

# ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Enfermedades priónicas humanas

NIMROD SHABTAI BARASHI GOZAL,<sup>1</sup> CATALINA VARGAS ACEVEDO,<sup>1</sup> LUIS ALFONSO ZARCO<sup>2</sup>

### Resumen

Los priones son partículas proteicas que, tras una alteración en su estructura secundaria en un proceso postraducción, se vuelven patógenos infecciosos y son responsables de las encefalopatías espongiformes transmisibles (EET). La EET más común en humanos es la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) que, según su causa y sus características clínico-patológicas, puede dividirse en cuatro formas: esporádica, genética, iatrogénica y variante. Esta enfermedad se manifiesta como una demencia rápidamente progresiva en personas de mediana edad y ancianos; presenta una incidencia anual de aproximadamente un caso por millón de habitantes. En el presente artículo se realizará una revisión sistemática de la literatura basada en artículos publicados en los últimos diez años acerca de la ECJ, utilizando las bases de datos MedLine y Embase.

**Palabras clave:** prion, síndrome de Creutzfeldt-Jakob y demencia.

### Title: Human Prion Diseases

### Abstract

Prions are proteinaceous particles that due to an alteration of its secondary structure on a post-translational process, they can become infectious pathogens responsible for Transmissible Spongiform Encephalopathies (TSEs). The most common TSE in humans is the Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD), which can be divided into 4 forms according to its cause and its clinico-pathological presentation: Sporadic CJD, Genetic CJD, Iatrogenic CJD and Variant CJD. This disease has an annual incidence of 1 case per million and is manifested as a rapidly progressive dementia in middle-aged and elderly persons. This article presents a systematic review on CJD based on articles published in the past ten years from MedLine and Embase databases.

**Key words:** Prion, Creutzfeldt-Jakob syndrome and dementia.

---

1 Estudiante de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

2 Médico neurólogo. Profesor asistente, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Recibido: 26/07/2012

Revisado: 20/03/2013

Aprobado: 12/11/2013

## Introducción

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) hace parte de las encefalopatías espongiiformes transmisibles (EET), que se caracterizan por mostrar astro y microgliosis, ausencia de respuesta inflamatoria linfocítica y acumulación de partículas proteicas llamadas priones [1]. En los pacientes, luego de la destrucción del tejido cerebral causada por estos depósitos proteicos, por lo general se evidencia una demencia rápidamente progresiva acompañada por mioclono como síntoma cardinal [2]. Entre las manifestaciones adicionales es común encontrar ataxia cerebelosa, signos extrapiramidales y, en ciertos casos, ceguera cortical.

La ECJ no es la única prionopatía en humanos; también se ha descrito el insomnio esporádico fatal (1997), la prionopatía variable sensible a proteasa (2008) y el Kuru (1953). Esta última se observó en una tribu nativa de Papúa Nueva Guinea y se relacionó con la práctica de canibalismo por parte de sus integrantes, quienes en rituales funerarios de la tribu ingerían tejido cerebral de los difuntos. El descubrimiento y estudio del Kuru, la epidemia de la tembladera en ovejas (también estudiada dentro de las EET) y la epidemia de encefalopatía espongiiforme bovina constituyó el primer acercamiento a lo que hoy en día conocemos como las enfermedades priónicas.

La expresión *enfermedad de Creutzfeldt-Jakob* fue adoptada por Walther Spielmeyer en 1922 basado en los reportes de casos de Creutzfeldt, en 1920, y Jakob, en 1921. Desde entonces se han documentado una serie de diferencias en las bases moleculares y en las manifestaciones clínico-patológicas de esta enfermedad, y a partir de ahí se han definido cuatro formas de presentación: esporádica, genética, iatrogénica y variante.

La esporádica, cuya causa cierta sigue sin precisarse, es la manifestación más común en adultos de mediana edad y se relaciona con el cambio súbito e inesperado de la estructura secundaria de la proteína priónica.

La forma genética de ECJ, que presenta un patrón de herencia autosómico dominante, se origina por diferentes mutaciones en el gen *PRNP*, que codifica para las proteínas priónicas.

La forma iatrogénica es cada vez menos frecuente y se asocia con procedimientos médicos-quirúrgicos, entre los cuales encontramos: tratamientos con hormona de crecimiento humano (hGH) de origen cadavérico, terapias neuroquirúrgicas, transplantes de duramadre y, en un número reducido de casos, transfusiones sanguíneas.

La última forma de presentación de ECJ es la variante vECJ, que se ha relacionado con la epidemia de encefalopatía

espongiforme bovina o “enfermedad de las vacas locas”, lo que lleva a considerarla un factor de riesgo de transmisión y contagio de la ECJ.

El diagnóstico de esta enfermedad y demás EET no se ha logrado concretar. Sin embargo, el uso de métodos como electroencefalograma, análisis molecular de líquido cefalorraquídeo a través de biomarcadores y el uso de imágenes diagnósticas por resonancia magnética, ha ayudado en la identificación, exclusión y posible diagnóstico de la ECJ en humanos. Esta entidad no es de buen pronóstico y en la mayoría de los pacientes que la padecen tiene una expectativa de vida menor a seis meses.

## Método

Se hizo una revisión sistemática en las bases de datos MedLine y Embase. Como términos Mesh se usaron: *Creutzfeldt-Jakob syndrome, Creutzfeldt-Jakob disease, Kuru disease, prion diseases, cerebrospinal fluid, sporadic Creutzfeldt-Jakob, 14-3-3 protein, rapid progressive dementia, prion diseases* y *variant Creutzfeldt-Jakob disease*. Se tomaron en cuenta para esta revisión estudios como reportes de casos, estudios de casos y controles, metanálisis y artículos de revisión publicados en los últimos diez años.

## Priones: fisiología y patología

Stanley B. Prusiner, premio Nobel en Fisiología o Medicina en 1997, fue el

primero en describir el término de *prión* o *proteinaceous and infectious particle* [3]. En un principio, el agente causal de diferentes enfermedades neurodegenerativas, el prión, se consideró un *slow virus* o virus lento de largos periodos de incubación. Posteriormente, gracias al aporte de Prusiner, se definieron las características del prión, al definirlo como una isoforma de la proteína priónica (PrP), que actúa como un agente infeccioso.

## Proteína priónica (PrP): PrP<sup>C</sup> y PrP<sup>Sc</sup>

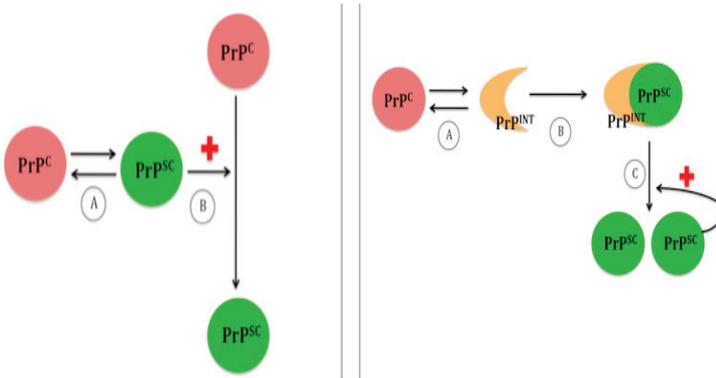
La PrP se compone de 253 aminoácidos y está presente en una gran variedad de poblaciones celulares de diferentes especies [4,5]. A pesar de que no se ha precisado su valor funcional, se cree que está presente en procesos como la activación linfocítica, la plasticidad neuronal, la neuroprotección, la transducción de señales, las funciones metabólicas asociadas a propiedades de unión de cobre y en la diferenciación y neurogénesis de células madre neuronales, al igual que en el recambio de células madre hematopoyéticas [4]. En ratones PrP-knockout se mostraron alteraciones en el ritmo cardíaco y en el manejo del estrés oxidativo, lo que sugirió algunas de sus funciones fisiológicas [1]. Sin embargo, las propiedades patogénicas de esta se derivan de un cambio conformacional en su estructura y no de una alteración en sus funciones. Se ha demostrado por *western blot* que la proteína priónica pasa por diferentes estados de glucosilación, que

se correlacionan con la progresión y la gravedad de la enfermedad [6].

