



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

100 años de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.
Situación actual

100 years of Creutzfeldt-Jakob disease.
Current situation

Autor:
Pablo Llorente Romeo

Directora:
Dra. D.^a Eva Monleón Moscardó

Facultad de Medicina. Departamento de Anatomía e
Histología Humanas

2015-2016

ÍNDICE

1. Resumen/Abstract	3
2. Introducción	5
2.1. Concepto	5
2.2. Historia	5
2.3. Clasificación	6
2.4. Epidemiología	7
3. Objetivo	10
3.1. El prión y la PrP _C	10
3.2. El gen	13
3.3. Conversión de PrP _C en PrP _{Sc}	13
3.4. Transmisibilidad	15
4. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob	17
4.1. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica	17
4.2. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica	18
4.3. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar	19
4.4. Nueva variante de Creutzfeldt-Jakob	20
5. Diagnóstico de la ECJ	22
5.1. Pruebas diagnósticas complementarias	22
5.2. Diagnóstico de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica.....	25
5.3. Diagnóstico de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica.....	27
5.4. Diagnóstico de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar	28
5.5. Diagnóstico de la Enfermedad variante de Creutzfeldt-Jakob	29
6. Tratamiento de la ECJ	31
7. Medidas preventivas y de vigilancia	32
8. Conclusión	36
9. Bibliografía	37

RESUMEN

Las encefalopatías espongiformes transmisibles o enfermedades priónicas son una serie de enfermedades neurodegenerativas, de baja incidencia, que pueden afectar tanto a los animales como a los seres humanos. Se caracterizan por generar pérdida neuronal, espongiosis y gliosis, así como por la presencia de proteína priónica. Cursan a lo largo del tiempo con demencia rápidamente progresiva y tienen siempre un desenlace fatal. La más frecuente en los seres humanos es la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. De ella se distinguen cuatro tipos: esporádica o idiopática, iatrogénica, familiar o genética y variante; cada una de las cuales presenta particularidades que las diferencian, tanto clínicas como las observadas en las pruebas diagnósticas complementarias. Gracias a estas características se consigue una aproximación al diagnóstico, aunque desgraciadamente nunca será definitivo si no es con una biopsia *post mortem*. Además señalar que no existe ninguna clase de tratamiento que haya demostrado eficacia. La actual situación de esta rara enfermedad parece estar bajo control, aunque siempre se debe estar alerta y actualizado con respecto a los protocolos y los nuevos criterios de vigilancia y seguridad que se adoptan por parte de las organizaciones y los centros gubernamentales de salud.

Palabras clave/Descriptores:

EL objetivo de este trabajo es la revisión bibliográfica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, centrándonos en su diagnóstico, todavía no definitivo en pacientes vivos, y en la inexistencia de tratamiento a día de hoy. También abordaremos los métodos de seguridad y vigilancia impuestos por las autoridades.

Se realizaron consultas en internet y se hizo una revisión sistemática en las bases de datos MedLine (PubMed) y Embase.

Como términos MeSH se utilizaron: Prion diseases, Creutzfeldt-Jakob disease, rapid progressive dementia, sporadic Creutzfeldt-Jakob, genetic Creutzfeldt-Jakob, iatrogenic Creutzfeldt-Jakob, variant Creutzfeldt-Jakob.

Entre los estudios que se tomaron en cuenta para esta revisión figuran los reportes de casos, estudios de casos y controles, metaanálisis y artículos de revisión publicados en los últimos quince años.

ABSTRACT

Transmissible spongiform encephalopathies or prion diseases are a group of low incidence neurodegenerative diseases that can be transmitted in both animals and humans. They are characterized by neuronal loss, spongiosis, gliosis and the presence of prion protein. Transmissible spongiform encephalopathies courses over time with rapid progressive dementia and always fatal end. Creutzfeldt-Jakob disease is the most common in humans. There are four types of it: idiopathic or sporadic, iatrogenic, familial or genetic and variant; each has different clinical and complementary diagnostic tests characteristics. An approach to diagnosis is possible with these characteristics, but unfortunately it will never be definitive if there is not a post mortem biopsy. Also there is no kind of treatment that has proven effective. The current status of this rare disease seems to be under control, but it is necessary always be alert, update protocols and take

new surveillance and security criteria, given by organizations and government health centers.

Key words: Prion diseases, Creutzfeldt-Jakob disease, rapid progressive dementia, sporadic Creutzfeldt-Jakob, genetic Creutzfeldt-Jakob, iatrogenic Creutzfeldt-Jakob, variant Creutzfeldt-Jakob.

INTRODUCCIÓN

Concepto

Las Encefalopatías Espongiformes Transmisibles (EETs), o también llamadas enfermedades priónicas, hacen referencia a una serie de enfermedades neurodegenerativas mortales raras que afectan tanto a los seres humanos como a los animales. En los primeros cabe citar especialmente la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), sin duda, la de mayor importancia por ser la más frecuente de todas ellas (se da en el 90 % de los casos). En las EETs la etiología puede ser diversa, ya sea hereditaria, esporádica o infecciosa, y presentan largos periodos de incubación durante los cuales no se muestran ni signos ni síntomas. Las manifestaciones clínicas más destacables son la demencia, la ataxia, el insomnio, las paraplejías, las parestesias y las conductas anormales. El principal hallazgo anatomopatológico es el aspecto esponjiforme del cerebro de los individuos afectados, a causa de la replicación y acumulación de las proteínas priónicas en las neuronas. El mayor problema de este tipo de enfermedades radica en la inexistencia actual de terapias que curen, mejoren o controlen estas afecciones. ^(1, 2)

Historia

Las encefalopatías esponjiformes se describieron en primer lugar en animales. En el ganado ovino y caprino la conocen los ganaderos europeos como *scrapie* desde hace al menos dos siglos. Se desconocía el posible origen ya que se llegaban a eliminar rebaños enteros y la enfermedad volvía a aparecer. Entre sus características conviene subrayar el periodo prolongado de incubación (que puede comprender desde meses hasta años), así como la resistencia del agente etiológico a tratamientos físicos y químicos comunes. Clínicamente cursa con ataxia de evolución lenta, temblor y prurito, que hace que estos animales se laceren al rascarse el lomo con la pata o contra postes y cercas. Finalmente mueren al cabo de un año después del inicio de estos signos. Llamaba la atención el aspecto de esponja que adquiría el cerebro de estos animales, de donde se deriva el término de encefalopatía esponjiforme. En nuestro país era conocido como “tembladera”. En 1963, se logró transmitir el *scrapie* a corderos sanos, y más tarde a ratones, mediante la inoculación de cerebro de un cordero enfermo, con lo que se demostró la propiedad transmisible del agente. Nunca se ha podido demostrar una transmisión natural de *scrapie* a los seres humanos, por lo que las ovejas enfermas no suponen una amenaza para la especie humana. ^(3, 4)

Hasta principios del siglo XX, no se describieron los primeros casos de encefalopatía esponjiforme en el hombre. Dado que los autores de estas descripciones fueron los alemanes Creutzfeldt (1920) y Jakob (1921), la enfermedad empezó a recibir la denominación de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, adoptada por el neuropatólogo Walther Spielmeier en 1922. En 1960, Gajdusek y su equipo demostraron su transmisibilidad. Cabe destacar la investigación en 1956, del doctor Vincent Zigas sobre una enfermedad rara llamada kuru, que parecía afectar a un elevado número de miembros de un grupo indígena en la región de Moke en Papúa-Nueva Guinea. Las tribus *fore* practicaban un canibalismo ritual mortuorio de sus allegados fallecidos con la finalidad de adquirir su sabiduría y conocimientos. En el ritual, los hombres solo ingerían el músculo, mientras que las mujeres y los niños prepúberes de ambos sexos ingerían el tejido cerebral, donde se acumula el agente causal de las EETs, por lo que la

incidencia de la enfermedad era mayor entre éstos. Estas investigaciones, junto a las realizadas anteriormente por los veterinarios sobre el *scrapie*, y las expuestas sobre la ECJ, fueron un eslabón fundamental para relacionar estas enfermedades y establecer su carácter transmisible. Posteriormente se realizaron más demostraciones con la transmisión de otras encefalopatías espongiformes como la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) y el insomnio familiar letal. Finalmente el contagio iatrogénico accidental mediante un trasplante de córnea, y más recientemente a través de intervenciones neuroquirúrgicas con instrumental contaminado evidenció definitivamente la naturaleza transmisible de la ECJ. ⁽⁴⁾

El mayor problema era la naturaleza precisa del agente infeccioso responsable de todas estas enfermedades. Durante años se consideraron patologías causadas por “virus lentos”, virus convencionales pero que por las características del propio virus o del huésped provocaban una enfermedad crónica de lenta evolución. En 1982 el doctor Stanley Prusiner descubrió el agente patógeno, un nuevo concepto que prescindía de los postulados de Koch. Este profesor estadounidense propuso que una proteína estaba en el centro del origen de todas estas enfermedades e introdujo el término *prion* para enfatizar su naturaleza tanto proteica como infecciosa. Durante sus estudios demostró que se trataba de partículas puramente proteicas sin ácido nucleico, trabajo por el cual le fue otorgado el Premio Nobel de Medicina en el año 1997. La comunidad científica se encontraban ante agentes patógenos no convencionales. ⁽⁴⁾

La última EET en ser descubierta en animales fue la encefalopatía espongiforme bovina (EEB), una enfermedad priónica que afectaba a las vacas británicas. Fue reconocida en el Reino Unido en 1985 tras diversos estudios anatomopatológicos que sugerían la aparición de una nueva EET. No fue hasta 10 años más tarde, cuando se dio a conocer el primer caso de una forma atípica de ECJ, denominada nueva variante de la ECJ (vECJ) en seres humanos. Tras numerosas investigaciones se pudo relacionar la EEB con la vECJ. Los sujetos que consumían productos cárnicos infectados de origen bovino desarrollaban la enfermedad. ⁽⁵⁾

Con todo, se trata de enfermedades poco frecuentes, por tanto, de una incidencia baja. Sin embargo, la alta resistencia del agente causal, la falta de tratamiento eficaz y el inevitable final de estas enfermedades, junto con su carácter transmisible, han planteado grandes problemas económicos y de salud pública a nivel mundial.

Clasificación

A lo largo del tiempo, desde su descubrimiento, se han intentado clasificar todas las EET, tanto las desarrolladas en animales como en humanos, de manera que pudieran relacionarse de una forma sencilla desde el primer momento (Tabla 1). Incluso actualmente, la clasificación de las enfermedades priónicas todavía puede estar en constante cambio, debido a los continuos estudios y descubrimientos tanto a nivel biológico como molecular.

Tabla 1. Clasificación de las enfermedades priónicas animales y humanas.
(Adaptada de 2, 6)

Tipo de EET	Síndrome clínico	Etiología
<u>Adquiridas animales</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Encefalopatía espongiforme bovina (EEB), también llamado “mal de las vacas locas” (vacas) - <i>Scrapie</i> (ovejas y cabras) - Encefalopatía espongiforme felina (gatos domésticos, tigres y pumas) - Enfermedad debilitante crónica de los ungulados (alces y ciervos) - Encefalitis transmisible del visón (visones) 	<ul style="list-style-type: none"> - Alimentación con harinas contaminadas con scrapie - Desconocido (¿Espontáneo?) - Alimentación con restos contaminados con EEB - Desconocido - Alimentación con deshechos contaminados
<u>Adquiridas humanas</u>	<ul style="list-style-type: none"> - Kuru - ECJ iatrógena (ECJi) - Nueva variante de ECJ (vECJ) 	<ul style="list-style-type: none"> - Canibalismo - Inoculación - Ingesta de productos infectados por encefalopatía espongiforme bovina (EEB)
<u>Esporádicas humanas</u>	<ul style="list-style-type: none"> - ECJ esporádica (ECJe) - ECJ casos atípicos - ECJ con coexistencia de PrP_{Sc} tipo 1 y 2 - ECJ con PrP parcialmente sensible a proteasas (PSP_r) - Insomnio letal no familiar 	<ul style="list-style-type: none"> - ¿Mutaciones somáticas en el PRNP? - ¿Conversión espontánea de PrP_C en PrP_{Sc}? - ¿Transmisión iatrógena no detectada?
<u>Hereditarias o genéticas humanas</u>	<ul style="list-style-type: none"> - ECJ familiar (ECJf) - Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS) - Insomnio familiar letal (IFL) - Otros síndromes por priones atípicos 	<ul style="list-style-type: none"> - Mutaciones en el gen de la proteína priónica (PRNP)

Epidemiología

Las EETs que se dan en humanos son muy raras (1-2 casos por millón de habitantes y año) en todos los países del mundo. Existen muchos casos, en que los diagnósticos pasan inadvertidos entre los pacientes ancianos que fallecen con demencia, ya que no es lo más común pensar en ellas debido a su baja frecuencia. De hecho, cuando la vigilancia epidemiológica, sobre todo de la ECJ, es efectiva y se realiza un mayor número de autopsias de dichos ancianos, la casuística se incrementa. Cabe destacar la elevada tasa anual registrada en la comunidad del País Vasco, la cual se mantiene por encima de 2 casos por cada millón de habitantes desde el año 2001, la más alta de toda Europa. ⁽²⁾

La forma esporádica de ECJ, cuyo mecanismo de adquisición se desconoce, es la EET más frecuente (85 %). Las encefalopatías espongiformes de tipo hereditario como el síndrome de GSS, la ECJf y el IFL constituyen entre el 10 % y el 15 % de los casos, mientras que las formas iatrogénicas de ECJ son muy infrecuentes (menos del 1 %). El número de casos de la recientemente descrita vECJ, producida por el consumo de productos infectados por EEB, ha ido aumentando en los últimos años, sobre todo en Reino Unido donde se dio a conocer (Tabla 2). Finalmente, la enfermedad de kuru ha desaparecido tras cesar el canibalismo (salvo algunos casos aislados con un período de incubación de hasta 50 años), por lo que ya solo tiene interés histórico. ⁽⁷⁾

