindred. *Neurology* 1988; **50**:688-692.
85. Chapman J, Arlazoroff A, Goldfarb LG, Cernakova L, Neufeld MY, Werber E, Herbert M, Brown P, Gajdusek DC, Korczyn AD. Fatal insomnia in a case of familial Creutzfeldt-Jakob disease with the codon 200 Lys mutation. *Neurology* 1996; **46**:758-761.
86. Lanska DJ, Currier RD, Cohen M, et al. Familial progressive subcortical gliosis. *Neurology* 1994; **44**:1633-1643.
87. Gambetti P. Prion in progressive subcortical gliosis revisited. *Neurology* 1997; **49**:309-310.
88. Samaia HB, Mari J de J, Vallada HP, Moura RP, Simpson AJG, Brentani RR. A prion-linked psychiatric disorder. *Nature* 1997; **390**:241.
89. Editorial. EEB and scrapie: agents for change. *Lancet* 1988; **2**:607-608.