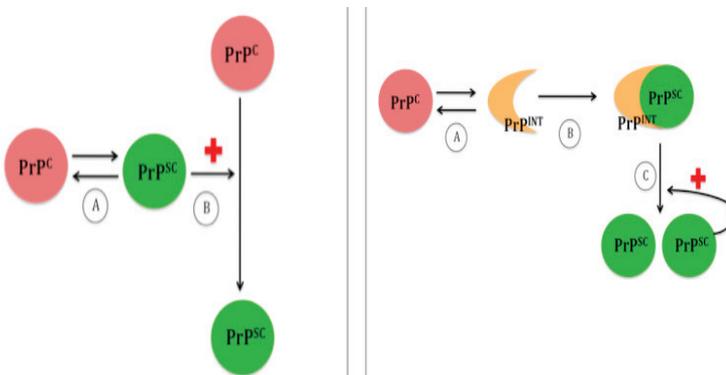
La proteína priónica está codificada por el gen *PRNP*, localizado en el brazo corto (p) del cromosoma 20 [7]. Este gen puede presentar polimorfismos en el codón 129, que codifica valina o metionina y se relaciona con las EET (figuras 1 y 2).

La PrP se encuentra en dos isoformas con algunas modificaciones estructurales. La primera, o proteína priónica celular ( $PrP^C$ ), es una proteína glucosilada monomérica de 209 aminoácidos, producida en el retículo endoplásmico y transportada a la membrana celular.

Esta proteína contiene uniones disulfuro, lo que le permite conservar una es-



**Figura 1.** Modelo de propagación nuclear por condensación no covalente. El  $PrP^C$  sufre un cambio reversible y se transforma en  $PrP^{Sc}$  (A) que promueve la conversión de más  $PrP^C$  en  $PrP^{Sc}$  (B)



**Figura 2.** Modelo de desnaturalización-renaturalización. El  $PrP^C$  se transforma de manera reversible en una forma intermedia de la proteína,  $PrP^{INT}$  (A). La forma intermedia se une a  $PrP^{Sc}$ , forma el complejo  $PrP^{INT} + PrP^{Sc}$  (B) y el  $PrP^{Sc}$  cataliza el proceso de conversión del complejo a más  $PrP^{Sc}$  (C)

estructura secundaria de  $\alpha$ -hélice y la hace susceptible a la degradación con proteasas y detergentes [3-5,8]. Por otra parte, la segunda isoforma consta de un cambio en la estructura secundaria de la PrP<sup>C</sup> por un plegamiento erróneo de la proteína en la membrana plasmática celular para formar una estructura en lámina- $\beta$  parcialmente resistente a la degradación con proteasas y resistente a detergentes. Esta proteína priónica modificada se conoce como PrP<sup>SC</sup> y es la entidad patológica de los priones ya que, por su estructura secundaria en lámina- $\beta$ , es más susceptible a la agregación [8].

Es indispensable entender que el cambio conformacional de PrP se hace sobre la misma cadena polipeptídica que sufre un plegamiento anómalo, por lo que se debe pensar que esta proteína en particular debe tener una secuencia de aminoácidos específicos dentro de su cadena que la haga potencialmente priogénica [3]. Es esta modificación en la proteína la que hace que PrP<sup>C</sup> se convierta en PrP<sup>SC</sup>.

Una característica esencial de PrP es la carencia de ácidos nucleicos. Esto lleva a repercusiones que van más allá de la patología descrita, pues al no tener material genético, es una proteína que, a diferencia de la mayor parte de nuestro proteoma, no se rige por el dogma central de la biología. Por lo tanto, las particularidades de los priones llevan a pensar en un diferente e innovador mecanismo

de acción y de comunicación entre moléculas orgánicas.

### ***PrP<sup>SC</sup> y la fisiopatología de las encefalopatías espongiiformes transmisibles***

Con base en las características de los priones, se reconocen tres nociones esenciales que ayudan a entender las EET desde su estructura. En primer lugar se habla de la capacidad de propagación de PrP<sup>SC</sup>; en segundo lugar se describe la destrucción celular, especialmente neuronal, por agregación proteica, y por último se habla de la señalización proteica [3]. Estos tres puntos evidencian el efecto nocivo de los priones sobre la plasticidad e integridad del tejido nervioso. Así mismo, se cree que la presencia de PrP<sup>SC</sup> en la membrana plasmática neuronal de la sinapsis explica la rápida extensión de la degeneración espongiiforme en el tejido cerebral y que simula un edema intracelular [9].

Para responder a la pregunta sobre la comunicación y señalización en los priones se desarrollaron dos modelos de la propagación [3]. El primero es el de polimerización-nuclear por condensación no covalente (figura 1), que postula que hay una conversión rápida y reversible de PrP<sup>C</sup> en PrP<sup>SC</sup> y luego una conversión más lenta e irreversible de otras PrP<sup>C</sup>. Sin embargo, luego de tener una acumulación lo suficientemente grande de PrP<sup>SC</sup>, se favorece la conversión de más PrP<sup>C</sup> a la forma anómala.

El segundo modelo es el de desnaturalización-renaturalización (figura 2), en el cual hay un cambio reversible de PrP<sup>C</sup> a una proteína modificada intermedia o PrP<sup>INT</sup>, que luego hace un cambio irreversible sumamente lento para convertirse en PrP<sup>SC</sup>. A pesar de lo lenta que es la primera conversión, una vez producida PrP<sup>SC</sup>, esta es capaz de catalizar la segunda reacción y de esa forma propagarla, con el fin de formar grandes cantidades de PrP<sup>SC</sup>. La finalidad en ambos modelos radica en la formación de placas amiloides, que contribuyen a la degeneración cortical.

Dentro del espectro de las prionopatías, las únicas que no tienen una explicación fisiopatológica debidamente establecida son las esporádicas (ECJ esporádica, prionopatía variable sensible a proteasa y el insomnio esporádico fatal). Se han propuesto múltiples mecanismos fisiopatológicos para explicar el error espontáneo del plegamiento de la PrP<sup>C</sup>; sin embargo, el más aceptado es la falla del complejo de control de calidad celular, el cual se compone de proteínas chaperonas encargadas de que los nuevos polipéptidos formados alcancen su debida conformación. Es sabido que en condiciones normales puede haber errores en la formación de las cadenas polipeptídicas que son controlados por este sistema; no obstante, con la edad el complejo de control puede sobrecargarse y disminuir así su capacidad y calidad. Secundario a esta serie de eventos au-

menta la concentración de PrP<sup>C</sup> mal plegada, lo que predispone a su conversión a PrP<sup>SC</sup> y su posterior propagación por vía nerviosa hacia áreas cerebrales en las que su acumulación causará alteraciones estructurales y funcionales. Otra teoría propone la existencia de una proteína priónica insoluble o prion silente (iPrP), el cual es un estadio intermedio entre PrP<sup>C</sup> y PrP<sup>SC</sup> que se encuentra latente y que, como consecuencia del fallo en el complejo de control, se convierte a la forma patógena de la proteína y desencadena la enfermedad [8].