Hay algunos *clusters* en determinados países por diversos motivos. Gran Bretaña como ya hemos mencionado, tiene la mayoría de los casos de vECJ (Tabla 2). Este país, junto a Francia, también acumula la mayor parte de los correspondientes a la ECJi, relacionada con la administración de hormonas obtenidas de hipófisis de cadáver contaminadas con priones. En Japón se concentran bastantes casos de ECJi por implantes de duramadre contaminada (más de 80). En Libia, Israel y Eslovaquia hay muchos casos de carácter genético por la mutación E200K. Sin embargo en Inglaterra predominan los casos familiares por inserción de octapéptidos y del síndrome de GSS. En el País Vasco hay un *cluster* de la mutación D178N en parte debido a un *efecto fundador*. ^(2, 8)

En el momento actual las encefalopatías espongiformes humanas son de declaración obligatoria en todos los países de la Unión Europea. En los EE.UU. existe una gran preocupación por la extensión exponencial de la enfermedad debilitante crónica de los ungulados, así como por el posible riesgo que ello pueda entrañar para la especie humana. ⁽²⁾

Tabla 2. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en Reino Unido. ⁽⁹⁾

REFERRALS OF SUSPECT CJD		DEATHS OF DEFINITE AND PROBABLE CJD					
Year	Referrals	Year	Sporadic ¹	Iatrogenic	Genetic ²	vCJD	Total Deaths
1990	[53]†	1990	28	5	0	-	33
1991	75	1991	31	1	4	-	36
1992	96	1992	45	2	6	-	53
1993	79	1993	36	4	7	-	47
1994	119	1994	53	1	9	-	63
1995	87	1995	35	4	5	3	47
1996	132	1996	40	4	6	10	60
1997	163	1997	59	6	6	10	81
1998	155	1998	64	3	5	18	90
1999	170	1999	62	6	2	15	85
2000	178	2000	50	1	3	28	82
2001	179	2001	58	4	6	20	88
2002	164	2002	73	0	5	17	95
2003	162	2003	79	5	6	18	108
2004	114	2004	50	2	6	9	67
2005	124	2005	67	4	13	5	89
2006	112	2006	68	1	9	5	83
2007	119	2007	64	2	10	5	81
2008	150	2008	84	5	6	2	97
2009	153	2009	80	2	8	3	93
2010	150	2010	84	3	7	3	97
2011	158	2011	91	4	14	5	114
2012	127	2012	93	5	11	0	109
2013	151	2013	106	2	8	1	117
2014	129	2014	98	3	11	0	112
2015	136	2015	94	0	4	0	98
2016	33	2016	21	1	3	0	25
Total Referrals	3468	Total Deaths	1713	80	180	177	2150

Los datos recogidos en España (Tabla 3) demuestran características e incidencia de ECJ similar a la de los países de nuestro entorno, y de EET genéticas parecidas a las más habituales, a excepción de la gran incidencia de IFL en el País Vasco por la presencia del *cluster*. La ECJe presenta características genéticas atípicas y clínicas (un caso de muy baja edad), y la vECJ aparece en pequeño número. Dichos números hacen que se puedan usar como referencia a nivel general. ⁽¹⁰⁾

Tabla 3. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en España. ⁽¹⁰⁾

CCAA	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004
Andalucía	4	6	2	2	5	4	8	11	16	14	9	11
Aragón	0	0	1	0	5	4	1	3	4	0	2	0
Asturias, Principado de	2	0	2	0	1	2	3	2	2	0	5	2
Baleares, islas	1	2	0	1	1	0	2	0	1	1	1	3
Canarias	0	0	0	0	4	4	4	2	2	2	2	2
Cantabria	1	2	0	0	2	4	3	3	0	2	0	0
Castilla-La Mancha	0	1	1	2	2	1	2	2	1	2	0	2
Castilla y León	2	1	6	2	7	4	4	6	8	5	6	6
Cataluña	8	6	3	6	6	15	16	9	13	11	7	19
C. Valenciana	1	3	3	7	5	12	11	10	12	13	17	10
Extremadura	0	0	0	1	1	2	2	0	0	3	1	0
Galicia	1	1	3	0	0	11	3	5	8	7	1	7
C. de Madrid	4	4	5	7	5	7	9	10	16	7	12	8
Murcia	1	0	0	0	1	0	1	0	2	3	2	2
Navarra	1	0	0	2	1	0	2	2	1	0	0	0
País Vasco	2	3	1	6	4	8	5	8	8	9	7	6
La Rioja	2	0	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0
Melilla	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
TOTAL	30	29	27	36	51	79	76	73	95	79	73	78

CCAA	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	TOT
Andalucía	16	15	12	21	14	13	15	17	16	15	9	255
Aragón	5	2	2	5	4	4	4	4	2	3	2	57
Asturias, Principado de	2	0	1	0	1	3	0	3	0	0	1	32
Baleares, islas	1	0	0	2	4	0	4	3	1	4	0	32
Canarias	2	3	3	1	4	3	2	1	0	1	2	44
Cantabria	1	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	22
Castilla-La Mancha	5	3	5	6	9	3	9	5	5	4	6	76
Castilla y León	7	7	8	12	8	8	8	6	4	11	5	141
Cataluña	17	16	17	15	12	14	14	21	16	14	13	288
C. Valenciana	8	8	19	16	11	21	13	20	21	23	17	281
Extremadura	2	7	5	3	1	0	1	0	1	4	1	35
Galicia	6	6	4	5	5	4	0	0	2	5	2	86
C. De Madrid	13	16	8	9	16	12	13	17	16	11	11	236
Murcia	3	1	6	2	3	2	0	4	5	4	3	45
Navarra	4	4	0	0	1	1	2	4	3	1	0	29
País Vasco	11	11	11	9	4	12	10	9	8	6	8	166
La Rioja	1	0	1	0	0	3	0	0	2	0	1	14
Melilla	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
TOTAL	104	99	102	108	97	105	95	114	102	107	81	1.840

OBJETIVO

Aunque a día de hoy, todavía existe cierta controversia en la etiología de las EET, la hipótesis más aceptada propone que el ya mencionado prion es, de forma exclusiva, el agente causal de estas enfermedades. Dentro de la comunidad científica, el debate viene determinado esencialmente por el hecho de que, hasta el momento, no se había descrito una proteína presente en los seres vivos, en condiciones fisiológicas, con un potencial infeccioso de estas dimensiones. En este sentido, y aunque ha demostrado ser un agente infeccioso que puede propagarse, todavía los hay reacios a creer esta afirmación por lo que respecta a sus formas adquiridas, en la mayoría de los casos de un modo espontáneo, que permite considerarlos como agentes patógenos no contagiosos. En general, la importancia del estudio de las prionopatías no solo radica en el impacto económico, político y social que han generado en las últimas décadas en los continentes de Europa, Asia y Norteamérica, sino también en el interés intrínseco que suscitan para la ciencia. ⁽¹⁾

En este sentido, nos parece conveniente dedicar este trabajo a revisar las últimas líneas de investigación y los avances más significativos relacionados con esta patología. Es decir, una vez definidas las EETs, su historia y su epidemiología, nuestro propósito es analizar el estado de la cuestión sobre esta materia. Para ello consideramos imprescindible hacer un primer seguimiento a cuatro aspectos básicos. Primero, el prion y la PrP_C. Segundo, el gen. Tercero, la conversión de PrP_C en PrP_{Sc}. Por último, la cuestión de la transmisibilidad. Ante todo, para poder abordar después sobre una base más sólida los diversos tipos de la enfermedad más representativa y relevante de todas, la ECJ. Nos centraremos en las diferentes técnicas de diagnóstico de las que disponemos hoy y las líneas de investigación abiertas, ya que el diagnóstico *in vivo* todavía no llega a ser definitivo. También abordaremos las posibilidades de tratamiento y sus avances. Hablamos de una enfermedad actualmente incurable y transmisible.

El prion y la PrP_C

La palabra prion deriva del término original “*proteinaceous infectious particle*”. S. Prusiner demostró que, al purificar el material infeccioso de *scrapie* con agentes desnaturizantes de los ácidos nucleicos quedaba un residuo todavía infeccioso que solo contenía proteínas. Se trataba de una forma anormalmente plegada de una proteína no patógena denominada proteína priónica celular o PrP_C, presente en todas las células del organismo aunque expresada mayoritariamente en el sistema nervioso central (SNC). Aunque la secuencia es la misma, ese cambio de conformación tridimensional la convierte en la isoforma anómala denominada proteína prion del *scrapie* o PrP_{Sc}, llamada así por ser dicha EET la primera en ser descubierta. Algunos autores hacen distinción en PrP_{EEB} y PrP_{ECJ} según la enfermedad a la que va asociado, pero las diferencias son ínfimas. Esta estructura peculiar, con características físicas y biológicas diferentes, es la que le permite propagarse induciendo el replegamiento de las PrP_C normales. Una vez acumulada en el SNC, la PrP_{Sc} produce la enfermedad neurodegenerativa y, como consecuencia, la muerte neuronal. (8, 11)

Los hallazgos de S. Prusiner causaron gran desconcierto en la comunidad científica debido a su clara contradicción con el dogma central de la biología: “todas las formas de vida, desde los virus hasta las plantas y los animales superiores, transmiten

sus caracteres a las siguientes generaciones a través del ADN (excepcionalmente ARN)". El flujo de la información es en todos los casos la siguiente:

ADN \rightarrow ARNm \rightarrow secuencia de aminoácidos \rightarrow estructura tridimensional de la proteína. ⁽¹¹⁾

La teoría de los priones supone la existencia de dos plegamientos para una única secuencia de aminoácidos; pero lo que resulta más interesante e inquietante, el replegamiento de la PrP_C normal por acción de la PrP_{Sc} patológica sugiere un flujo de información de una proteína a otra a nivel de estructura terciaria. No es el ADN o ARN como debería ser. Por tal motivo los priones constituyen las únicas partículas que contradicen el dogma central de la biología. ⁽¹¹⁾

La PrP_C es una glicoproteína de una sola cadena peptídica que dispone de una región N-terminal con 5 secuencias repetitivas, una región hidrofóbica central y una región C-terminal, la cual incluye un punto de anclaje a membrana a través de un grupo glicosyl-fosfatidilinositol (GPI). Posee una estructura química compacta de cuatro hélices- α (H₁-H₄), por lo que es sensible a proteasas. La composición total incluye un 2% de hélices- α y un 3% de hélices- β . La PrP_C tiene sitios de unión para Cu²⁺ y sufre modificaciones postraduccionales por la glicosilación. Tiene dos sitios de glicosilación en la región C-terminal y mediante el método de Western Blot (WB), un método de electroforesis en gel para detectar proteínas específicas, se pueden identificar tres isoformas en tres bandas principales: PrP_C no-glicosilada (24 kDa), PrP_C mono-glicosilada (30 kDa) y PrP_C di-glicosilada (35 kDa). ^(6, 11)

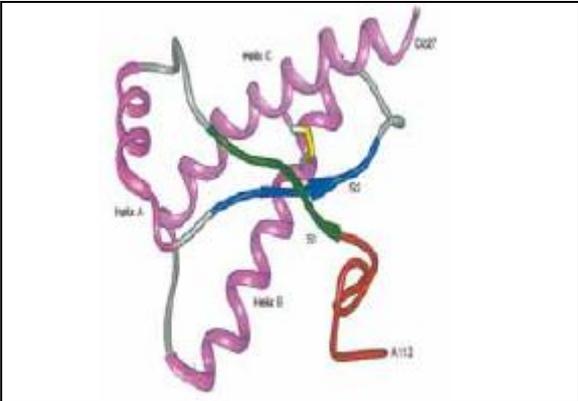
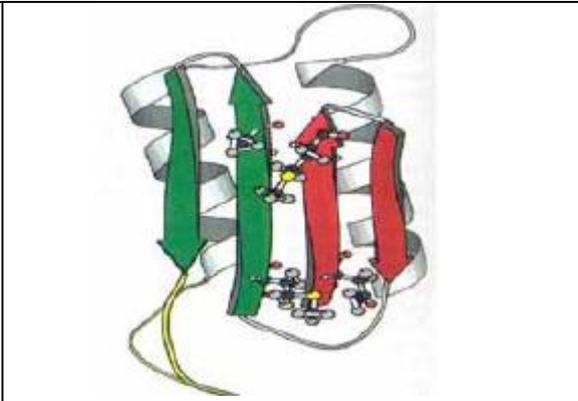
La PrP_C consta de 253 aminoácidos en el hombre y 254 en hamsters y ratones. Esta proteína está muy conservada en diversas especies, en las que se incluyen humanos, ovejas, bóvidos, ratones, hamsters, así como el género de moscas *Drosophila*. Como se ha mencionado anteriormente, la PrP_C se encuentra ampliamente expresada en el organismo (bazo, músculo esquelético, pulmones y epitelios secretores) aunque sus niveles son muy inferiores a los observados en el SNC, donde se encuentra anclada a la membrana citoplasmática de las neuronas. Se sintetiza en el retículo endoplasmático rugoso, modificada en el aparato de Golgi y luego transportada a la superficie celular mediante vesículas secretoras. Se desconoce todavía la finalidad exacta que desarrolla la PrP_C en condiciones fisiológicas. Su disposición en la membrana se ha asociado a procesos de transducción de señales celulares, plasticidad sináptica, control de la apoptosis, regulación de los ciclos circadianos, metabolismo del Cu²⁺, estrés oxidativo y procesamiento de la proteína precursora del amiloide (APP). ^(6, 11)

