
Encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) o enfermedades producidas por priones

Félix Bermejo
David Muñoz

Servicio de Neurología. HU "12 de Octubre", Madrid.

Introducción

La enfermedad de las *vacas locas* ha puesto en actualidad un conjunto de enfermedades, conocidas desde el siglo XVIII, que afectan a los animales y más raramente al hombre¹. La más antigua de estas enfermedades es el *scrapie* o *tembladera* de las cabras y ovejas identificada hace más de 250 años¹. A estas enfermedades se las ha denominado con muy diferentes apelativos que aluden a su agente causal o a la lesión patológica que determinan. Cuando la denominación se refiere a su agente causal se las ha llamado, según la supuesta naturaleza del mismo, como enfermedades por virus lentos, viroides, virinos, agentes transmisibles no convencionales, y más recientemente enfermedades por "priones"^{1,2}. Como la naturaleza del agente causal siempre ha resultado elusiva, también se han calificado de forma más aséptica como encefalopatías espongiformes (EE), o encefalopatías

espongiformes transmisibles (EET), aludiendo a una característica común patológica, la espongiosis cerebral (corteza cerebral con apariencia de esponja), y a otra: su transmisibilidad².

La enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (ECJ) es la EET más frecuente en el hombre. En los animales se han descrito varias EET, siendo de gran actualidad por su epidemia en Gran Bretaña: la EE bovina (EEB) más conocida como de "enfermedad de las vacas locas", y por su probable afectación humana, constituyendo la *nueva variante* de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (nvECJ). En la Tabla 1 se pueden observar las principales EET en el hombre y animales.

Esta revisión pretende sintetizar los principales conocimientos actuales sobre las EET y, fundamentalmente, sobre las que afectan al hombre, describiendo los principales datos sobre la nvECJ y su relación con la EEB.

En el hombre

Kuru Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (ECJ)
– esporádica, familiar, yatrógena, “nueva variante”
Síndrome de Gertsman-Stráussler-Scheinker
Insomnio familiar fatal

En los animales

Enfermedad esporádica, posiblemente genética e infecciosa:
Scrapie (inglés), tremblante (francés), tembladera o rascadera (español)
– cabras, ovejas, carneros
Enfermedad infecciosa, posiblemente esporádica:
EE bovina o “vacas locas”
– vacas y toros
EE felina (gatos en libertad y cautivos)
EE del visón
Caquexia crónica del ciervo y venados
EE de rumiantes y ungulados de zoo
EE en diversos animales de experimentación
Enfermedad genética:
EE del ratón transgénico

EET: Encefalopatías espongiformes transmisibles

Tabla 1. EET* o enfermedades por priones

Breve reseña histórica

Las EET detentan la más fascinante historia entre las enfermedades neurológicas. En esta historia se mezclan hipótesis biológicas innovadoras, premios Nobel, y epidemias que aparecen y se desvanecen.

Esta historia debe empezar con el *scrapie*, tembladera, o rascadera de ovejas y cabras, conocida como enfermedad desde el siglo XVIII, en estos animales en Europa, Asia y Norte América¹. La trans-

misibilidad experimental de esta EE fue descrita por Cuillé y Chelle en 1936³. Estos autores transmitieron la enfermedad de oveja a oveja mediante la inoculación ocular en la oveja sana de restos de médula de oveja afecta. Desde entonces esta enfermedad ha constituido el paradigma experimental de las EET, y son muy numerosos los estudios que a ella se dedican. Conviene señalar que en 1954, Sigurdsson⁴, denominó al agente transmi-

sible del scrapie como "virus lento" por su largo período de incubación, y esta denominación ha persistido varias décadas.

El segundo eslabón en esta historia lo constituye la ECJ, que debe su nombre a dos neurólogos alemanes que en 1920 describieron, de forma independiente varios pacientes con una demencia peculiar, de evolución subaguda, asociada a síntomas neurológicos motores y algunos de ellos con patología de espongiosis (cavitación que recuerda una esponja, de la corteza cerebral)^{1,2}. Aunque muchos de los casos descritos por estos neurólogos no correspondan a la misma enfermedad que hoy conocemos por su epónimo, esta denominación está sustentada por una larga historia y parece inamovible⁵.