### **Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica**

La forma esporádica de la ECJ es, sin duda alguna, la enfermedad priónica más común en humanos, pues representa aproximadamente el 85%. Tiene una incidencia de aproximadamente 1,5 por millón de personas y su pico de presentación es a los 70 años [7].

Se define como una enfermedad neurodegenerativa, cuya etiología sigue sin conocerse con certeza, aunque se sostiene la hipótesis de que se debe a la producción espontánea de la proteína anómala PrP<sup>SC</sup>. Esto ocurre como consecuencia de mutaciones somáticas del gen *PRNP*, por cambios aleatorios en la estructura de la proteína PrP<sup>C</sup> o por una infección por agentes omnipresentes en el ambiente (todavía no muy dilucidada) [10,11].

Sin importar cuál sea la causa exacta de la ECJ esporádica, es sabido que las características clínicas e histopatológicas de la enfermedad están determinadas por dos factores: las propiedades mismas de PrP<sup>Sc</sup> acumulada en el tejido cerebral del paciente y por los polimorfismos de metionina/valina en el codón 129 del gen *PRNP*, de los cuales se evidencian 6 isotipos: MM1, MM2, MV1, MV2, VV1 y VV2 [8,12]. Estos tienen repercusiones en la susceptibilidad de los pacientes a presentar esta forma de ECJ, que la aumentan en aquellos pacientes homocigotos para el polimorfismo 129MV y la disminuyen, o hasta le confieren cierta clase de protección, en los heterocigotos [11,13,14]. Así mismo, los diferentes fenotipos de la proteína conllevan diferencias en el periodo de incubación, la distribución de la vacuolización en sistema nervioso central y la producción de placas amiloides, que a su vez determinan el curso y la sobrevida de los pacientes [15].

Un estudio realizado en el 2011 por Sánchez-Juan et al. demostró, a partir de una población de 134 pacientes con ECJ esporádica y 194 pacientes control, que cierto polimorfismo es capaz de alterar la edad de presentación de la enfermedad en los pacientes [13]. Encontraron que aquellos con el alelo polimórfico *PRNP* G310C presentan la enfermedad en etapas más tempranas de la vida. Además, relacionaron ese polimorfismo con los ya descritos, al mostrarse con mayor ries-

go de manifestación temprana de la enfermedad aquellos pacientes con *PRNP* 129MM y *PRNP* G310C.

Los pacientes con esta forma de la enfermedad tienen una presentación clínica de carácter heterogéneo, la cual se debe a los distintos polimorfismos del gen *PRNP* y a los subtipos de la enfermedad derivados de ellos. Típicamente se observa una demencia rápidamente progresiva, ataxia cerebelosa y mioclonos, siendo este último un signo característico (aunque no excluyente de las otras formas de ECJ). La pérdida del habla y de la habilidad para caminar son signos que se presentan tempranamente en estos pacientes [10,16], mientras que en su fase terminal se encuentran en estado de mutismo acinético [17].

La ECJ representa el 90% de las prionopatías esporádicas y, como consecuencia de los diferentes isotipos del gen *PRNP*, se pueden encontrar dos subtipos clínicos: el cognitivo y el atáxico. En el subtipo cognitivo predominan los isotipos MM1 y MV1, que causan entre el 55 y el 70% de las prionopatías esporádicas, más comúnmente en pacientes entre los 30 y los 70 años de edad. Clínicamente se presentan con afectación cognitiva múltiple y confusión, así como con alteraciones visuales corticales, ataxia y mioclonos espontáneos o inducidos. Usualmente se encuentran síntomas psiquiátricos que anteceden al inicio del cuadro descrito como son ansiedad, cambios en el humor

y disprosexia. En algunos pacientes el examen neurológico puede ser normal; sin embargo, antes de los síntomas corticales, se pueden encontrar signos extrapiramidales o cerebelosos. En otros pacientes, aunque menos frecuente, se puede ver predominio de ataxia sobre el deterioro cognitivo, epilepsia concomitante y alteraciones visuales como ceguera cortical, defectos campimétricos y distorsión de la imagen. Es importante resaltar que este subtipo de la ECJ esporádica es de muy rápida progresión, incluso con instauración de síntomas prodrómicos en pocos días, aparición de signos piramidales y extrapiramidales en las primeras semanas y de un estado vegetativo y en algunos casos la muerte en los primeros 4 meses [8].

En los dos subtipos anteriores, los hallazgos positivos en el EEG son más frecuentes: se presentan complejos de ondas agudas periódicas bilaterales y sincrónicas con una frecuencia de ~0,5-2,0 por segundo [18]. Sin embargo, es importante resaltar que los cambios en el EEG, con excepción de la forma variante, no se observan en estadios tempranos de la enfermedad, sino que aparecen alrededor de la semana 12 de evolución, lo que les da una baja sensibilidad (~66%) y especificidad (~74%) [19]. Así mismo, estos complejos pueden presentarse en otras enfermedades, de las cuales es importante realizar el diagnóstico diferencial, como son enfermedad de Alzheimer, encefalopatía hepática,

intoxicación por litio, hiperamonemia, carcinomatosis meníngea y otras [16].

Dentro del subtipo cognitivo también hay que considerar los isotipos menos frecuentes MM2 y VV1 que, dentro de la ECJ esporádica, representan el 2-10% y 1-4%, respectivamente. En este caso, los pacientes presentan un deterioro cognitivo como síntoma único durante algunos meses. El isotipo MM2 se caracteriza por presentar apraxia y afasia amnésica con un curso de aproximadamente 14 meses y con una instauración del cuadro de demencia 5 meses posterior al inicio del cuadro. Aun en etapas tempranas se pueden encontrar hallazgos característicos en resonancia magnética y aumento de las proteínas 14-3-3 y tau en LCR en el 50% de los casos; pero en menos de la mitad de los pacientes se encuentran cambios en el EEG, por lo que no representa un método diagnóstico confiable. Los hallazgos clínicos, que tienden a aparecer en los primeros cinco meses, son principalmente mioclono, signos piramidales y extrapiramidales y alteraciones autonómicas. A diferencia del anterior, la edad de inicio en el caso del isotipo VV1 está alrededor de los 41 años y, por tener una progresión más lenta, es difícil de diferenciar de la forma variante de ECJ. Sin embargo, en resonancia magnética se observa un aumento en la intensidad cortical y de ganglios basales, mientras que en la forma variante se observa signo pulvinar bilateral. En estos pacientes

las proteínas 14-3-3 y tau son positivas en un 100 % de los casos [8].

Por otro lado, en el subtipo atáxico predominan los isotipos VV2 y MV2, que causan hasta el 33 % de los casos de ECJ esporádica y se presentan con ataxia y afectación cognitiva meses antes del compromiso extrapiramidal y el mioclonos. Previo al compromiso extrapiramidal se observan únicamente síntomas como ataxia y deterioro cognitivo; y durante la instauración del cuadro se pueden ver cambios comportamentales acompañados de alteraciones en la marcha. Los hallazgos en resonancia magnética y el análisis de líquido cefalorraquídeo son de gran sensibilidad en estos casos, mientras que los cambios electroencefalográficos son menos comunes y, en caso de aparecer, se observan en estadios muy avanzados de la enfermedad. La progresión del cuadro demencial es más rápida en presencia de VV2, con una supervivencia dos a tres veces menor que los pacientes con MV2. En resonancia magnética ambos isotipos se caracterizan por presentar hiperintensidad talámica y en ganglios basales; a diferencia del MM1, que tiene poco o ningún compromiso talámico en resonancia [8,20].