A diferencia de la PrP_C, la PrP_{Sc} presenta una gran proporción de hélices β (43% de hélices β y 30% de hélices α), como se puede apreciar en las imágenes de la Tabla 4. La estructura tridimensional del prion ha tenido que ser estudiada por resonancia magnética nuclear, porque no ha sido posible producir cristales de ésta en el laboratorio. Los hallazgos sugieren que la transformación de PrP_C en PrP_{Sc} implica el replegamiento de la región que incluye los aminoácidos 90-140, que se transforman en láminas u hojas β . La proteólisis de la PrP_{Sc} deja un residuo resistente de 121 aminoácidos denominado PrP 27-30. La agregación de PrP 27-30 y la enorme proporción de hojas β conduce a la formación de fibrillas o bastoncillos amiloides denominados *Scrapie Associated Fibrils* (SAF). Aunque la PrP_{Sc} puede presentarse libre en la célula, tiene tendencia a la agregación extracelular formando las placas amiloides, visibles al microscopio en el

cerebro de los enfermos, causantes de la degeneración neuronal y, en general, de toda la enfermedad. ⁽¹²⁾

Se han descrito dos tipos básicos de PrP_{Sc} en función del peso molecular de la banda no glicosilada, que varía entre los 20-21 kDa (tipo 1) y los 18-19 kDa (tipo 2). A su vez, en el tipo 2 se distinguen dos subtipos, A y B, el primero de los cuales (subtipo 2A) se observa, especialmente, en el IFL. Si bien, se ha demostrado entre los individuos que tienen la misma enfermedad, que existe una gran heterogeneidad en las características bioquímicas de la PrP_{Sc}, y hasta es posible incluso encontrar los dos tipos de esta última en el cerebro de un mismo enfermo. La coexistencia puede ocurrir tanto en zonas diferentes del cerebro, como en una misma área. Por su parte, el tipo 2B posee un gran predominio de la banda diglicosilada y es característico de la EEB y la vECJ, en la que, por ahora, no se han observado heterogeneidades en el tipo de PrP_{Sc}. ⁽²⁾

Tabla 4. Características de la PrP_C y la PrP_{Sc}. ⁽⁶⁾

	
Proteína priónica celular (PrP _C)	Proteína priónica o prion (PrP _{Sc})
Forma normal o fisiológica	Forma anormal o patológica
No transmisible	Transmisible (convierte PrP _C en PrP _{Sc})
Anclada a membrana por un grupo GPI	Libre y agregable extracelularmente
Rica en hélice- α	Rica en hélice- β
Sensible a proteasas	Parcialmente resistente a proteasas
Sensible a agentes físicos y químicos y a tratamientos estándar de desinfección	Resistente a radiación ionizante, ultravioleta y a tratamientos estándar de esterilización

El cambio en la configuración tridimensional de la PrP_{Sc} determina su carácter insoluble y su resistencia a las proteasas, y a métodos de desinfección normalmente eficaces que se utilizan en los laboratorios. Aguanta altas temperaturas y presiones, ultrasonidos, radiación ionizante, ultravioleta, etanol y formol. Como métodos de desinfección se utiliza el autoclave (alcanza temperaturas de 134°C), el NaOH y el hipoclorito sódico (o lejía). Las piezas anatómicas deben tratarse con ácido fórmico. Estos procedimientos son extremadamente drásticos y no son aplicables en numerosas situaciones. Por ello, se están desarrollando métodos alternativos que permitan su aplicación. Los agentes que han demostrado poseer un mayor poder descontaminante contra la infectividad de los priones son, precisamente, aquellos que impiden o dificultan el plegamiento de la PrP_C. ^(6, 11)

Recientemente se ha descrito una variedad de prionopatía producida por una PrP^{Sc} especial, que se caracteriza por su sensibilidad a la digestión por proteinasa K (PrP^T) y porque, en el inmunoblot, presenta un patrón de multibandas de menor peso molecular.⁽²⁾

El gen

El gen PRNP es el encargado de codificar la PrP_C. En el hombre se encuentra en el brazo corto del cromosoma 20, el locus es pter-PRP-SCG1. Contiene 15.000 pares de bases y se encuentra altamente conservado. Ha sido identificado en más de trece especies de mamíferos. Está compuesto por dos exones y un intrón. El extremo 5' del sitio de inicio de la transcripción presenta alta repetición de pares GC.⁽¹³⁾

En las formas familiares de prionopatías se han descrito más de 20 mutaciones, así como deleciones o inserciones de octapéptidos en la región codificadora del gen. Un polimorfismo en el codón 129, que se traduce en metionina o valina en la PrP, es de gran importancia tanto para la susceptibilidad a las prionopatías humanas, como a la hora de modificar su fenotipo. Asimismo, los individuos homocigóticos son más susceptibles de sufrir la enfermedad, ya sea esporádica, iatrogénica o la vECJ. Sin embargo, otros estudios afirman que en las formas esporádicas de estas enfermedades no se han demostrado mutaciones en el gen.^(14, 15)

Conversión de la PrP_C en PrP_{Sc}

Para comprender la transmisión, comunicación y señalización de los priones es necesario entender la conversión de PrP_C en PrP_{Sc}. Para ello se han propuesto a lo largo de los años diversas teorías e hipótesis. Los modelos desarrollados más relevantes o que cobran mayor importancia son los dos primeros que se describen a continuación:

1. Polimerización-nuclear por condensación no covalente o modelo de semilla. Aquí se postula la existencia de una conversión rápida y reversible de PrP_C en PrP_{Sc}; y luego una conversión más lenta e irreversible de otras PrP_C. Sin embargo, después de tener una acumulación lo suficientemente grande de PrP_{Sc}, se favorece la conversión de más PrP_C a la forma anómala (Figura 1).^(11, 16)

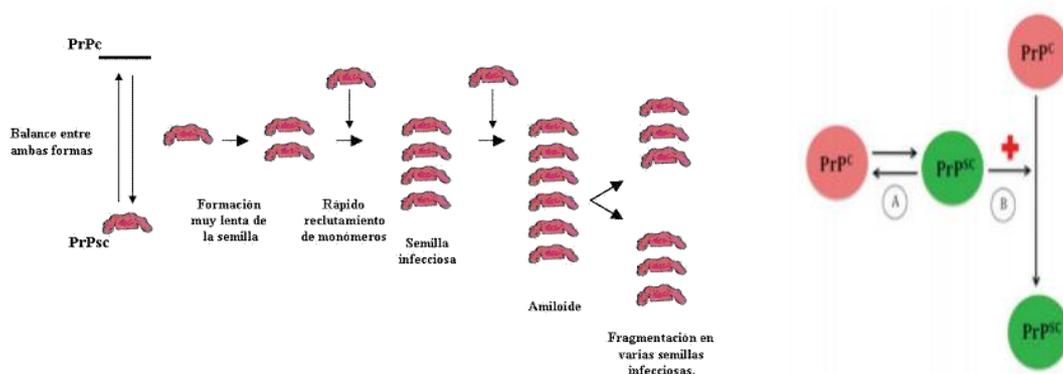


Figura 1. Modelo de propagación nuclear por condensación no covalente, o modelo de semilla.^(11, 16)

- Desnaturalización-renaturalización. Se basa en la apreciación, de un cambio reversible de PrP_C a una proteína modificada intermedia o PrP_{INT}, que luego experimenta una transformación irreversible sumamente lenta hasta convertirse en PrP_{Sc}. A pesar de lo lenta que es la primera conversión, una vez producida la PrP_{Sc}, ésta es capaz de catalizar la segunda reacción y, de esa forma, propagarla, con el fin de formar grandes cantidades de PrP_{Sc} (Figura 2).⁽¹⁶⁾

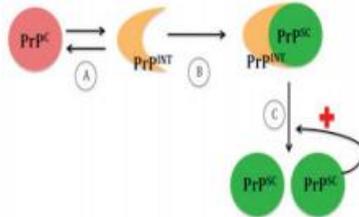


Figura 2. Modelo de desnaturalización-renaturalización.⁽¹⁶⁾

- En un principio, Prusiner creía que había una interacción directa entre una molécula PrP_C y una PrP_{Sc}. Esta última induce la conversión de la primera en una segunda molécula PrP_{Sc}; sin embargo, nunca se detectaron agregados PrP_C-PrP_{Sc} (Figura 3).⁽¹¹⁾

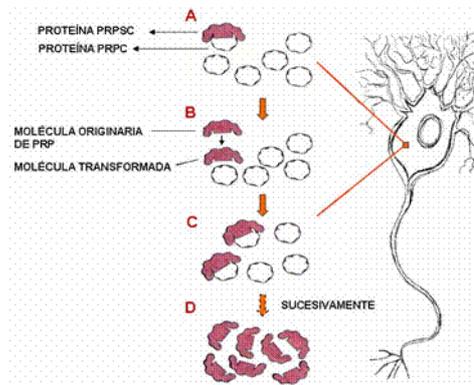


Figura 3. Modelo de interacción directa de Prusiner.⁽¹¹⁾

- Conversión preventiva por barrera de energía. Esta teoría propone que bajo ciertas circunstancias, la PrP_C modifica su nivel energético para lograr estabilidad, lo que provoca un cambio en su configuración tridimensional que la hace insoluble y muy resistente a la degradación por proteasas (Figura 4).⁽¹¹⁾

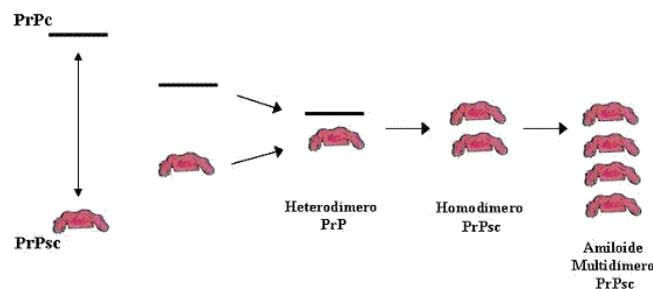


Figura 4. Modelo de conversión preventiva por barrera de energía.⁽¹¹⁾

5. Transformación química postraducciona de PrP_{Sc}. Tal hipótesis concuerda con la acumulación lenta de PrP_{Sc} en los cerebros de animales y seres humanos infectados, a pesar de los niveles invariables de ARNm durante la evolución de la enfermedad. ⁽¹¹⁾
6. Existencia de elementos ajenos a PrP_C, desconocidos, que en presencia de PrP_{Sc}, interfieren con la proteína normal e inducen su cambio conformacional. ⁽¹¹⁾
7. La teoría del holoprión de Weissmann propone que la conversión puede ser mediada por un holoprión o por la unión de un coprión a PrP_C. Esta modificación implica alteraciones químicas y conformacionales. ⁽¹⁷⁾
8. Intervención de chaperonas (proteína X) que modifican el plegamiento de PrP_C o de su precursor (considerando que PrP_{Sc} puede ser incluso la chaperona de PrP_C). ⁽¹¹⁾

Transmisibilidad

Las EETs humanas tienen capacidad de propagación. Son transmisibles, aunque no son infecciosas en el sentido estricto de la expresión. La transmisibilidad de estas enfermedades priónicas es, en todos los casos, el resultado de una intervención artificial la cual es necesaria. Por ejemplo, el canibalismo en el caso del kuru, la inyección o implantación de material contaminado con priones en el caso de la ECJi, o el consumo de productos de origen bovino contaminados en la vECJ. Evidentemente, la ECJ de tipo familiar por herencia, al igual que el síndrome de GSS y el IFL. Otras muchas enfermedades neurodegenerativas debidas a proteínas anormales (taupatías, alfa-sinucleinopatías, amiloidosis, etc.) no son transmisibles, al menos desde las condiciones en que se han llevado a cabo hasta ahora las investigaciones. No obstante, hay datos que llevan a pensar en la posibilidad de que otras proteínas, como la alfa-sinucleína anormal o la tau, induzcan en el cerebro humano cambios conformacionales en su misma proteína normal, mediante mecanismos físico-químicos similares a los utilizados por priones. En realidad, todavía no se conoce con el debido detalle el comportamiento del prion como agente infeccioso. ^(2, 11)

Dentro de las diferentes enfermedades priónicas, la transmisibilidad es distinta en cada variante y, así mismo, depende de algunas restricciones impuestas por el tejido inoculado (su infectividad), la vía de inoculación, la proximidad genética entre las especies del donante y del receptor (barrera interespecies), así como por las características bioquímicas del prion en cada uno de los casos. La transmisibilidad en lo que respecta a la ECJi es del 100%, mientras que en el IFL es del 0%. En el kuru, en el síndrome de GSS y en las otras variedades de ECJ, la transmisión se da en el 60-70% de los casos. Además, las características antes mencionadas cambian el tiempo de incubación de la enfermedad, e incluso llegan a modificar el cuadro clínico. ⁽²⁾

La barrera interespecies citada anteriormente radica para los agentes infecciosos en la secuencia de la cadena de aminoácidos de la PrP_C. Las vacas inglesas, al ingerir tejidos de ovejas infectadas de *scrapie*, desarrollaron la encefalopatía espongiiforme bovina; las PrP de estas especies se diferencian en tan solo 7 posiciones. Sin embargo, las PrP de vacas y humanos difieren en más de 30. La vECJ se considera el homólogo de la EEB en seres humanos. Se consiguió transmitir por inyección parenteral de

cerebro infectado a cerdos, visones, gatos y ratones. Pero ello no fue posible ni en hamsters ni en pollos. En términos generales, los priones superan la barrera de especie. (11, 13)

Después de las múltiples investigaciones realizadas, conviene considerar los datos siguientes: ⁽²⁾

- La barrera entre las especies es muy eficiente en algunos casos (como en el *scrapie* de la oveja al hombre), aunque ello no siempre es así (por ejemplo, en la EEB).
- La barrera se reduce con los pases sucesivos de la enfermedad en los animales de experimentación.
- La barrera interespecies va ligada a las características bioquímicas del prion. Por ejemplo, la vECJ (PrP de tipo 2B) es mucho más transmisible al ratón que la ECJe (PrP de tipo 1).
- La inoculación intracerebral es más eficiente y presenta un tiempo de incubación más corto que la vía periférica (i.v., oral, o intraperitoneal). La inoculación directa intracerebral produce un cuadro más rápido de evolución y de tipo encefalopático, con la demencia como primer síntoma, mientras que la vía periférica (incluida la oral) produce un cuadro más tórpido, con la ataxia como síntoma principal.
- La transmisión es más eficiente de cerebro a cerebro y cuando el receptor pertenece a la misma especie.
- El tejido cerebral también es más eficiente para transmitir la enfermedad por vía oral.