Estas dos enfermedades se enlazaron con un exótico padecimiento analizado por Gadjusek y Zigas en 1957⁶, el kuru, de los indígenas Fore de Nueva Guinea. El kuru presentaba un cuadro clínico peculiar (ataxia, temblor y muerte en pocos años), afectaba preferentemente a mujeres y niños, y presentaba una patología de EE. El enfermar de kuru se relacionó con los ritos funerarios de canibalismo. En éstos las mujeres y niños solían comer el cerebro de los difuntos, y los hombres sus músculos. Tras un período de incubación de años, mujeres y niños podían pa-

decer la enfermedad^{1,2,6}. Un patólogo veterinario, Hadlow, señaló el parecido de las lesiones cerebrales del scrapie de ovejas y del kuru⁷. Un patólogo médico, Klatzo, señaló el parecido de kuru y ECJ. Gadjusek y su equipo consiguieron la transmisión del kuru al chimpancé en 1966, y poco más tarde, en 1968, inóculos de cerebro de pacientes con ECJ fueron transmitidos también al chimpancé que desarrolló una EE². Este descubrimiento supuso el premio Nobel para Gadjusek en 1976⁸. Así, pues, scrapie, kuru y ECJ se consideraban a comienzo de los setenta como EET. El kuru ha desaparecido, prácticamente, al eliminarse el rito del canibalismo mortuario.

En los años setenta, un asunto no resuelto era la identidad del agente transmisible. El concepto de virus lento chocaba con la ausencia de inactivación por los agentes que inactivan a virus, viroides o virinos (ácidos nucleicos desprovistos de proteína propia) y con la ausencia de reacción inflamatoria cerebral en las EET, cuando los virus tradicionales la producen. Por estas razones se acuñó el término de *agente infeccioso no convencional* para designar al agente transmisible de las ETT, denominación que ha persistido más de una década. A comienzos de los años ochenta Prusiner, y su equipo postularon la naturaleza proteica del agente y acuña-

ron el término prión (en referencia a proteína infecciosa)⁹. La constatación de que una proteína celular, podría adoptar una conformación anormal al entrar en contacto con su isoforma infecciosa ha ido ganando adeptos durante la década de los años ochenta conforme se constataba que esta proteína estaba codificada en un gen (PRNP), y que diversas mutaciones genéticas del mismo eran responsables de EET: forma familiar de ECJ, síndrome de Gertsmann-Sträussler-Scheinker (SGSS), e insomnio familiar fatal (IFF)¹⁰. La aceptación de esta hipótesis por la comunidad científica supuso para su valedor, Stanley Prusiner, el premio Nobel de Medicina en 1997¹¹. Sin embargo, cuando se formuló esta hipótesis, no estaba claro si el prión actuaba solo o unido a alguna partícula infecciosa. La aceptación de los priones como *el agente etiológico único* de estas EET ha requerido más datos, provenientes de animales transgénicos¹². Finalmente, la aparición de la EEB en Gran Bretaña en los años ochenta, causada, verosímelmente, por el *canibalismo* de harinas cárnicas de oveja (con el agente infeccioso del scrapie, y quizá con el de las propias vacas, no inactivado)¹³, y el paso de esta epizootia al hombre en forma de nvECJ en la mitad de los noventa, ha incrementado el interés científico y mediático por estas enfermedades¹⁴.

Agente infeccioso y mecanismo de transmisión

La característica esencial de las enfermedades (Tabla 1) cuyo denominador patológico es una EE, es su transmisibilidad a animales de experimentación, pero con características de transmisión peculiares, como se ha comentado. Estas enfermedades se transmiten a animales de experimentación cuando se inocula en el huésped, sobre todo tejido nervioso (cerebral o medular) del animal o paciente, y especialmente, si la inoculación en el huésped es intracerebral. Las peculiaridades de esta transmisión: largo período de incubación y resistencia a las radiaciones ionizantes y ultravioletas que destruyen los virus y ácidos nucleicos originaron las denominaciones de "virus lentos" por la primera peculiaridad, y de "agentes no convencionales" por la segunda^{4,15}. Y aunque varios autores habían sugerido la posible naturaleza proteica del agente transmisor^{16,17}, fue Prusiner y su equipo, como ya se ha expuesto, los que han demostrado desde los años ochenta que se trata de una proteína, prión (PrP), acrónimo en inglés de *proteína infecciosa*, que no contiene ADN ni ARN^{9,10}. La proteína priónica humana contiene unos 250 aminoácidos (varía discretamente en varios mamíferos)¹⁵, y existe normalmente en la membrana celular de las neuronas, aunque se