Es importante que el médico tratante, a la hora de realizar el diagnóstico, tenga en cuenta que la presentación de la enfermedad es variable y que es posible que el paciente muestre patrones clínicos muy diferentes. Unos cursan con un

síndrome cerebeloso de manera aislada durante varias semanas antes de mostrar signos de demencia, mientras que otros se presentan con problemas visuales que desembocan en ceguera cortical [16].

Los pacientes con la forma esporádica de esta enfermedad pueden clasificarse como casos posibles, probables o definitivos. Se habla de *posibles* cuando existe demencia rápidamente progresiva acompañada de dos de los siguientes síntomas: mioclonos, síntomas cerebelosos o visuales, signos piramidales o extrapiramidales, mutismo acinético y curso de la enfermedad menor a 2 años. Para clasificar el caso como *probable* se deben observar las ondas electroencefalográficas características de ECJ o concentraciones elevadas de proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo. Los casos *definitivos* requieren estudio histopatológico de una muestra de tejido cerebral con cambios espongiiformes o reactividad de PrP<sup>Sc</sup> [14].

Esta forma de la ECJ es de rápida evolución. Se reporta una duración media de ~4 meses, aunque 2/3 de los pacientes sobreviven 6 meses; el 14%, 1 año o más, y el 5%, 2 años o más.

Para el diagnóstico de la enfermedad, como se explicará más adelante, se recomienda el uso del electroencefalograma, análisis de líquido cefalorraquídeo y de las imágenes por resonancia magnética [16].

Como se mencionó, dentro del grupo de las prionopatías esporádicas figuran el insomnio esporádico fatal y la prionopatía variable sensible a proteasa. El primero es la forma más rara de este tipo de patologías, con una edad media de presentación de 46 años y una duración de ~24 meses. El insomnio esporádico fatal tiene una presentación clínica variable, en que predomina la alteración cognitiva y la ataxia acompañados de insomnio; mientras que los síntomas psiquiátricos, visuales y disautonómicos son menos frecuentes. Hasta la fecha se han reportado 31 casos en el mundo, en los cuales la polisomnografía y la tomografía por emisión de positrones han demostrado mayor utilidad diagnóstica.

En la polisomnografía se observa, aun en estadios tempranos de la enfermedad, una reducción en los hallazgos electroencefalográficos típicos de la fase N2 del sueño no REM (complejos K y espigas del sueño); entre tanto, en la tomografía por emisión de positrones se observa hipometabolismo talámico con afectación variable de la región cortical [8].

Por otra parte, la prionopatía variable sensible a proteasa representa el 2-3 % de los casos de prionopatías esporádicas. Por su presentación al inicio del cuadro, puede ser diagnosticada como una demencia atípica y pasarse por alto, por lo que es posible que en el mundo esta enfermedad sea subdiagnosticada. La edad media de presentación de esta

variante oscila entre los 70 años, pero varía dependiendo del isotipo presente (en el 129VV a los ~67 años, 129MV a los ~74 años y 129MM a los ~78 años).

Dentro de las manifestaciones clínicas se observa un trastorno psiquiátrico importante, con signos como psicosis y cambios comportamentales. Asociado a esto se observa déficit del lenguaje, deterioro cognitivo, afectación de funciones dependientes del lóbulo frontal y, a medida que progresa la enfermedad, se puede observar parkinsonismo y ataxia. A la hora del diagnóstico, es importante resaltar que el estudio de proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo resulta negativo en la gran mayoría de los casos y que en la resonancia magnética se encuentran cambios inespecíficos como atrofia cortical difusa [8].

### **Variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob**

La aparición de la forma variante de la ECJ se ha relacionado con la epidemia de encefalopatía espongiiforme bovina (EEB) en el Reino Unido. Desde 1980 y hasta la actualidad se han identificado más de 180.000 casos de EEB en el ganado británico, con un pico en 1992 [3]. En estas vacas se encontraron tanto concentraciones elevadas de PrP como indicios sintomáticos de la enfermedad. La epidemia surgió como consecuencia de un nuevo método de alimentación en el que, con el fin de aumentar el contenido

proteico del animal, usaban carne y huesos de pollos, cabras y cerdos, además de las vísceras de las vacas, potencialmente infectados. Entonces, considerando los casos no reportados de EEB, además de aquellos que sí se identificaron, existe la posibilidad de que alrededor de tres millones de vacas infectadas hayan formado parte de la alimentación de gran parte de la población británica [7].

En 1996 se reportó un caso de ECJ cuyas manifestaciones clínicas no coincidían del todo con las tres formas que se conocían hasta el momento. Basándose en estas diferencias se describió la forma variante de la enfermedad o vECJ [17]. Luego de estudios moleculares se encontraron tres características que permitieron concluir que el agente infeccioso en estos pacientes era el mismo que el de las vacas con EEB. En primer lugar, la edad promedio en estos pacientes era de 26 años, lo que difiere en ~40 años con los otros tipos de ECJ. Por otro lado, las lesiones histopatológicas en el tejido nervioso eran las mismas en ambos casos. Finalmente, en el agente infeccioso se observaron unas características únicas de origen no humano [3]. Este descubrimiento tuvo repercusiones más allá de la enfermedad que se estaba describiendo, pues cuestionaba la existencia de características especie-específicas del agente infeccioso que debían actuar como una barrera en la transmisión entre diferentes especies. Como los pacientes diagnosticados con vECJ estuvieron expuestos a

la epidemia de EEB, fue posible concluir que en efecto, la barrera entre especies no existe en el caso de la transmisión de la enfermedad priónica bovina.

El estudio de las enfermedades priónicas llevó a conocer la existencia de diferentes polimorfismos del codón 129 del gen *PRNP*. Estos codifican para varios tipos de PrP<sup>Sc</sup>, de los cuales el tipo 4 está relacionado con esta forma de presentación de la enfermedad [11]. A su vez, ~87% de los pacientes diagnosticados con la forma vECJ hasta el 2006 tenían el polimorfismo 129MM [17]. Sin embargo, se cree que los demás polimorfismos del codón 129 (VV y MV) pueden tener periodos de incubación de la infección más largos, razón por la cual no se han visto en los pacientes que presentan la enfermedad en cuestión.

El aumento en el nivel de PrP<sup>Sc</sup> fue evidente en el tejido nervioso, pero también se encontró en tejido linforreticular periférico como el bazo, las amígdalas, algunos ganglios linfáticos y tejidos linfoides asociados al tubo digestivo (el apéndice vermiforme y las placas de Peyer). Esto sugiere que los linfocitos son los responsables en portar la infección durante el periodo de incubación de la enfermedad. Con base en esto, en el 2004 en el Reino Unido se evaluaron al azar más de 12.000 apéndices, de los cuales 3 resultaron positivos para vECJ en incubación. Esto sugirió que, para ese momento, ~237 personas por millón de

habitantes podían padecer de EEB y sin haber mostrado síntomas [17].