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

Tras lo dicho en los párrafos anteriores, conviene centrar la atención en la ECJ, para conocer sobre ella la evolución científica y, más aún, los avances clínicos a los que se ha llegado hasta hoy. La clasificación de la ECJ parece ir creciendo día a día según avanzan las investigaciones. Sin embargo, los tipos de mayor importancia actual son la ECJ esporádica o clásica, la ECJ iatrógena, la ECJ familiar o de tipo hereditario y la variante de la ECJ, las cuales analizaremos a continuación.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica

Se trata de la ECJ más frecuente (80-85 %), característica que la hace cobrar mayor importancia. Desgraciadamente, el origen de este tipo de ECJ sigue siendo desconocido para nosotros. Se han planteado dos hipótesis que ya han sido previamente mencionadas. Se piensa, bien en una mutación somática (no genómica) del gen PRNP, bien en la conversión natural, espontánea, de la PrP_C en la proteína patógena PrP_{Sc}, por motivos también desconocidos. Algunos estudios han sugerido que al haber una tasa mayor de intervenciones quirúrgicas en pacientes con ECJ en un principio esporádica, algunos de los casos pudieran ser, en realidad, transmitidos. ^(8, 16)

La enfermedad puede debutar con síntomas prodrómicos inespecíficos, como astenia, pérdida de peso, dificultades visuales, cambios en la personalidad o en la conducta, que no adquieren importancia hasta que no aparecen síntomas neurológicos mayores. En este sentido, al existir una gran diversidad en el cuadro neurológico, los autores clásicos llegaron a dar una subclasificación basada en la clínica (variedad pancefálica, atáxica, de Heidenhain, etc.). Hoy, en cambio, sí se tiene el conocimiento de que dicha variabilidad está ligada, en parte, al polimorfismo en el codón 129 y al tipo 1 y 2 de la PrP_{Sc}. ^(2, 18)

El cuadro clínico clásico (forma mioclónica) consta de las siguientes fases: ⁽¹²⁾

- La fase prodrómica, observada en el 25 % de los casos, puede iniciarse semanas o meses antes del comienzo del deterioro cognitivo e incluye un conjunto de síntomas inespecíficos, tales como malestar general, insomnio, anorexia, bulimia o disminución de la libido.
- La fase de inicio se caracteriza por una serie de alteraciones cognitivas (pérdida de memoria, falta de concentración, dificultad para resolver problemas), conductuales (apatía, paranoia, conductas inadecuadas) y afectivas (depresión, labilidad emocional). En el 15 % de los casos el inicio puede ser tan abrupto que simule un ictus. En esta fase también pueden observarse alteraciones visuales (agnosia visual, diplopia, déficit campimétricos) y cerebelosas.
- En la fase de estado los pacientes presentan una demencia establecida, los síntomas visuales pueden evolucionar a ceguera cortical y la ataxia cerebelosa suele acompañarse de otras manifestaciones motoras, como mioclonías y signos piramidales y extrapiramidales. Las mioclonías aparecen en el 70 % de los pacientes, sobre todo en fases avanzadas de la enfermedad, y pueden desencadenarse ante estímulos inesperados (p.ej.

ruidos). Algunos pacientes desarrollan crisis epilépticas o signos de motoneurona inferior.

- En la fase final los pacientes presentan un estado vegetativo o mutismo acinético. El fallecimiento suele ocurrir en un plazo inferior a un año debido a infecciones intercurrentes. En general, el curso clínico es progresivo, pero en ocasiones se observan periodos de meseta.

En el 60-70 % de los casos, el paciente enfermo suele ser una persona mayor (de unos 65 años al inicio), con un cuadro clínico de demencia de rápida evolución a la que se añaden otros síntomas neurológicos como mioclonías, ataxia y otros movimientos anormales. El curso clínico de la enfermedad es galopante y en pocas semanas los enfermos presentan un estado aperceptivo, están encamados e incontinentes. El 55 % de los casos son mujeres. No obstante, en más del 30 % restante de casos se contradice la tendencia mayoritaria en lo que respecta a la edad, existen individuos que la han sufrido en una etapa vital muy temprana. Así, por ejemplo, cabe señalar el más joven de cuantos se conocen, el de una niña mallorquina diagnosticada con 11 años en el año 2011 y fallecida en 2014. ^(12, 19)

El diagnóstico diferencial se debe realizar con un gran abanico de enfermedades, entre las que se incluyen la enfermedad de Alzheimer y otras demencias degenerativas, enfermedad de Parkinson, demencia de origen vascular, encefalitis, síndromes paraneoplásicos, esclerosis múltiple, encefalitis de Hashimoto, intoxicaciones, enfermedad de Whipple y enfermedad de las motoneuronas. También tendrá que descartarse la existencia de reacciones adversas a medicamentos como el litio o los antidepresivos tricíclicos, carencias vitamínicas, hiperparatiroidismo o encefalopatía hepática. ^(16, 20)

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica

La importancia de la ECJi radica en su forma de transmisión, la cual necesita un control específico, pero su frecuencia a nivel general es menor al 1 %. Durante la segunda mitad del siglo XX, la aparición de dicha forma de la ECJ puso en evidencia su hasta entonces conocida capacidad de transmisión. A partir del aumento en el número de casos de ECJ en diversas intervenciones médico-quirúrgicas, se llegó a la conclusión del prion como agente causal, transmitido al paciente durante la operación. Se han descrito tres formas de transmisión: por inoculación directa (electrodos intracerebrales contaminados y terapias neuroquirúrgicas), por trasplante de tejidos (córnea y duramadre biológica), así como por hormonas hipofisarias de crecimiento humano y gonadotropina obtenidas de la glándula pituitaria de cadáveres portadores. ⁽²¹⁾

Los primeros indicios de transmisión se encontraron en tres pacientes que presentaban síntomas de ECJ, los cuales fueron operados en un mismo quirófano y con instrumentos usados anteriormente en pacientes con esta misma enfermedad. Mediante la neurocirugía se había inoculado directamente tejido infectado con priones. Previamente ya se había documentado algún caso por trasplante de córnea, sin mucha seguridad. Son las formas más excepcionales. ⁽²²⁾

Posteriormente, hubo una epidemia por el uso de hormona de crecimiento de cadáver de origen humano como tratamiento en pacientes principalmente jóvenes, ya

que se usa para personas en crecimiento. Para producirla, se utilizaron glándulas pituitarias *post mortem*, por lo que dentro del conjunto de dichas glándulas habría sujetos portadores de la enfermedad o que ésta fue la causa de su fallecimiento. La transmisión por hormonas se detuvo tras la introducción de las de origen sintético, pero todavía se siguen observando casos adquiridos hace más de 20 años ya que el periodo de incubación es largo (con un rango de 4 a 36 años). Respecto a los injertos de duramadre, se realizaron con la intención de mejorar la recuperación de pacientes después de intervenciones neuroquirúrgicas. Se mantiene la teoría de que los injertos fueron sacados de tejido de cadáver con ECJ. Esta forma iatrogénica tiene un periodo de incubación de 11 años (con un rango de 16 meses a 23 años). Se calcula que tanto por los implantes de duramadre como por la hormona de crecimiento el número total de casos se sitúa en torno a los 200. ⁽²²⁾

Los sujetos que presentan polimorfismo en el codón 129 del gen PRNP tienen mayor susceptibilidad a desarrollar la enfermedad, pero ésta no es la causa directa de la aparición de la ECJi. En los injertos de duramadre, la presencia del codón 129MV actúa como factor de riesgo, pero en los tratamientos con hormona de crecimiento es la homocigosidad del codón (129MM o 129VV). ⁽²³⁾

Las manifestaciones clínicas son distintas en cada forma de ECJi. En la transmitida mediante instrumental quirúrgico y por injerto de duramadre, la clínica es muy similar a la presentación clásica de la ECJe. Sin embargo, en la infección periférica con hormona de crecimiento, se suele caracterizar por la aparición temprana del síndrome cerebeloso, que empeora a lo largo del tiempo y afecta en primer lugar a la marcha. Las mioclonías aparecen más tarde y la demencia es menos frecuente. ⁽²³⁾

No se han comunicado más casos por otras vías. En Gran Bretaña, hasta 2014, sí se han documentado casos de transmisión de la vECJ por transfusión sanguínea, pero hay que tener en cuenta que es diferente a la ECJi. ⁽²³⁾

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar

La ECJf es la forma genética de la ECJ y está causada por inserciones, deleciones o mutaciones más específicas del gen de la proteína priónica PRNP. Se prefiere el término de variedad genética al de hereditaria porque en un porcentaje considerable de casos faltan los antecedentes hereditarios, ya que los pacientes carecen de historia familiar previa. El patrón de herencia es autosómico dominante con penetrancia completa o muy alta dependiendo de la mutación. Casi todas las familias con inserciones de octapéptidos muestran un fenotipo de ECJ. Hay casos excepcionales de inserciones *de novo* en pacientes esporádicos. ⁽²⁾

En la ECJf, los enfermos suelen debutar con ataxia cerebelosa de forma progresiva, si bien el perfil clínico y patológico es variable y en muchos casos puede imitar cualquiera de las otras formas de la enfermedad. Sobre todo es muy similar al de la ECJe, con una duración en general mayor (de 1 a 5 años), lo que dificulta su diagnóstico. La edad de presentación también es muy variable. A pesar del carácter hereditario de la enfermedad, puede estar latente durante años y no tiene por qué manifestarse en edades tempranas. Se estima que entre el 10 y el 15 % de los casos reportados como ECJ son de causa genética, aunque lamentablemente no es posible

saberlo con verdadera certeza por la variabilidad que existe en lo que respecta a la edad de presentación. ^(18, 21)

En el estudio de la anatomía patológica se puede encontrar gliosis y pérdida del tejido neuronal; asimismo, se observa espongirosis cortical y de los ganglios de la base pero las placas son escasas. ⁽²⁴⁾

Alguna de las mutaciones responsables son E200K, R208H, D178N, V210I, inserción 144pb. No obstante, la E200K es la más frecuente, seguida de la V210I. La mutación E200K consiste en un cambio de GAG a AAG en el codón 200 del gen PRNP y es frecuente encontrarla asociada al polimorfismo 129M. Tiene una penetrancia variable, y además resulta dependiente de la edad, por lo que se presenta casi completa alrededor de la novena década de la vida. Por otra parte, y con la prudencia que estas cuestiones exigen, también se piensa que pueda estar asociada a un ancestro común de origen judío sefardí; y, como explicación, se ha planteado la posibilidad de que se haya expandido desde España (donde la mutación también es la más frecuente) y Portugal a diversos países europeos y americanos; en concreto, a partir de la emigración de los descendientes, como consecuencia de la aplicación de aquellas políticas que determinaron la expulsión de estos grupos sociales de la Península Ibérica. La mutación E200K es la que se encuentra en los *clusters* de Eslovaquia, Israel y Libia. ⁽²⁴⁾

La pérdida de memoria o la confusión son los primeros síntomas que se observan en el caso de la mutación E200K. A posteriori presenta mioclonías y ataxia cerebelosa. Se manifiesta alrededor de los 60 años, con una supervivencia de tan solo un año; una circunstancia, también similar a la ECJe, que complica todavía más su diferenciación. De este modo, solo la detección de la mutación de PRNP en un análisis sanguíneo nos permitirá el diagnóstico definitivo. ⁽²⁴⁾

Así, el estudio del ADN no solo nos permite el diagnóstico de los pacientes sino también el de los individuos portadores aún asintomáticos. Ambos diagnósticos plantean los mismos problemas éticos que el de otras enfermedades degenerativas autosómicas dominantes como la corea de Huntington. Gracias a la Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA) o ley que prohíbe la discriminación por información genética, desde 2009 los casos portadores asintomáticos están más seguros y protegidos. ^(19, 25)

Nueva variante de Creutzfeldt-Jakob

La vECJ surgió por la transmisión del agente causal de la EEB, o también llamado “mal de las vacas locas”, a los seres humanos. Desde 1980 hasta la actualidad se han identificado más de 180.000 casos de EEB en el ganado británico, con un pico en 1992 que parece tener relación con los primeros casos identificados en humanos en el mismo Reino Unido en el año 1996. Esta zoonosis obligó a las autoridades europeas a tomar medidas drásticas de control tanto de la EEB como de la vECJ. ⁽²⁾

La epidemia de EEB en Reino Unido, surgió como consecuencia de nuevos cambios en el método de tratamiento de las harinas utilizadas en la alimentación de los animales en las granjas inglesas. Estas harinas estaban compuestas de carne y huesos de pollos, ovejas, cabras y cerdos, además de las vísceras de las vacas, con el fin de aumentar el contenido proteico en la dieta del animal. La transmisión a las personas se

produjo principalmente por el consumo de carne preparada, tales como pasteles de carne, salchichas y hamburguesas de baja calidad, producida con pasta de “carne obtenida mecánicamente” (un extracto de carne de reses obtenido mediante chorros de agua a presión) en la que había residuos de médula espinal y ganglios paraespinales. En estas zonas del SNC estaría claramente el agente infeccioso. Así pues, considerando los casos no declarados de EEB, junto a aquellos que sí se identificaron, se estima que alrededor de tres millones de vacas infectadas hayan formado parte de la alimentación de un alto porcentaje de la población británica. ⁽²¹⁾

La aparición, en 1996, del primer caso de ECJ cuyas manifestaciones clínicas no coincidían del todo con las tres formas conocidas hasta aquel momento, llevó consigo la descripción de la forma variante de la enfermedad, basándose en estas diferencias. Tras diversas investigaciones a nivel molecular, se descubrieron características que permitieron llegar a la conclusión de que el agente infeccioso encontrado en estos pacientes era el mismo que el de las vacas infectadas con EEB. Una prueba muy importante de semejante relación es la homogeneidad en la PrP_{Sc}, que se encuentra en todos los casos, de bajo peso molecular (19 kDa) y muy glicosilada (tipo 2B). Otra prueba más a destacar guarda relación con la edad. Aquí la edad promedio de los enfermos era de 26 años, lo que difiere en más de 30 años de los otros tipos de ECJ. Por otra parte, las lesiones histopatológicas encontradas en el tejido nervioso eran las mismas. Y, además, en el agente infeccioso se observaron características únicas que no eran de origen humano. ⁽⁵⁾