La forma variante de la ECJ es de difícil diagnóstico en sus primeras etapas, puesto que los primeros síntomas son de carácter psiquiátrico y comportamental, como la depresión, el comportamiento antisocial y la ansiedad, por lo que a veces se diagnostica un trastorno psiquiátrico antes de pensar en otra afección. Junto con estos síntomas puede haber dolor persistente y luego de aproximadamente seis meses se desarrolla ataxia cerebelosa, acompañada de movimientos involuntarios coreiformes, distónicos o mioclónicos. De manera progresiva, las lesiones neuronales se traducen en una pérdida de las capacidades cognitivas junto con rigidez e hiperreflexia. Al igual que en la forma esporádica de ECJ, la etapa terminal se caracteriza por un estado de mutismo acinético.

El diagnóstico de vECJ se hace a través de la medición de la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo. Sin embargo, el aumento de este marcador solo está presente en el 50% de los casos [16]. Si se usa resonancia magnética se puede aproximar al diagnóstico por la presencia del *signo pulvinar*; mientras que el electroencefalograma no presenta complejos atípicos en estos pacientes. Por último, en el análisis histopatológico, es característico encontrar placas amiloides tipo Kuru rodeadas de lesiones

espongiformes, lo que se conoce como *placa florida* [14].

La tasa media de supervivencia en pacientes con vECJ es de 14 meses, lo que difiere considerablemente de las otras formas de ECJ, cuyo pronóstico muestra una supervivencia menor.

### **Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob genética**

La forma genética de la ECJ se define como aquella causada por inserciones, deleciones o mutaciones específicas del gen de la proteína priónica (*PRNP*) ubicado en el brazo corto (p) del cromosoma 20. Estas anomalías genéticas tienen un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia completa o muy alta dependiendo de la mutación.

Por su carácter hereditario, se creería que esta forma de la enfermedad se presenta en edades tempranas; sin embargo, se ha observado una gran variabilidad en la edad de aparición de la enfermedad y su duración. Se estima que entre el 10-15% de los casos reportados como ECJ son de causa genética, aunque no es posible saberlo con certeza debido a la variabilidad en la edad de presentación de la enfermedad [16].

Los pacientes tienden a presentar ataxia cerebelosa progresiva, pero las características clínicas de estos pacientes son variables y en muchos casos puede imitar

cualquiera de las otras formas de la enfermedad, lo que dificulta su diagnóstico. También es importante saber que, a pesar de ser una enfermedad genética, es posible que se presenten casos sin historia familiar previa [17].

Entre las mutaciones e inserciones responsables de esta forma de ECJ encontramos: E200K, R208H, D178N, T183A, M232R, inserción 144pb y otras más, de las cuales la E200K es la más frecuente [16,18].

La mutación E200K consiste en un cambio de GAG a AAG en el codón 200 del gen *PRNP* y se encuentra frecuentemente asociada al polimorfismo 129M. Tiene una penetrancia variable y dependiente de la edad, por lo que se presenta casi completa alrededor de la novena década de la vida. Se ha identificado en varios países y se piensa que está asociada a un ancestro común de origen judío sefardí, cuyos descendientes emigraron de España y Portugal a causa de la Inquisición [18].

Como manifestaciones clínicas tempranas, en el caso de esta mutación se observan la pérdida de memoria y la confusión. A continuación el paciente presenta ataxia cerebelosa y mioclonos, al mismo tiempo que muestra descargas periódicas en el electroencefalograma, patrón que sugiere el diagnóstico de ECJ, sobre todo de su forma esporádica [18].

La ECJ genética causada por E200K se manifiesta alrededor de los 61 años de edad, con una supervivencia promedio menor de un año, muy parecida a la forma esporádica y, por ende, dificulta su diferenciación. Para esto es necesaria la detección de la mutación de *PRNP* en un análisis sanguíneo.

### **Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica**

La aparición de la forma iatrogénica de ECJ puso en evidencia la posibilidad de su transmisión. Esto se comprobó durante la segunda mitad del siglo XX, con el aumento en el número de pacientes con ECJ, en los cuales se pudo aislar una intervención médico-quirúrgica como el agente causal. Se describen principalmente tres formas de transmisión iatrogénica de ECJ como terapias neuroquirúrgicas, tratamientos con hormona de crecimiento humano y trasplantes de duramadre.

Los primeros indicios de transmisión de la enfermedad se encontraron en tres pacientes que presentaban síntomas correspondientes con ECJ. Todos fueron operados en un mismo quirófano y con instrumentos usados previamente en pacientes con esta misma enfermedad [16], lo que indica que el riesgo de infección entre humanos es latente, en especial en el tejido nervioso.

Poco después hubo una epidemia causada por el uso de tratamientos con

hormona de crecimiento humano de origen cadavérico. Se usaron miles de glándulas pituitarias *post mortem* para producirla, por lo que se presume que dentro del conjunto de estas glándulas, debía de haber unas de sujetos que murieron con ECJ. La enfermedad en estos pacientes tuvo un periodo de incubación de 15 años (con un rango de 4 a 36 años) y afectó principalmente a jóvenes, porque el tratamiento se usa para personas en crecimiento [3].

Los injertos de duramadre fueron implementados, con el fin de mejorar la recuperación de pacientes luego de intervenciones neuroquirúrgicas. Estos fueron sacados de cadáveres, por lo que se mantiene la teoría de que el tejido debió de ser de un sujeto con ECJ. El primer paciente con ECJ iatrogénica por un injerto de duramadre se identificó en Estados Unidos, en 1987 [16], y se relacionó con *Lydura*, que fue el injerto específico utilizado para dicha técnica. Esta forma iatrogénica de ECJ tiene un periodo de incubación de 11 años (con un rango de 16 meses a 23 años) [3].

En estas tres primeras formas de transmisión se resalta la susceptibilidad que genera la presencia del polimorfismo en el codón 129 del gen *PNRP* a presentar la enfermedad; pero no es la causa directa de la aparición de esta variante. En el ejemplo de los injertos de duramadre, la presencia del codón 129MV actúa como factor de riesgo, mientras que en el

tratamiento con hormona de crecimiento humano es la homocigosidad del codón, es decir, 129MM o 129VV, lo que se constituye en un factor de riesgo para desarrollar la enfermedad.

Cada forma de ECJ iatrogénica tendrá diferentes manifestaciones clínicas. En la transmisión por instrumentos quirúrgicos, los signos y los síntomas no se pueden separar de la presentación clásica de la forma esporádica de ECJ. Sin embargo, en la infección periférica con la hormona de crecimiento, las manifestaciones se caracterizan por la aparición temprana de síndrome cerebeloso, que empeora progresivamente y afecta en primer lugar la marcha. En este caso, el mioclonos aparece más tardíamente y la demencia es menos frecuente. Por último, en los injertos de duramadre las manifestaciones clínicas varían enormemente, pero los signos iniciales son similares a los de la ECJ esporádica.

### **Diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob**

En la actualidad, a pesar de los grandes avances de la medicina y la biotecnología, así como del entendimiento de esta entidad específica, todavía no existe un método de diagnóstico no invasivo que sea determinante de la ECJ en pacientes vivos. Para esto es necesario que se realice un estudio patológico del tejido afectado, por lo que se requiere una biopsia, que se justifica en caso de que exista la

posibilidad de otro diagnóstico que sí sea curable, o en el peor de los casos durante una autopsia [17].

Para el diagnóstico efectivo de la enfermedad, aparte de los signos clínicos como mioclonos, demencia rápidamente progresiva y ataxia cerebelosa, existen una serie de estudios clave como las imágenes por resonancia magnética, el análisis de líquido cefalorraquídeo y el electroencefalograma [18]. Se espera que en pacientes con ECJ, estas pruebas y sus respectivos resultados logren guiar al médico a un diagnóstico oportuno y temprano.