El descubrimiento tuvo unas repercusiones considerables. Ante todo, ponía en entredicho la existencia de la barrera interespecies, no cuestionada hasta entonces. En este sentido, los resultados a los que hemos hecho referencia dieron lugar a multitud de estudios, los cuales permitieron llegar a la conclusión de que no existe la barrera entre especies para la transmisión de la EEB. ⁽⁵⁾

Respecto a los conocimientos de los diferentes polimorfismos del codón 129, prácticamente todos los pacientes presentan homocigosidad 129MM en la vECJ. Los datos de incidencia actual de la enfermedad, vistos en el apartado de epidemiología, muestran una reducción drástica de los casos en un breve espacio de tiempo. Dicha información permite cierto optimismo, y todo ello gracias a la rápida actuación en la implantación de nuevos protocolos de seguridad y medidas de vigilancia adoptadas tanto en el procesado de las harinas en las fábricas y de los animales en las granjas, como en el trato y seguimiento de los seres humanos infectados. Con todo, queda aún la incertidumbre acerca de si la patología aparecerá de un modo más retardado en personas con otro genotipo del codón 129 (VV y MV), por tanto cabe la posibilidad de que puedan tener periodos de incubación más largos, y de más casos secundarios por transmisión hombre-hombre (por ahora sólo por transfusión de sangre, como ya se ha citado). Y hay que decir que se adoptaron seguidamente medidas de protección, aunque se trate de un número muy reducido de casos. ⁽⁵⁾

Por señalar aspectos histopatológicos significativos, no solo fue evidente desde un principio la gran cantidad de PrP_{Sc} depositada en el SNC, sino que también se observó en órganos del sistema linforreticular como el bazo, las amígdalas, los ganglios linfáticos y el tejido linfoide asociado al tubo digestivo (apéndice vermiforme y placas de Peyer). En este sentido, los linfocitos parecían ser los responsables de portar el agente infeccioso durante el periodo de incubación. ⁽¹³⁾

En lo que respecta a la sintomatología, la vECJ se caracteriza por un comienzo muy precoz, pero el diagnóstico resulta complicado en sus primeras etapas, porque su cuadro clínico resulta verdaderamente atípico. La evolución es lenta (la tasa media de supervivencia es de 14 meses), a diferencia de los tiempos observados en otras formas de ECJ, en las cuales el pronóstico muestra una supervivencia menor. Las primeras manifestaciones que aparecen son de tipo psiquiátrico, básicamente ansiedad, depresión, comportamiento extraño, aislamiento social e irritabilidad, lo cual nos hace pensar en un trastorno psiquiátrico antes que otra afección. Más tarde aparecen parestesias persistentes, dolores en la cara y en las extremidades, así como ataxia cerebelosa (su parentesco con el kuru es notorio). A los seis meses se desarrollan movimientos involuntarios coreoatetósicos, signos piramidales en las piernas con paraparesia espástica, distonías o mioclonos; las lesiones neuronales se traducen de forma progresiva en rigidez e hiperreflexia, también hay pérdida de las capacidades cognitivas hasta acabar por último en demencia avanzada. Al igual que en la ECJe, la etapa terminal se caracteriza por un estado de mutismo acinético. ^(5, 12)

El cuadro clínico descrito resume el observado en la mayoría de los pacientes de Gran Bretaña, pero los casos de vECJ que no pertenecen a este país, con confirmación neuropatológica y bioquímica, presentan distinta evolución y otros cuadros clínicos. Los motivos de estas diferencias, ya sean genéticos o ambientales, se desconocen. ⁽²⁾

DIAGNÓSTICO DE LA ECJ

En la actualidad, y a pesar del saber adquirido a lo largo de los años sobre esta entidad específica, a lo que han de añadirse los grandes avances tecnológicos y el conocimiento médico, todavía no existe un método diagnóstico no invasivo capaz de detectar la ECJ en pacientes vivos. Así pues, es imprescindible realizar un estudio anatomopatológico del tejido afectado, es decir, se requiere una biopsia, normalmente cerebral, del todo justificada en caso de que exista la posibilidad de llegar a otro diagnóstico, por el contrario, curable; o en el peor de los casos, su realización sucederá durante una autopsia. El catedrático Juan José Badiola, experto en EEB, insiste en la realización del estudio *post mortem*, que al no ser obligatorio en España, deja pasar casos inadvertidos.

La definición de enfermedad establecida viene dada por la aplicación de los criterios diagnósticos impuestos por el Grupo de Trabajo para la Vigilancia Epidemiológica de la Enfermedad en España y de acuerdo con las recomendaciones del Grupo Europeo de Vigilancia de EETH. Se describen tres grados de certeza diagnóstica (caso posible, probable y confirmado) y los criterios de clasificación, que se elaboran a partir de tres tipos de información: clínica (de sospecha), laboratorio o pruebas complementarias y epidemiología. ⁽²⁰⁾

Pruebas diagnósticas complementarias

Las pruebas complementarias más importantes que nos ayudan en el proceso diagnóstico de la enfermedad son el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR), el estudio genético, la resonancia magnética (RM) y el electroencefalograma (EEG).

Análisis del líquido cefalorraquídeo

En el caso que nos ocupa de las ECJ, este análisis permite determinar principalmente si existe un aumento de la proteína 14-3-3, marcador de daño neuronal, con una sensibilidad del 93 % y una especificidad del 80 %, aparte también de la elevación de la proteína tau y la proteína S100b, indicadores ambos de muerte neuronal. Evidencias recientes muestran concentraciones alteradas de AMPc y GMPc como posibles biomarcadores de la enfermedad. ^(26, 27)

Se trata de una prueba esencial e indispensable que deberá realizarse en el caso de haber una sospecha de ECJ. En buena medida, porque permitirá diferenciar esta última de otras causas de demencia en pacientes adultos. Se envía la muestra al laboratorio tras tomarla de una punción lumbar; en su defecto, si bien es menos frecuente, la punción puede ser cisternal o ventricular. ⁽²⁸⁾

Con todo, al no ser un método definitivo para el diagnóstico de la ECJ y ser la proteína 14-3-3 normal en las neuronas, su ascenso también puede asociarse a otras afecciones neurológicas, como la encefalitis herpética (de la cual hay ya casos documentados), la isquemia cerebral, los derrames cerebrales, los tumores y las enfermedades inflamatorias entre otras. Una circunstancia que puede lógicamente generar falsos positivos. Hay que añadir que el rango de sensibilidad varía (85-95 %) dependiendo del tipo de enfermedad. ⁽²⁸⁾

Un ensayo practicado en ratas en el año 2012 demostró que la alteración de las cantidades de AMPc y GMPc puede formar parte del diagnóstico de enfermedades neurodegenerativas. La investigación cotejaba el comportamiento diferencial de la enfermedad de Parkinson, la ECJ y la esclerosis lateral amiotrófica (ELA). A partir de ella, pudo observarse que, mientras en la ECJ los niveles de ambos nucleótidos se encontraban disminuidos, en las dos patologías restantes solo había disminución del GMPc, motivo por el que este análisis podría usarse como método diagnóstico específico para la ECJ. Las concentraciones bajas de estos nucleótidos en la ECJ parecen ser la consecuencia de su mayor aclaramiento o su menor síntesis, fenómenos secundarios a la degeneración neurológica que caracteriza esta condición. La gran estabilidad de dichos nucleótidos en distintas condiciones de manejo de la muestra es una gran ventaja a favor de esta prueba. ⁽²⁷⁾

La sensibilidad estimada del AMPc en la ECJ en el estudio citado en el párrafo anterior es de en torno al 100 %, con una especificidad aproximada del 63'6 %. En el caso del GMPc, la sensibilidad es del 66'7 % y la especificidad de aproximadamente el 100 %. Al combinar los dos parámetros, presentan una sensibilidad del 80 %, más o menos, y una especificidad que ronda el 90'9 %, lo cual está dentro del rango aceptado para los biomarcadores ya reportados. La potencia de la prueba aumenta al hacer uso de los niveles de AMPc en conjunto con los de proteína tau, que dan unos valores de sensibilidad cercanos al 93'3 % y una especificidad de en torno al 100 % con un valor de p de 0,001. ⁽²⁷⁾

En fechas recientes, se ha propuesto en medios muy especializados el test de conversión inducida de PrP_{Sc} en tiempo real en LCR, el cual permite el diagnóstico de las formas esporádicas de ECJ con alta sensibilidad (80 %) y especificidad (100 %).

Esta prueba no está disponible actualmente en la Unidad de EETH del Centro Nacional de Microbiología. ⁽²⁰⁾

Estudio genético

Un determinante genético de estas enfermedades lo constituye el polimorfismo en el codón 129 del gen PRNP, cuyo papel parece importante en la susceptibilidad para adquirir una enfermedad priónica. Así, mientras en la población general lo más frecuente es que sea heterocigota para el codón 129 (Metionina/Valina), los casos de ECJ tanto esporádicos como accidentalmente transmitidos por la duramadre son en su mayoría homocigotos (Metionina/Metionina o Valina/Valina). Todos los casos de vECJ descritos hasta el momento son homocigotos Metionina/Metionina. Para la asignación del carácter familiar de la enfermedad se realiza la identificación de mutaciones germinales en el gen PRNP y tienen una herencia autosómica dominante. Se han descrito multitud de mutaciones que se traducen en cuadros clínicos diversos. ^(2, 20)

Resonancia magnética

En el pasado, las imágenes de RM se utilizaban en el proceso de diagnóstico de la ECJ, pero con la función de excluir otras posibles enfermedades que también causaban demencia, así como los demás signos y síntomas que se dan en el paciente. Actualmente, la RM tiene una mayor utilidad ya que con el tiempo se observó que los sujetos con ECJ presentan signos particulares en las distintas áreas y regiones del encéfalo que sugieren el padecimiento de alguna de las formas, siendo de especial ayuda en el diagnóstico de la vECJ. ⁽²⁹⁾

Aunque la utilidad de las imágenes por RM no genera dudas, las secuencias convencionales no son sensibles al 100 % ante casos atípicos y en las fases iniciales de la enfermedad. No obstante, hay que reconocer que se van tratando de mejorar tanto los métodos ya existentes como los alternativos de cara a aumentar la sensibilidad de estas pruebas. Un estudio del año 2010 demuestra que el aumento del b-valor en la DWI de 1000 s/mm² a 3000 s/mm² logra una mejor aproximación al diagnóstico de la forma esporádica de ECJ sin hallazgos previos en secuencias de resonancia convencionales, que aumentan su sensibilidad entre un 80 % y el 100 % y su especificidad entre un 94 % y el 100 % al usar conjuntamente las secuencias DWI y FLAIR. ⁽³⁰⁾

En 2011, se utilizó la tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa como imagen diagnóstica de ECJ en el caso de un paciente portador de marcapasos cardíaco. En la prueba se encontró hipometabolismo focal cortical en los lóbulos parietal, temporal y occipital, así como hipometabolismo bilateral en el núcleo caudado, el cerebelo, el puente y el mesencéfalo, sin afectación de la sustancia blanca, característico de la patología. Un posible nuevo método de diagnóstico. Conviene mencionar que los hallazgos encontrados en las imágenes de RM realizada *post mortem* en la paciente eran compatibles. ⁽³¹⁾

Electroencefalograma

El EEG como herramienta diagnóstica, la cual expresa la actividad bioeléctrica cerebral en unos elementos gráficos, desempeña en la ECJ un papel importante para el diagnóstico de su probabilidad. Su precocidad puede evitar otra serie de procedimientos

diagnósticos innecesarios, reconocer su fatal pronóstico y prevenir la transmisión iatrogénica. Sin olvidar que se trata de un proceso dinámico, por tanto sometido a variaciones temporales y a la observación de patrones pasajeros, es necesario practicar registros seriados que proporcionen la posibilidad de relacionar los resultados con datos clínicos. Se considera un trazado típico el formado por complejos de ondas agudas periódicas, grafoelementos escarpados difásicos o trifásicos, ampliamente distribuidos sobre ambos hemisferios cerebrales, sincrónicos y simétricos. La frecuencia de presentación es de 1 por segundo aproximadamente. Estas descripciones se dan sobre todo en la ECJe por ser la más frecuente. ⁽³²⁾

En esencia, el diagnóstico diferencial se realiza con la encefalopatía hepática y la encefalopatía postanóxica, aunque se hayan descrito más procesos. La sensibilidad es realmente un aspecto controvertido según las diferentes publicaciones, por lo que siempre debe ir acompañado de una correlación clínica. Estará condicionado por la complementación y valoración de otros cambios poligráficos (electromiograma, electrocardiograma, polisomnografía, actigrafía) y registros seriados. ^(32, 33)

Los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), de Steinhoff y Knight, son: ⁽²⁰⁾

1. Actividad rigurosamente periódica:
 - Con una variabilidad de intervalos intercompleja menor de 500 ms.
 - Ininterrumpida durante al menos un periodo de 10 segundos.
2. Morfología bi o trifásica de los complejos periódicos.
3. La duración de la mayoría de los complejos oscila entre 100 ms y 600 ms.
4. Los complejos periódicos pueden ser generalizados o lateralizados, pero nunca localizados o asíncronos.

Estudio anatomopatológico

Es el único método que permite establecer categóricamente el diagnóstico de las EETs. El diagnóstico histológico se basa en la presencia de los hallazgos clásicos, aunque variables, como pérdida neuronal y consecuente gliosis y astrocitosis (multiplicación de células no neuronales como los astrocitos), espongiosis (vacuolización del tejido cerebral) y, en algunas entidades, también la presencia de placas de amiloide o amiloidosis (depósitos extracelulares de la proteína PrP_{Sc}). El diagnóstico neuropatológico definitivo de una EET exige la detección de la PrP_{Sc} mediante la técnica de inmunohistoquímica y/o técnicas moleculares. ^(2, 20)

Diagnóstico de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica

Como se ha dicho anteriormente, la realización del diagnóstico se hace según criterios de probabilidad. El caso se clasifica como “posible” cuando sólo se basa en la clínica. Han de presentar: ⁽²⁰⁾

- Demencia rápidamente progresiva.
- Una duración de la enfermedad inferior a dos años.
- Más, al menos, dos de las cuatro características siguientes:

- Mioclonias.
- Signos de afectación visual o cerebelosa.
- Signos piramidales o extrapiramidales.
- Mutismo acinético.

Se considera “probable” si, además de la clínica anterior, resulta positiva una de las siguientes pruebas complementarias:

- Hallazgo de la proteína 14-3-3 en LCR.
- Presencia de complejos pseudoperiódicos de ondas bifásicas o trifásicas agudas en EEG.
- Hiperseñales en los ganglios de la base y corticales en la RM, sobre todo en las secuencias de FLAIR y difusión.

La forma esporádica de la ECJ es la más sensible ante la prueba de la proteína 14-3-3 en LCR, por lo que la OMS aprobó como prueba diagnóstica para la ECJe, junto a las imágenes por RM, la elevación de dicha proteína. En las otras formas de la ECJ esta prueba no posee tanta sensibilidad. ⁽²⁸⁾

Aunque actualmente no está reconocida como prueba diagnóstica, un estudio realizado en 2011 identificó el descenso de la transferrina en LCR como biomarcador importante de la ECJe, lo cual indica una disminución en el metabolismo del hierro, proceso que forma parte de la patogenia de la enfermedad. El análisis del LCR correspondía a sujetos fallecidos con ECJe y sus resultados se compararon con el de pacientes con demencias no asociadas a ECJ. La disminución de la transferrina en los pacientes con ECJe, junto con un examen de proteína tau, constituye un método diagnóstico de esta enfermedad con una sensibilidad de aproximadamente un 86 %. Otra ventaja de esta prueba es la resistencia de la transferrina a la proteinasa K, por cuanto con ello se dota de una estimable seguridad a los resultados, incluso en muestras poco preservadas, al tiempo que es posible la obtención de resultados positivos en muestras contaminadas con sangre, gracias a la isoforma cerebral de la transferrina (Tf-b2). Además, debido a la abundancia de transferrina en LCR, en comparación con otros marcadores, permite detectar resultados positivos a partir de muestras pequeñas. ⁽³⁴⁾

Respecto a los complejos que aparecen en la prueba complementaria del EEG, el patrón sugerente de ECJe son las descargas periódicas. Sin embargo, dichos complejos pueden faltar, aparecer y desaparecer con el paso del tiempo y confundir nuestro diagnóstico, y además también se pueden dar en algunas situaciones de desequilibrio iónico, encefalopatías metabólicas o tóxicas, así como en demencias degenerativas. No obstante, según las diferentes fases de la enfermedad pueden observarse otro tipo de patrones. Así, en la fase prodrómica se observa la lentificación de la actividad de fondo, en el intervalo de frecuencias theta o delta. En la fase de estado, existen brotes regulares de ondas delta y predominio frontal, así como actividad periódica de ondas agudas permanentes y difusas. En la fase terminal van desapareciendo los complejos periódicos, aunque a veces intenten reaparecer de manera espontánea, acompañados de mioclonias y aceleración del pulso, que finalmente acaba con un aplanamiento que anuncia el fallecimiento inmediato. ^(32, 33)

En la ECJe, aparte de que también se realiza una RM para excluir otros procesos, se aprecia en las imágenes un patrón característico como es la hiperintensidad bilateral de los núcleos caudado y putamen, lo que hace sugerir el diagnóstico. ⁽³¹⁾

La sensibilidad y la especificidad de las pruebas complementarias varía: ^(28, 31, 33)

- Especificidad: proteína 14-3-3 en LCR 95 %, EEG 65 %, RM 67 %
- Sensibilidad: proteína 14-3-3 en LCR 93 %, EEG 86 %, RM 93 %

Finalmente, el diagnóstico es seguro o “confirmado” con el resultado de la biopsia de tejido nervioso. En la observación de la muestra, frecuentemente se encuentra una espongiosis intensa en la materia gris del cerebro, que se traduce en la vacuolización del neuropilo y la aparición de cavidades (Figura 5.a). También se visualiza en otras zonas de SNC una proliferación reactiva de los astrocitos y la microglía (Figura 5.b) y pérdida neuronal. ^(9, 20)

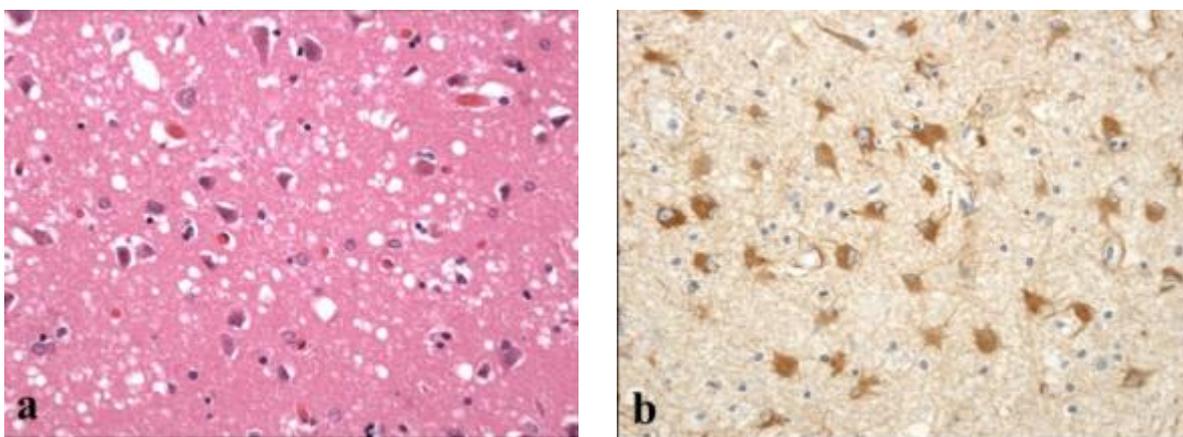


Figura 5. a) Biopsia de corteza cerebral: degeneración microvacuolar espongiforme en ECJe con tinción de hematoxilina-eosina (H-E). b) Biopsia de tálamo: Astrocitosis. Inmunohistoquímica con anticuerpos frente a la proteína gliofibrilar ácida. ⁽⁹⁾

Diagnóstico de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica

En el diagnóstico de la ECJi, tiene una gran importancia el estudio epidemiológico del caso. El caso se considera “probable” si: ⁽²⁰⁾

- Cuadro predominante cerebeloso progresivo en receptores de hormona pituitaria de origen humano.
- ECJ probable según la clínica con factor de riesgo iatrogénico conocido.

La relevancia de la exposición a la causa debe tener en cuenta el tiempo de exposición en relación con el comienzo de la enfermedad. Factores de riesgo de transmisión accidental: ⁽²⁰⁾

- Tratamiento con hormona de crecimiento humana, gonadotropina humana o injerto de duramadre.

- Trasplante de córnea en el que el donante ha sido clasificado como caso confirmado o probable de enfermedad por priones.
- Exposición a instrumentos de neurocirugía utilizados previamente en un caso confirmado o probable de enfermedad por priones humana.

(Esta lista es provisional dado que puede haber mecanismos de transmisión no conocidos)

Las pruebas de la proteína 14-3-3 y el EEG en este caso no aportan gran información al diagnóstico. Los enfermos por ECJi no presentan patrones o cambios característicos en las imágenes de RM, sino que parecen variar según el origen o la etiología de la enfermedad. Se puede observar hiperintensidad talámica, hiperintensidad de los ganglios de la base, así como hiperintensidad bilateral simétrica en la cabeza del caudado y del putamen, entre otros signos. ^(28, 32, 33)

El diagnóstico es “confirmado” con el resultado de la biopsia de tejido nervioso y con factor de riesgo conocido. En la biopsia de ECJi se presentan distintos grados de degeneración vacuolar, predominante por ejemplo en la corteza cerebral posterior, y de forma más ligera en la corteza cerebral anterior (Figura 6.a). Además aparece sobre todo en los núcleos profundos y en la corteza cerebelar. La inmunohistoquímica revela la presencia de PrP patológica (Figura 6.b). Se ha observado algún caso excepcional con microplacas aisladas. ^(20, 35)

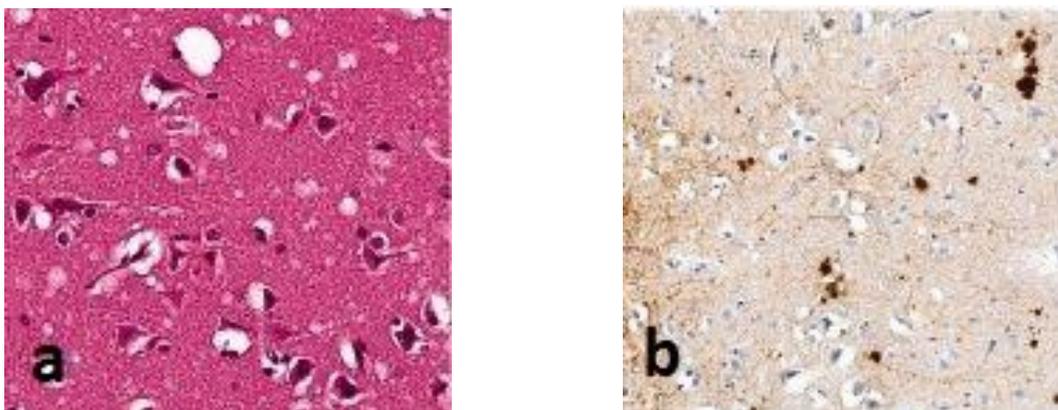


Figura 6. a) Biopsia de corteza cerebral anterior: leve degeneración microvacuolar irregular en ECJi con tinción H-E. b) Biopsia de corteza cerebral anterior: ligera astrocitosis y predominio de espongiosis con ciertos depósitos de PrPsc. Técnica inmunohistoquímica. ⁽³⁵⁾

Diagnóstico de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar

En el diagnóstico de la ECJf tiene una gran importancia el estudio genético. Las mutaciones conocidas de PRNP asociadas a fenotipo neuropatológico de ésta son: D178N-129V, V180I, V18I+M232R, T138A, T188A, E196K, E200K, V203I, R208H, E210I, E211Q, M232R, 96 bpi, 120 bpi, 144 bpi, 168 bpi, 48bpd~~el~~. ⁽²⁰⁾

Según los criterios establecidos se considera caso “probable” si:

- Cuadro neuropsiquiátrico progresivo + EETH confirmada o probable en pariente de primer grado.

- Cuadro neuropsiquiátrico progresivo + alguna mutación patogénica conocida de PRNP.

Se considera caso “confirmado” cuando:

- EETH confirmada (biopsia) + EETH confirmada o probable en pariente de primer grado.
- EETH confirmada con mutación patogénica de PRNP.

En la ECJf, al igual que en la forma esporádica, varios estudios han constatado la presencia de niveles altos de la precipitada proteína 14-3-3, aunque solo en aquellos pacientes con las mutaciones E200K y V210I, quizá por ser las más frecuentes. En cualquier caso, esto es de gran ayuda para detectar la enfermedad. También ha surgido la hipótesis de que la edad de presentación de esta última y las mutaciones del codón 129 del gen PRNP pueden afectar a la sensibilidad de la prueba, aunque todavía no existen evidencias estadísticamente significativas para confirmarlo. ⁽²⁸⁾

El paciente con ECJf tampoco presenta cambios característicos en las imágenes de RM, como ocurre en la ECJi. Sin embargo, son de utilidad para descartar otros posibles diagnósticos. En los pacientes ya sintomáticos, es muy probable que se puedan observar cambios atróficos en distintas zonas del encéfalo. ⁽³²⁾

En el resultado anatomopatológico de confirmación podemos observar los típicos hallazgos de la ECJe, ya que no difiere tanto de la ECJf histológicamente: vacuolización intracitoplasmática confiriéndole al tejido un aspecto esponjoso (Figura 7.a), importante pérdida neuronal y astrogliosis reactiva severa (Figura 7.b). ⁽²⁴⁾

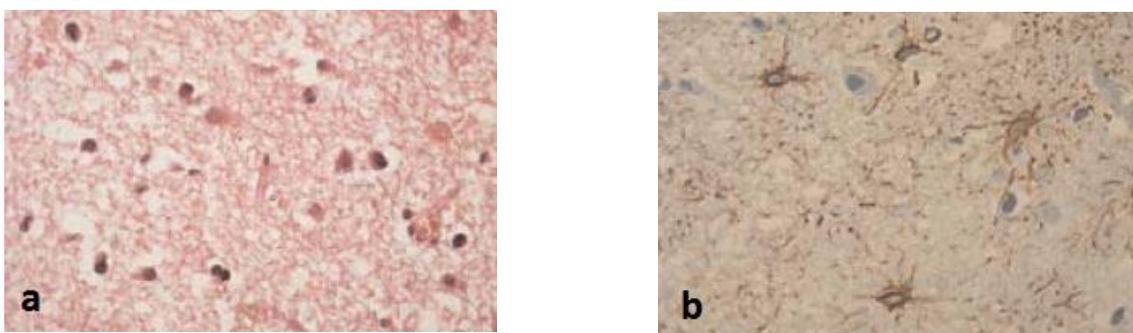


Figura 7. a) Biopsia de corteza cerebral del lóbulo temporal: fondo fibrilar con degeneración vacuolar. Se aprecian astrocitos reactivos y neuronas apoptóticas con núcleos picnóticos, en ECJf con tinción H-E. b) Biopsia de corteza cerebral del lóbulo temporal: Astrocitos reactivos (gliosis reactiva) teñidos de forma positiva con proteína gliofibrilar ácida. Se observa una neurona (no teñida) de núcleo picnótico. Técnica inmunohistoquímica. ⁽²⁴⁾

Diagnóstico de la Enfermedad variante de Creutzfeldt-Jakob

Según los criterios clínicos establecidos, para ser considerado caso “posible”, el paciente debe presentar: ⁽²⁰⁾

- Manifestaciones clínicas neuropsiquiátricas progresivas.