### ***Resonancia magnética***

En principio, las imágenes de resonancia magnética eran usadas en el proceso diagnóstico de la ECJ, con el fin de excluir otras posibles patologías causantes de demencia y los demás signos observados en el paciente. Hoy en día se ha observado que los pacientes presentan signos particulares en distintas áreas del encéfalo que sugieren el padecimiento de alguna de las formas de ECJ, siendo de especial ayuda en el diagnóstico de la forma variante de la enfermedad.

En personas con ECJ genética, los estudios por resonancia magnética son más útiles en la exclusión de otros diagnósticos, pero el paciente no presentará cambios característicos en sus imágenes. No obstante, en aquellos pacientes que son sintomáticos, es muy posible que

se evidencien cambios atróficos en las imágenes [21].

Así como en el caso de la ECJ genética, a los pacientes con la forma esporádica también se les realizan estudios de resonancia magnética con el fin de descartar otras enfermedades [17]. Sin embargo, esta forma de presentación se diferencia de la pasada en que sí muestra cambios en la imagen que sugieren el diagnóstico, como la hiperintensidad bilateral de los núcleos caudado y putamen [21].

Aquellos que padecen de la ECJ por causa iatrogénica no presentan cambios o patrones de imágenes característicos, sino que varían de acuerdo con su etiología. Pueden presentar hiperintensidad bilateral simétrica de la cabeza del caudado y el putamen, hiperintensidad talámica, hiperintensidad de los ganglios basales y otros [21].

Por último, decimos que la vECJ es la forma de enfermedad priónica en humanos con los cambios más consistentes en imágenes de resonancia magnética. Describimos así dos signos particulares: el *signo pulvinar*, que ya hace parte de los criterios de diagnóstico de vECJ aprobados por la Organización Mundial de la Salud, y el *signo de palo de hockey* [21].

El signo pulvinar fue descrito en 1996 y se presenta en más del 90% de los ca-

sos de vECJ [17]. Se define como una reacción de hiperintensidad bilateral y simétrica de la región posterior del tálamo (pulvinar), en comparación con la que presentan los otros núcleos de sustancia gris profunda y la sustancia gris cortical [21]. Esto se logra mediante el uso de secuencias como T2WI, densidad protónica, DWI y *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR); siendo esta última la más sensible [17,21,22].

Por otra parte, el signo de palo de hockey, que se describió en el 2000, corresponde a la hiperintensidad de los núcleos pulvinar y dorsomedial del tálamo y también constituye un signo clave para el diagnóstico de vECJ [21].

A pesar de ser una herramienta diagnóstica útil, las secuencias convencionales de resonancia magnética no son 100% sensibles en casos atípicos y fases iniciales de la enfermedad. Por esto se han tratado de desarrollar métodos alternativos que aumenten la sensibilidad de estas pruebas, como se documenta en un estudio retrospectivo realizado por Riva-Amarante *et al.* [22] en el 2010, en el cual demuestran que el aumento del b-valor en la secuencia de difusión (DWI) de 1000 s/mm<sup>2</sup> a 3000 s/mm<sup>2</sup> logra una mejor aproximación diagnóstica en pacientes con la forma esporádica de ECJ sin hallazgos previos en secuencias de resonancia convencionales, que aumentan su sensibilidad de 80-100% y especificidad

del 94-100% al usar las secuencias DWI y FLAIR.

En enero del 2011, en la *Revista Americana de Neuroradiología* se reportó un caso de un paciente con marcapasos cardiaco en el cual se utilizó como imagen diagnóstica de ECJ la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa. En este examen se encontró hipometabolismo focal cortical en lóbulos frontal, parietal, temporal y occipital, así como hipometabolismo bilateral en caudado, cerebelo, puente y mesencéfalo, sin afectación de sustancia blanca, característico de esta entidad. Es importante resaltar que estos hallazgos son compatibles con los encontrados en la resonancia magnética realizada *post mortem* en esta paciente [23].

### ***Análisis de líquido cefalorraquídeo***

El análisis de líquido cefalorraquídeo es un método esencial e indispensable para el diagnóstico correcto de la ECJ y su diferenciación con otras causas de demencia en pacientes adultos. Ante la sospecha de ECJ en un paciente, es responsabilidad del médico la realización de una punción lumbar, o en su defecto una punción cisternal o ventricular, para extraer líquido cefalorraquídeo y enviarlo al laboratorio.

En el análisis de líquido cefalorraquídeo en la ECJ se ha documentado elevación de la proteína 14-3-3 (sensibilidad del 93% y especificidad del 80%), pro-

teína tau y proteína S100b, que son indicadores de muerte neuronal [18,24,25]. Así mismo, existe evidencia reciente de que concentraciones alteradas de AMPc y GMPc pueden constituirse como biomarcadores de la enfermedad [26].

Al igual que en el caso de la resonancia magnética, el análisis de proteínas en el líquido cefalorraquídeo no es una prueba definitiva de ECJ, y su sensibilidad varía de acuerdo con la forma de la enfermedad que presenta el paciente, teniendo mayor sensibilidad (85-95%) la detección de la proteína 14-3-3 para la forma esporádica [19]. Sin embargo, como la proteína 14-3-3 es normal en las neuronas, su elevación puede asociarse a otras afecciones neurológicas y dar falsos positivos, como se ha reportado en el caso de encefalitis herpéticas, isquemia cerebral, derrames cerebrales, tumores y enfermedades inflamatorias, entre otras [6,17,18]. A pesar de esto, la Organización Mundial de la Salud aprobó el uso de la prueba de proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo, junto con las imágenes de resonancia magnética, para el diagnóstico de la ECJ esporádica [27].

En el caso de las otras formas de ECJ, la prueba de proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo no es tan sensible. Se ha observado en la mayoría de los estudios en pacientes con la forma genética de ECJ que los niveles altos de esta proteína se evidencian solo en aquellos con las mutaciones E200K y V210I. También

ha surgido la hipótesis de que la edad de presentación de la enfermedad en los pacientes y las mutaciones del codón 129 del gen *PRNP* pueden afectar la sensibilidad de la prueba, aunque todavía no existen evidencias estadísticamente significativas para confirmarlo [24].

En marzo del 2011, un estudio realizado por dos de los departamentos de la Facultad de Medicina de Case Western Reserve University identificó el descenso de la transferrina como un biomarcador importante de la forma esporádica de ECJ en el líquido cefalorraquídeo, ya que refleja la disminución en el metabolismo del hierro, proceso que hace parte de la patogenia de la enfermedad [27].

Para el estudio se analizó el líquido cefalorraquídeo tomado 24 meses antes de la muerte de 99 pacientes diagnosticados con ECJ esporádica y se comparó con el de 75 pacientes con demencias no asociadas a Creutzfeldt-Jakob. Lo que se observó fue una marcada disminución de la transferrina en el líquido cefalorraquídeo en los pacientes con ECJ esporádica que, junto con un examen de proteína tau, se constituye como un método diagnóstico de esta enfermedad con una sensibilidad de ~86%.

Además de lo ya comentado, la prueba tiene otras ventajas como la resistencia de la transferrina a la degradación por proteínasa K, lo que asegura los resultados aun en muestras de LCR poco

preservadas y la obtención de resultados positivos, incluso en muestras contaminadas con sangre, gracias a la isoforma cerebral de la transferrina (Tf-b2). Por último, la abundancia de transferrina en el líquido cefalorraquídeo, a diferencia de otros marcadores, le permite obtener resultados positivos en muestras pequeñas.