- Duración de la enfermedad mayor de 6 meses.
- Pruebas de rutina no sugestivas de un diagnóstico alternativo.
- Carencia de una historia de exposición iatrogénica (tratamiento con hormonas pituitarias o injertos de duramadre).
- Falta de evidencias de forma familiar.
- Más cuatro de las manifestaciones siguientes:
 - Síntomas psiquiátricos precoces (depresión, ansiedad, apatía, aislamiento, delirio).
 - Síntomas sensoriales persistentes (dolor franco y/o disestesias).
 - Ataxia.
 - Mioclonias, coreas o distonía.
 - Demencia.
 - El EEG no muestra la típica apariencia de ECJ esporádica en los estadios precoces de la enfermedad.

Se considera caso “probable” si:

- Además de lo citado anteriormente, una de las cuatro manifestaciones puede ser hiperseñal bilateral en los núcleos pulvinares en la RM.
- Además de cumplir los cinco primeros puntos, posee una biopsia de amígdala positiva (no se recomienda dicha biopsia de forma rutinaria ni en casos con patrón de EEG típico de ECJ esporádica, pero puede ser útil en casos sospechosos en los que las características clínicas son compatibles con vECJ y la RM no muestra hiperseñal bilateral en los núcleos pulvinares).

De entre todas las formas, la vECJ es la que presenta los cambios más claros en las imágenes de RM. Hay una hiperintensidad de señal en los núcleos pulvinares del tálamo en el 90% de los casos (este signo también es visible en la ECJ esporádica). Aquí se describen dos signos muy particulares de la variante británica:

- El *signo pulvinar*, descrito en 1996, se presenta en más del 90 % de los casos. Se define como una reacción de hiperintensidad bilateral y simétrica de la región posterior del tálamo (donde se sitúa el núcleo pulvinar), en comparación con la que presentan los otros núcleos de sustancia gris profunda y la sustancia gris cortical. Se logra mediante el uso de secuencias tales como T2WI, densidad protónica, secuencia de difusión (DWI) y *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR); siendo esta última la más sensible. ⁽³¹⁾
- El *signo del palo de hockey*, se documentó en el año 2000, y se describió como la hiperintensidad de los núcleos pulvinar y dorsomedial del tálamo. ⁽³¹⁾

La medición de la proteína 14-3-3 en el LCR en los sujetos con vECJ suele ser positiva en más del 50% de los casos, lo cual ayudará a dar consistencia al diagnóstico, o en caso contrario, a descartarlo. Pero no se encuentra entre los criterios diagnósticos. No se han obtenido EEG característicos y claros, y no suele mostrar complejos periódicos. ^(28, 33)

Se considerará caso “confirmado” en el paciente con cuadro neuropsiquiátrico progresivo y una prueba neuropatológica positiva de vECJ.

En el análisis microscópico de las lesiones se puede encontrar gran abundancia de depósito de placas amiloides clásicas tipo Kuru, rodeadas por las vacuolas en forma de corona o tipo halo, conocidas como placas “floridas”, características de la vECJ (Figura 8.a). Importante añadir la gran positividad a la proteína prion patológica, que se acumula en las pequeñas placas y alrededor de las células (Figura 8.b).⁽⁹⁾

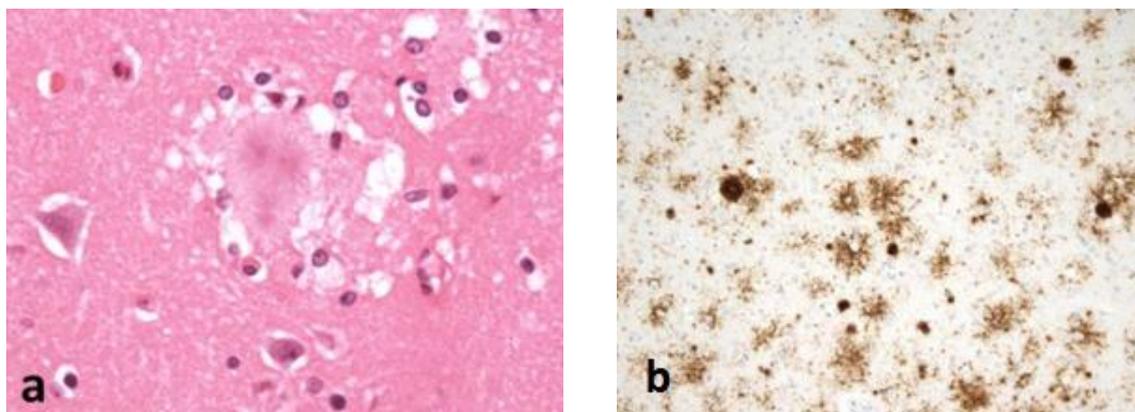


Figura 8. a) Biopsia de corteza cerebral occipital en vECJ: grupo de grandes placas floridas de depósito amiloide en tejido nervioso con tinción H-E, rodeadas por vacuolas en halo. b) Biopsia de corteza cerebral frontal: destacan las numerosas placas amiloides distribuidas por todo el tejido cortical y depósitos pericelulares de PrP_{Sc}. Técnica inmunohistoquímica.⁽⁹⁾

TRATAMIENTO DE LA ECJ

Uno de los mayores problemas que suscitan las enfermedades priónicas para la medicina es que actualmente carecen de tratamiento, no existe ningún medicamento o procedimiento que haya demostrado eficazmente buenos resultados para ganarle la batalla a estas enfermedades, por lo que el fatal desenlace es inexorable. Sin embargo, existen potenciales tratamientos sobre los que se sigue estudiando y realizando ensayos, todavía inconclusos.

Desde el descubrimiento del prión, el grupo del doctor Stanley Prusiner ya estuvo investigando sobre distintos fármacos (derivados fenotiazínicos y acridina, quinacrina, clorpromazina) que podrían actuar sobre estos agentes recién descubiertos. El paso del fármaco a través de la barrera hematoencefálica parecía ser el primer problema que se planteaba. De los anteriores citados, acabaron siendo la quinacrina y la clorpromazina los que parecían tener mayor potencial. Sólo la quinacrina, tras pasar ensayos, se ha llegado a distribuir a pacientes sin ningún resultado beneficioso.^(36, 37)

Otro compuesto con el que se sigue trabajando es el pentosán polisulfato (PPS), con propiedades antiinflamatorias y antitrombóticas, que ha presentado en experimentos *in vitro* efectos sobre la producción y replicación de la proteína priónica, pero también efectos tóxicos celulares. Algunas investigaciones han demostrado *in vivo*, que en algunos animales tenía efecto profiláctico frente a varias encefalopatías espongiiformes, o incrementaba el periodo de incubación, retrasando la aparición de la clínica, pero las

evidencias no eran totalmente claras. Los resultados en seres humanos son inciertos, en algunos pacientes se ha alargado el tiempo de supervivencia, pero el PPS tiene que ponerse mediante un catéter intraventricular (no cruza la barrera hematoencefálica), lo que no está exento de muchas complicaciones. Además no se conocen bien los efectos adversos dosis-dependiente ni los especie-dependiente. ^(38, 39)

Un estudio publicado en 2004 dio a conocer los efectos beneficiosos en las funciones cognitivas en varios pacientes con ECJ tratados con flupirtina, pero no han demostrado evidencia en el incremento de la supervivencia de la enfermedad y no mejora los índices de mortalidad. Continúan los ensayos con dicho fármaco. ^(40, 41)

MEDIDAS PREVENTIVAS Y DE VIGILANCIA

Las EETs son enfermedades transmisibles, por lo que se proponen diversos objetivos para la vigilancia de dichas patologías para su control, que son los siguientes:

1. Detectar la aparición de casos de la variante de ECJ.
2. Detectar la aparición de casos transmitidos accidentalmente.
3. Conocer el perfil clínico-epidemiológico de estas enfermedades.
4. Monitorizar su incidencia en España y estudiar su distribución.
5. Identificar posibles factores de riesgo.
6. Establecer comparaciones epidemiológicas con otros países, particularmente el Reino Unido.

En la Figura 8 aparece el esquema de vigilancia a proceder en España.

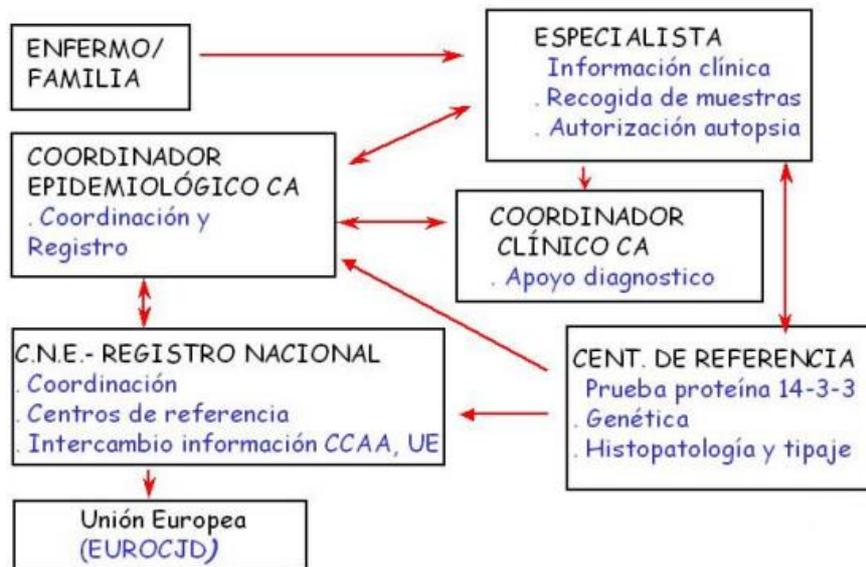


Figura 8. Estructura de la vigilancia de la ECJ en España. ⁽²⁰⁾

Los casos de EET son sospechados o diagnosticados en el medio hospitalario generalmente por un especialista en neurología. El médico responsable del paciente suele ponerse en contacto con los centros diagnósticos de referencia a los que envía las muestras de LCR para la realización del test de la 14-3-3 y de sangre para el estudio genético de la enfermedad. En general, este especialista también se encarga de obtener

el permiso para la realización del estudio anatomopatológico una vez que el paciente fallece. Normalmente es este médico el que recoge la información clínica y completa el cuestionario del caso, aunque en ocasiones el declarante pertenece al Servicio de Medicina Preventiva del hospital o es el coordinador clínico o epidemiológico de cada Comunidad. ⁽²⁰⁾

En España, desde 1995, se recogen en un Registro Nacional (RNEETH) los casos de estas enfermedades comunicados y gestionados por las CCAA y coordinado desde el Centro Nacional de Epidemiología (CNE). La Orden Ministerial 21 de febrero de 2001 por la que se regula la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en relación con las EETs, establece la declaración obligatoria de estas enfermedades, tanto de sospecha de caso, como caso posible, probable o confirmado, por los médicos del sector público y privado, que deben hacerlo en el plazo de cuarenta y ocho horas desde el diagnóstico de sospecha al registro de su comunidad autónoma. En el nivel autonómico se realiza el seguimiento de los casos. El CNE remite la información a la Unión Europea y realiza un informe anual de situación de la vigilancia de las EETs a nivel nacional. Además notificará de manera urgente al Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias (CCAES) los casos confirmados de vECJ. ⁽²⁰⁾

Los problemas de salud pública derivados de esta enfermedad son muy diversos: seguridad alimentaria, medicamentos y vacunas, cosméticos, contaminación ambiental, etc. Desde 2001 en la Unión Europea se ponen en práctica medidas de seguridad alimentaria con la retirada de materiales especificados de riesgo de los bovinos, ovinos y caprinos. Asimismo, se presta especial atención a los problemas derivados del riesgo de transmisión por productos sanguíneos, sobre todo procedentes de individuos sanos que se encuentren en el periodo de incubación de la ECJ, especialmente si se trata de la variante de la enfermedad, y en el riesgo que plantea la utilización del material médico y quirúrgico. ⁽²⁰⁾

Riesgo de transmisión por vía alimentaria: La importación de vacuno británico a nuestro país se interrumpió en 1996 tras la descripción de la vECJ en el Reino Unido. La exposición de la población española a tejido nervioso bovino del Reino Unido depende de la aplicación de la norma de retirada de cerebro y médula a los canales destinados a exportación. Esta exposición ha sido escasa o prácticamente nula a partir de 1996. A partir de 2001 se aplica esta norma al ganado de la cabaña nacional. ^(20, 42)

Riesgo de transmisión por productos sanguíneos: el riesgo de transmisión de la enfermedad por productos sanguíneos no puede descartarse y las medidas adoptadas para minimizarlo son: ^(20, 43, 44)

1. Criterios de exclusión de donantes de sangre relacionados con enfermedades por priones:
 - Historia familiar de ECJ.
 - Receptores de duramadre biológica o córnea.
 - Tratamiento con hormonas hipofisarias de origen humano.
 - Estancia en el Reino Unido durante el periodo 1980-1996 durante un tiempo acumulado superior a 12 meses.
 - Antecedente de transfusión en el Reino Unido o Francia después de 1979.

2. Extracción de glóbulos blancos a la sangre destinada a transfusiones (se somete de forma sistemática a leucorreducción o leucoféresis).
3. Retirada del mercado de derivados sanguíneos si un donante desarrolla la vECJ. La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo con la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos, recomienda la retirada del mercado de cualquier lote de hemoderivados producido a partir de plasma de un donante diagnosticado de la vECJ. En la UE se ha recomendado además no emplear, para la fabricación de hemoderivados, plasma procedente de zonas en las que haya habido acumulación de casos de vECJ.
4. No utilización de productos sanguíneos del Reino Unido.
5. Inclusión en el protocolo de notificación del RNEETH de los antecedentes de recepción y/o donación de sangre y componentes sanguíneos de pacientes con sospecha de vECJ, así como valoración periódica de los casos notificados con antecedentes de donación de sangre o componentes. En la encuesta de notificación de caso, si el paciente ha sido donante o receptor de sangre o hemoderivados, se recoge información sobre fecha y centro sanitario en que donó o recibió la transfusión y cuál fue el componente transfundido.
6. Establecimiento de un Sistema de Coordinación de la Comisión Nacional de Hemoterapia con el RNEETH, en relación al seguimiento de los receptores y donantes de componentes sanguíneos y hemoderivados.

Riesgo de transmisión por instrumental médico y quirúrgico: La exhaustiva revisión de los estudios caso-control realizados sobre cirugía y los resultados de algunos estudios de agregación espacio-temporal no permiten descartar la existencia de transmisión por vía quirúrgica. ⁽²⁰⁾

Las recomendaciones actuales en el manejo de casos con sospecha de EETH proponen que, siempre que sea posible, se utilicen instrumentos desechables y que se pongan en marcha protocolos estándar de lavado y desinfección que incluyan las medidas más estrictas posibles sobre desinfectantes. En este sentido, se recomienda evitar el secado espontáneo de los instrumentos tras las intervenciones, sometiéndolos sistemáticamente a inmersión en agua jabonosa. Además, se combina el uso del hidróxido sódico 1 M o 2N (también se puede utilizar el hipoclorito sódico al 2% al menos 1 hora) y el autoclave (a temperaturas de 134 °C durante al menos 18 minutos), como se recomienda en la guía española y de la OMS sobre el control de la infección de ECJ. ⁽²⁰⁾

Si se practica la autopsia de un cadáver con ECJ, se debe extraer sólo el cerebro, del mismo modo que se deben tomar precauciones para evitar el contagio mediante la desinfección del material, mesas, suelos, etc. Ante la sospecha de vECJ, se recomienda la autopsia completa para examinar los tejidos linfoides, por lo que las medidas de seguridad deben ser las propias de un laboratorio de alto riesgo. Conviene señalar que la infectividad del cerebro se conserva durante mucho tiempo, incluso en los bloques de parafina, si bien es muy baja y no se han descrito casos entre el personal de mortuorios o salas de autopsia, ni siquiera en la época en que la transmisibilidad se desconocía y no se tomaban precauciones especiales. Aunque se han observado casos entre el personal

sanitario, los estudios de casos y controles no han permitido demostrar la existencia de un riesgo mayor en estas profesiones. ^(2, 6)

En el caso de endoscopios utilizados en el diagnóstico de encefalopatías por medio de biopsia de intestino para identificar la enfermedad de Whipple, se recomienda su cuarentena, y en el caso de identificarse que se trata de vECJ se desecharán o serán dedicados a investigación. ⁽²⁰⁾

CONCLUSIONES

A pesar de casi 100 años de historia desde que se documentaron los primeros casos de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, esta enfermedad y en general las encefalopatías espongiformes transmisibles siguen siendo enfermedades emergentes y siguen suponiendo un dilema entre la sociedad y la comunidad científica. Se desconocen muchos aspectos tanto del prion, la patogenia, los factores de riesgo, como de su mecanismo de transmisibilidad. Todavía se realizan estudios, ensayos, investigaciones y análisis para desentrañar uno de los misterios de la neurología y de la biología. Los tipos de enfermedades priónicas van tomando forma en una clasificación cada vez más ordenada, tanto en animales como las transmitidas en humanos. Las variedades de ECJ también se van iluminando poco a poco gracias a los continuos trabajos de los diferentes especialistas de todos los países. La medicina continúa trabajando en mejorar su diagnóstico con los medios que posee actualmente y las nuevas tecnologías, ya que el diagnóstico en un paciente con vida no es definitivo. Es importante seguir descubriendo nuevos métodos que tengan mayor eficacia y efectividad a la hora de diagnosticar, para poder facilitar al paciente en el menor tiempo posible una información segura, concreta y veraz.

Uno de los aspectos donde menos se ha progresado en la investigación es en el tratamiento de la ECJ. Sigue sin existir un tratamiento eficaz para esta enfermedad, por lo que es de vital importancia su detección e identificación precoz en los enfermos, y a la vez la prevención en las personas sanas. Actualmente, el correcto diagnóstico, una vigilancia estricta y las medidas preventivas exigentes tomadas por los gobiernos y las autoridades sanitarias pertinentes, parecen ser la mejor arma que poseemos contra ellas. Los datos recogidos año tras año demuestran un claro descenso de la incidencia y frecuencia de algunos tipos de ECJ (iatrogénica y variante), y sugieren una continuidad en los futuros resultados. Sin embargo, es necesario mantener la vigilancia ya que se cuestiona si podría haber más adelante una segunda oleada de diseminación por epidemia oculta en el tiempo. El verdadero riesgo potencial es desconocido, y el número absoluto de personas infectadas y que estén incubando la vECJ también.

BIBLIOGRAFÍA

1. Farreras P, Rozman C. Medicina Interna Volumen II. 17ª edición. Barcelona, España: Elsevier; 2012. p. 1333-1334.
2. Zarranz J.J. Neurología. 5ª edición. Barcelona, España: Elsevier; 2013. p. 269-274.
3. Bosque PJ, Tyler KL. Prions and prion diseases of the central nervous system (transmissible neurodegenerative diseases). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015:chap 181
4. Svneurologia.org [Internet]. José M. Polo. Primer Congreso Virtual Iberoamericano de Neurología: Historia y clasificación de las enfermedades priónicas humanas. Disponible en: <http://www.svneurologia.org/congreso/priones-3.html> [consulta: 23 febrero 2016]
5. Diack AB, Head MW, McCutcheon S, Boyle A, Knight R, Ironside JW, Manson JC, Will RG. Variant CJD. 18 years of research and surveillance. Prion. 2014; 8 (4):286-95.
6. Rodríguez Fernández A. Vías de señalización en enfermedades priónicas. Instituto de Neuropatología. Hospital Universitario de Bellvitge [Tesis doctoral]. Universidad de Barcelona. Departamento de Patología y Terapéutica Experimental; 2007.
7. Bosque PJ, Tyler KL. Prions and prion diseases of the central nervous system (transmissible neurodegenerative diseases). In: Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ, eds. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015: chap 181.
8. Swaminathan A, Kedar S. Creutzfeldt-Jakob disease. In: Alvero R, Borkan JM, Ferri FF, et al, eds. Ferri's Clinical Advisor. 1st ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2014.
9. Www.cjd.ed.ac.uk [Internet]. The National CJD Research & Surveillance Unit (NCJDRSU). The University of Edinburgh. Disponible en: <http://www.cjd.ed.ac.uk> [consulta: 30 de marzo de 2016]
10. Www.isciii.es [Internet]. Instituto de Salud Carlos III. Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas. Disponible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-enfermedades/encefalopatias-espongiformes-transmisibles-humanas.shtml> [consulta: 7 de abril de 2016]
11. Rubio González T, Verdecia Jarque M. Enfermedades priónicas. [artículo en línea] MEDISAN 2009; 13(1). Disponible en:

- http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol13_1_09/san08109.htm [consulta: 18 febrero 2016]
12. Neurowikia.es [Internet]. Aval de la Sociedad Española de Neurología. Disponible en: <http://www.neurowikia.es/content/enfermedades-priónicas> [consulta: 1 marzo 2016]
 13. López-Herrera A, Haenni AL, Ureiqui – Inchima S. El desafío de las enfermedades priónicas, una emergencia en humanos y bovinos. *Vet Méx* 2002; 33(4).
 14. Oesch B. Un gen, dos proteínas. *Prion Review*. Chapter IV. 2007.
 15. Norrby E. Prions and protein-folding diseases. *J Intern Med*. 2011; 270: 1-14.
 16. Shabtai N, Vargas C, Zarco LA. Enfermedades priónicas humanas. *Univ. Méd.* ISSN 0041-9095. Bogotá (Colombia), 2013. 54 (4): 495-516.
 17. Weissmann C. The prion`s progress. *Nature* 1991; 349: 569 – 71.
 18. [Www.cjdfoundation.org](http://www.cjdfoundation.org) [Internet]. Creutzfeldt-Jakob Disease Foundation, Inc. Disponible en: <http://www.cjdfoundation.org/about-cjd> [consulta: 9 de marzo de 2016]
 19. [Www.asociacioncjd.com](http://www.asociacioncjd.com) [Internet]. Asociación Española de CJD. Disponible en: <http://www.asociacioncjd.com/informacion-general/actividades-2.html> [consulta: 9 de marzo de 2016]
 20. Cano Portero R, Sierra Moros M.J, Tello Anchuela O. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid. España. 2015. 110-123.
 21. Registro Nacional de Encefalopatías Espongiformes Transmisibles Humanas. Las encefalopatías espongiformes transmisibles humanas: una visión desde la salud pública. CNE, ISCIII. Madrid. 2008.
 22. Will R.G. Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. *British Medical Bulletin* 2003; 66: 255–265.
 23. Haïk S, Brandel J. P. Infectious prion diseases in humans: Cannibalism, iatrogenicity and zoonoses. *Infection, Genetics and Evolution* 2014. 26: 303-312.
 24. Morgado-Linares R. Y, Ruiz-Peña J. L, Páramo M. D, Díaz-Delgado M, Izquierdo G. Características clínicas de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar y mutación E200K en España. *Rev Neurol*. 2007; 44 (3): 150-153.
 25. Bechtel K, Geschwind MD. Ethics in prion disease. *Prog Neurobiol*. 2013 Nov; 110:29-44.

26. 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.
27. Oeckl P, Steinacker P, Lehnert S, Jesse S, Kretzschmar 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).
28. 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.
29. Macfarlane RG, Wroe SJ, Collinge J, Yousry TA, Jäger HR. Neuroimaging findings in human prion disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78 :664-70.
30. Riva-Amarante E, Jiménez-Huete A, Toledano R, Calero M, Alvarez-Linera J, Escribano J, Sánchez Migallón M. J, Franch O. Utilidad de la resonancia magnética cerebral con secuencia de difusión y valor b alto en el diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Neurología*. 2011; 26 (6): 331-336.
31. Ortega-Cubero S, Luquín M. R, Domínguez I, Arbizu J, Pagola I, Carmona-Abellán M. M, Riverol M. Neuroimagen estructural y funcional en las enfermedades priónicas humanas. *Neurología*. 2013; 28 (5): 299-308.
32. Ortega-Albás J.J. Electroencefalograma en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Rev Neurol* 2000; 31 (2): 152-155.
33. Ortega-Albás J.J, Serrano-García A.L. Neurofisiología en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Rev Neurol* 2003; 36 (4): 376-380.
34. 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.
35. Rudge P, Jaunmuktane Z, Adlard P, Bjurström N, Caine D, Lowe J, Norsworthy P, Hummerich H, Drueyeh R, Wadsworth JD, Brandner S, Hyare H, Mead S, Collinge J. Iatrogenic CJD due to pituitary-derived growth hormone with genetically determined incubation times of up to 40 years. *Nature*. 2015 Sep 10; 525(7568):247-50.
36. Collinge J, Gorham M, Hudson F, Kennedy A, Keogh G, Pal S, Rossor M, Rudge P, Siddique D, Spyer M, Thomas D, Walker S, Webb T, Wroe S, Darbyshire J. Safety and efficacy of quinacrine in human prion disease (PRION-1 study): a patient-preference trial. *Lancet Neurol*. 2009 Apr; 8 (4):334-44.
37. Geschwind MD, Kuo AL, Wong KS, Haman A, Devereux G, Raudabaugh BJ, Johnson DY, Torres-Chae CC, Finley R, Garcia P, Thai JN, Cheng HQ, Neuhaus JM, Forner SA, Duncan JL, Possin KL, Dearmond SJ, Prusiner SB,

- Miller BL. Quinacrine treatment trial for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2013 Dec 3; 81 (23):2015-23.
38. Honda H, Sasaki K, Minaki H, Masui K, Suzuki SO, Doh-Ura K, Iwaki T. Protease-resistant PrP and PrP oligomers in the brain in human prion diseases after intraventricular pentosan polysulfate infusion. *Neuropathology*. 2012 Apr; 32 (2):124-32.
39. Newman PK, Todd NV, Scoones D, Mead S, Knight RS, Will RG, Ironside JW. Postmortem findings in a case of variant Creutzfeldt-Jakob disease treated with intraventricular pentosan polysulfate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Aug; 85 (8):921-4.
40. Otto M et al. Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: a double-blind study. *Neurology* 2004; 62: 714-718.
41. Appleby BS, Lyketsos CG. Rapidly progressive dementias and the treatment of human prion diseases. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 Jan; 12 (1):1-12.
42. Ec.europa.eu [Internet]. European Commission. Health, Food and Feed Safety. Disponible en: http://ec.europa.eu/food/food/biosafety/tse_bse/index_en.htm [consulta: 5 de abril de 2016]
43. Douet JY, Zafar S, Perret-Liaudet A, Lacroux C, Lugan S, Aron N, Cassard H, Ponto C, Corbière F, Torres JM, Zerr I, Andreoletti O. Detection of infectivity in blood of persons with variant and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Emerg Infect Dis*. 2014 Jan; 20 (1):114-7.
44. Jackson GS, Burk-Rafel J, Edgeworth JA, Sicilia A, Abdilahi S, Korteweg J, Mackey J, Thomas C, Wang G, Schott JM, Mummery C, Chinnery PF, Mead S, Collinge J. Population screening for variant Creutzfeldt-Jakob disease using a novel blood test: diagnostic accuracy and feasibility study. *JAMA Neurol*. 2014 Apr; 71 (4):421-8.