En marzo del 2012 se demostró en un modelo de ratas que la alteración de las cantidades de AMPc y GMPc pueden hacer parte del diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas, al compararse la ECJ, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica [26]. En este estudio se observó que en la ECJ los niveles de ambos nucleótidos se encuentran disminuidos, mientras que en las otras dos condiciones solo hay disminución del GMPc, razón por la cual podría usarse como un método diagnóstico específico para la ECJ. Una de las grandes ventajas de esta prueba es la estabilidad de estos nucleótidos a distintas condiciones de manejo de la muestra.

La disminución en las concentraciones de estos nucleótidos en la ECJ parece ser consecuencia de un mayor aclaramiento o menor síntesis de estos, secundarios a la degeneración neurológica que caracteriza esta condición.

La sensibilidad diagnóstica del AMPc en la ECJ, estimada en este estudio, es de ~100%, con una especificidad de

~63,6%. En el caso del GMPc, la sensibilidad es de 66,7% y la especificidad es de ~100%. Al combinarse estos dos, su sensibilidad es de ~80% y especificidad es de ~90,9%, que está dentro del rango aceptado para los biomarcadores ya reportados. La potencia de la prueba aumenta al usar niveles de AMPc en conjunto con los de proteína tau, con una sensibilidad de ~93,3% y especificidad de ~100% con un valor de  $p$  de 0,001 [26].

## Conclusiones

La ECJ es una entidad compleja que se observa, la mayoría de las veces, en pacientes mayores de 60 años de edad y con una incidencia anual de 1-2 casos por millón de personas. Es causada por patógenos infecciosos conocidos como priones, los cuales son partículas protéicas que carecen de ADN y que se acumulan en el tejido cerebral. Esto tiene una serie de repercusiones neurológicas graves que desembocan en la muerte del paciente.

El primer caso descrito de ECJ fue en 1920; sin embargo, la enfermedad solo cobró tanta importancia hasta las epidemias de EEB o “enfermedad de las vacas locas”, ocurridas a finales del siglo pasado, cuando se describió la forma vECJ.

En el ámbito clínico se observa que los pacientes cursan con demencia rápidamente progresiva, ataxia cerebelosa, mioclonos y, en algunos casos, con ce-

guera cortical y signos extrapiramidales. En su fase terminal, luego de ~4 meses de evolución de la enfermedad, los pacientes presentan mutismo acinético y posteriormente fallecen.

A pesar de que no existe un método diagnóstico no invasivo que la confirme, se recomienda el uso de imágenes de resonancia magnética, el análisis proteico del líquido cefalorraquídeo y el electroencefalograma como pruebas alternativas confiables para el diagnóstico de ECJ.

No existe tratamiento conocido para la ECJ, por lo que es de vital importancia su prevención. El esterilizado adecuado de los instrumentos quirúrgicos en las instituciones de salud y las estrictas normas de manejo del ganado bovino en las empresas competentes son algunos de los cuidados tomados hoy en día para prevenir las enfermedades priónicas en humanos.

## Referencias

- Hofmann J, Wolf H, Grassmann A, Arndt V, Graham J, Vorberga I. Creutzfeldt-Jakob disease and mad cows: lessons learnt from yeast cells. *Swiss Med Wkly*. 2012 Jan 24;142:w13505. doi: 10.4414/smw.2012.13505.
- Cohen OS, Prohovnik I, Korczyn AD, Inzelberg R, Nitsan Z, Appel S, et al. Characterization of movement disorders in patients with familial Creutzfeldt-Jakob disease carrying the E200K mutation. *Isr Med Assoc J*. 2012;14(3):162-5.
- Norrby E. Prions and protein-folding diseases. *J Intern Med*. 2011;270:1-14.
- Ryou C. Prions and prion diseases: fundamentals and mechanistic details. *J Microbiol Biotechnol*. 2007;17(7):1059-70.
- Haik S, Brandel J-P. Biochemical and strain properties of CJD prions: Complexity versus simplicity. *J Neurochem*. 2011;119:251-61.
- Torres M, Cartier L, Matamala JM, Hernández N, Woehlbier U, Hetz C. Altered prion protein expression pattern in CSF as a biomarker for Creutzfeldt-Jakob disease. *PLoS One*. 2012;7(4).
- Ironside JW. Variant Creutzfeldt-Jakob Disease. *Haemophilia*. 2010;16:175-80.
- Puoti G, Bizzi A, Forloni G, Safar JG, Tagliavini F, Gambetti P. Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis. *Lancet Neurol*. 2012;11:618-28.
- Safar JG. Molecular pathogenesis of sporadic prion diseases in man. *Prion*. 2012;6(2):108-15.
- Oxford University Press on Behalf of the Guarantors of Brain. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: discrete subtypes or a spectrum of disease? *Brain*. 2009;132:2627-9.
- Hill AF, et al. Molecular classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2003;126:1333-46.
- Oxford University Press on Behalf of the Guarantors of Brain. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: further twists and turns in a convoluted protein. *Brain*. 2006;129:2238-40.
- Sanchez-Juan P, Bishop MT, Croes EA, Knight RS, Will RG, van Duijn CM, Manson JC. A polymorphism in the regulatory region of PRNP is associated with

- increased risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *BMC Med Genet*. 2011;12(73):1-6.
14. Imran M, Mahmood S. An overview of human prion diseases. *Virology*. 2001;8:559.
  15. Parchi P, Cescatti M, Notari S, Schulz-Schaeffer WJ, Capellari S, Giese A. Agent strain variation in human prion disease: insights from a molecular and pathological review of the National Institutes of Health series of experimentally transmitted disease. *Brain*. 2010;133:3030-42.
  16. Knight RSG, Will RG. Prion diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:i36-42.
  17. Knight R. Creutzfeldt-Jakob disease: a rare cause of dementia in elderly persons. *Clin Infect Dis*. 2006 Aug 1;43(3):340-6.
  18. Brown K, Mastrianni JA. The prion diseases. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010;23(4):277-98.
  19. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2009;132(Pt 10):2659-68.
  20. Krasnianski A, Schulz-Schaeffer WJ, Kallenberg K, Meissner B, Collie DA, Roeber S, et al. Clinical findings and diagnostic tests in the MV2 subtype of sporadic CJD. *Brain*. 2006;129:2288-96.
  21. Macfarlane RG, Wroe SJ, Collinge J, Yousry TA, Jäger HR. Neuroimaging findings in human prion disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:664-70.
  22. Riva-Amarante E, Jiménez-Huete A, Toledano R, Calero M, Alvarez-Linera J, Escribano J, et al. Usefulness of high b-value diffusion-weighted MRI in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurología*. 2011;26(6):331-6.
  23. Zhang WJ, Westover MB, Keary CJ. Premortem diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease aided by positron-emission tomography imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Jan;32(1):E18. doi: 10.3174/ajnr.A2292.
  24. Ladogana A, Sanchez-Juan P, Mitrová E, Green A, Cuadrado-Corrales N, Sánchez-Valle R, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in human genetic transmissible spongiform encephalopathies. *J Neurol*. 2009;256(10):1620-28.
  25. Muayqil T, Gronseth G, Camicioli R. Evidence-based guideline: Diagnostic accuracy of CSF 14-3-3 protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012;79.
  26. Oeckl P, Steinacker P, Lehnert S, Jesse S, Kretschmar HA, Ludolph AC, et al. CSF concentrations of cAMP and cGMP are lower in patients with Creutzfeldt-Jakob disease but not Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One*. 2012;7(3).
  27. Singh A, Beveridge AJ, Singh N. Decreased CSF transferrin in sCJD: a potential pre-mortem diagnostic test for prion disorders. *PLoS One*. 2011;6(3):1-10.

### Bibliografía recomendada

- Appleby BS, Appleby K, Rabins PV. Does the presentation of Creutzfeldt-Jakob disease vary by age or presumed etiology?: A meta-analysis of the past 10 years. 2007;19(4):428-35.
- Brooke FJ, Boyd A, Klug GM, Masters CL, Collins SJ. Lyodura use and the risk of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob Disease in Australia. *Med J Aust*. 2004;180(4):177-81.

- Calero O, Bullido MJ, Clarimón J, Frank-García A, Martínez-Martín P, Lleó A, et al. Genetic cross-interaction between APOE and PRNP in sporadic Alzheimer's and Creutzfeldt-Jakob diseases. *PLoS One*. 2011;6(7).
- Choi YP, Gröner A, Ironside JW, Head MW. Comparison of the level, distribution and form of disease-associated prion protein in variant and sporadic Creutzfeldt–Jakob diseased brain using conformation-dependent immunoassay and Western blot. *J Gen Virol*. 2011;92:727-32.
- Coulthart MB, Jansen GH, Olsen E, Godal DL, Connolly T, Choi BC, et al. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid protein markers for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Canada: a 6-year prospective study. *BMC Neurol*. 2011;11(133).
- Dabaghian R, Zerr I, Heinemann U, Zanusso G. Detection of proteinase K resistant proteins in the urine of patients with Creutzfeldt-Jakob and other neurodegenerative diseases. *Prion*. 2008;2(4):170-8.
- de Pedro-Cuesta J, Mahillo-Fernández I, Rábano A, Calero M, Cruz M, Siden A, et al. EUROSURGYCJD Research Group. Nosocomial transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: results from a risk-based assessment of surgical interventions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82:204-12.
- Geschwind MD, Potter CA, Sattavat M, Garcia PA, Rosen HJ, Miller BL, et al. Correlating DWI MRI with pathological and other features of Jakob-Creutzfeldt disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009;23(1):82-7.
- Heath CA, Cooper SA, Murray K, Lowman A, Henry C, MacLeod MA, et al. Validation of diagnostic criteria for variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 2010;67(6):761-70.
- Jadav R, Sinha S, Nagarathna S, Bindu P, Mahadevan A, Bharath R, et al. Carcinomatous meningitis: Yet another cause for rapidly progressive dementia and triphasic waves in electroencephalograph! *J Neurosci Rural Pract*. 2012;3(2):207-9.
- Josephs KA, Ahlskog JE, Parisi JE, Boeve BF, Crum BA, Giannini C, Petersen RC. Rapidly progressive neurodegenerative dementias. *Arch Neurol*. 2009;66(2):201-7.
- Kiesel P, Gibson TJ, Ciesielczyk B, Bodemer M, Kaup FJ, Bodemer W, Zischler H, Zerr I. Transcription of Alu DNA elements in blood cells of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD). *Prion*. 2010;4(2):87-93.
- Kim C, Haldiman T, Cohen Y, Chen W, Blewins J, Sy MS, et al. Protease-sensitive conformers in broad spectrum of distinct PrPSc structures in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease are indicator of progression rate. *PLoS Pathog*. 2011;7(9).
- Kobayashi A, Mizukoshi K, Iwasaki Y, Miyata H, Yoshida Y, Kitamoto T. Co-occurrence of types 1 and 2 PrPres in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease MM1. *Am J Pathol*. 2011;178(3):1309-15.
- Mackay GA, Knight R, Ironside JW. The molecular epidemiology of variant CJD. *Int J Mol Epidemiol Genet*. 2011 Aug 30;2(3):217-27.
- Manuelidis L, Chakrabarty T, Miyazawa K, Nduom NA, Emmerling K. The kuru infectious agent is a unique geographic isolate distinct from Creutzfeldt–Jakob disease and scrapie agents. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Aug 11;106(32):13529-34.
- Manuelidis L. Transmissible encephalopathy agents: Virulence, geography and clockwork. *Virulence*. 2010;1(2):101-4.
- Matsui Y, Satoh K, Miyazaki T, Shirabe S, Atarashi R, Mutsukura K, et al. High sensitivity of an ELISA kit for detection of the gamma-isoform of 14-3-3 proteins: usefulness in laboratory diagnosis of human prion disease. *BMC Neurol*. 2011;11:120.

- Mead S, Whitfield J, Poulter M, Shah P, Uphill J, Beck J et al. Genetic susceptibility, evolution and the kuru epidemic. *Phil Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2008;363(1510):3741-6.
- Mutsukura K, Satoh K, Shirabe S, Tomita I, Fukutome T, Morikawa M, et al. Familial Creutzfeldt-Jakob disease with a V180I mutation: Comparative analysis with pathological findings and diffusion-weighted images. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;28:550-7.
- Orrú CD, Wilham JM, Raymond LD, Kuhn F, Schroeder B, Raeber AJ, et al. Prion disease blood test using immunoprecipitation and improved quaking-induced conversion. *mBio.* 2011;2(3).
- Satoh K, Tobiume M, Matsui Y, Mutsukura K, Nishida N, Shiga Y, et al. Establishment of a standard 14-3-3 protein assay of cerebrospinal fluid as a diagnostic tool for Creutzfeldt-Jakob disease. *Lab Invest.* 2010;90:1637-44.
- Schelzke G, Kretschmar HA, Zerr I. Clinical aspects of common genetic Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(2):147-9.
- Snowden JS, Thompson JC, Stopford CL, Richardson AM, Gerhard A, Neary D, Mann DM. The clinical diagnosis of early onset dementias: diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. *Brain.* 2011;134:2478-92.
- Stoeck K, Sanchez-Juan P, Gawinecka J, Green A, Ladogana A, Pocchiari M, et al. Cerebrospinal fluid biomarker supported diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease and rapid dementias: a longitudinal multicentre study over 10 years. *Brain.* 2012;135:3051-61.
- Takano M, Suzuki K, Izawa N, Hirata K. Diffusion-weighted MRI for differentiating Creutzfeldt-Jakob disease mimics. *Intern Med.* 2011;50:1503-4.
- Takeda N, Yokota O, Terada S, Haraguchi T, Nobukuni K, Mizuki R, et al. Creutzfeldt-Jakob disease with the M232R mutation in the prion protein gene in two cases showing different disease courses: A clinicopathological study. *J Neurol Sci.* 2012;312(1-2):108-16.
- Ugnon-Café S, Dorey A, Bilheude JM, Streichenberger N, Viennet G, Meyronet D, et al. Rapid screening and confirmatory methods for biochemical diagnosis of human prion disease. *J Virol Methods.* 2011;175(2):216-23.
- Vitali P, Maccagnano E, Caverzasi E, Henry RG, Haman A, Torres-Chae C, et al. Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. *Neurology.* 2011;76:1711-9.
- Yaguchi M, Yaguchi H, Kanaya T. Early lesion of Creutzfeldt-Jakob disease detected by standardizing diffusion-weighted images. *Intern Med.* 2009;48: 717-8.
- Yun J, Jin HT, Lee YJ, Choi EK, Carp RI, Jeong BH, et al. The first report of RPSA polymorphisms, also called 37/67 kDa LRP/LR gene, in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). *BMC Med Gen.* 2011;12:108.

### *Correspondencia*

Catalina Vargas Acevedo  
 catalinavargasacevedo@gmail.com