expresa muy débilmente en otros tejidos, incluso sanguíneos (linfocitos y plaquetas). Como proteína normal de la célula se la conoce como PrP^C (proteína priónica celular). Su función exacta se desconoce, posiblemente tenga un papel sináptico¹⁶. Está codificada en un gen (PRNP) en el brazo corto del cromosoma 20. La PrP^C es predominantemente alfa-helicoidal, mientras que el depósito anormal de esta proteína, denominado PrP^{Sc} (Sc son las iniciales de scrapie) tiene una disposición predominante de sus hélices en posición beta (al menos, un 40%). La capacidad infecciosa y patógena de la PrP^{Sc} se debe, muy probablemente a su conformación anormal, la cual generaría su depósito cerebral (placas de amiloide insoluble y resistente a las proteasas), y su capacidad patogénica para el sistema nervioso (SN), por un mecanismo aún no bien conocido^{15,16}. La conformación anormal de la PrP podría ocurrir espontáneamente como un evento raro, o frecuente cuando la secuencia de la proteína es alterada por una mutación, o bien, está inducida por un prión infeccioso (PrP^{Sc}). Este cambio en la concepción de la biología tradicional que dota a una proteína de capacidad infecciosa (se multiplica) es la gran aportación conceptual de Prusiner.

Es conveniente poner de manifiesto que aunque la hipótesis de Prusiner y su

grupo^{9,10,12} es la dominante en la actualidad, siguen existiendo otras hipótesis cada vez más marginales: existencia de un virus que acompaña a la proteína priónica y permite su multiplicación, existencia de un retrovirus causante de las EET, carácter de residuo proteico bacteriano de la PrP y otras¹⁷⁻¹⁹. Es de hacer notar, no obstante, que los experimentos en ratones transgénicos sobre todo del equipo de Weismann^{20,21} han contribuido cada día más al establecimiento de la teoría de *sólo la proteína infecciosa* como causa de las enfermedades por priones. El ratón transgénico al que se le ha desprovisto del gen de la PrP (ratón *knockout*) no desarrolla la enfermedad aunque se le inocule con scrapie (PrP^{Sc})²¹. Es decir, se requiere la presencia de la PrP^C para que pueda desarrollarse el proceso patológico. Probablemente, la PrP^{Sc} interaccione con la PrP^C, y convierta una molécula de ésta en otra de PrP^{Sc}, es decir actuaría como un molde que trasformaría a su conformación a la PrP^C. Hay datos de que esta transformación es mediada por una proteína carabina que la facilita. Otros hallazgos en el ratón transgénico apoyan también la teoría antedicha^{10,12,21}. Así, el ratón transgénico que tiene un gen PrP mixto humano y de ratón produce cuando se le inocula PrP^{Sc} humana, una PrP^{Sc} mixta, humana-rata, lo que pone de mani-

fiesto la importancia de la carga genética del huésped en la aparición de PrP^{Sc}. Pero, la presencia de PrP^{Sc} sólo produce infección si el aparato genético del huésped fabrica PrP^C, que sea relativamente semejante a la PrP^{Sc} inoculada, y el tipo de PrP^{Sc} producida depende en gran parte del tipo genético de PrP^C del huésped^{10,12,21}.

Un concepto importante en la transmisión de las enfermedades priónicas lo constituye la *barrera interespecie*. En los mamíferos de diferentes especies existe una dificultad o imposibilidad de transmisión priónica que no se encuentra entre los animales de la misma especie. Entre los animales de distinta especie el tiempo de incubación es más largo y variable que entre animales de la misma especie^{10,21,22}. Así, el mismo inóculo de proteína priónica de la EEB es mil veces menos transmisible para un ratón que para una vaca (o dicho de otra forma se requiere una cantidad 1.000 veces mayor de material cerebral infectado con EEB para producir una EE en el ratón que en una vaca). Esta *barrera interespecies* se debilita con el paso de una especie a otra. Esto es, un inóculo de EEB infecta más fácilmente un hámster si ha pasado antes por un ratón, que si se inocula directamente al hámster. Existen muchos estudios sobre la transmisibilidad experimental de las EET por diversas vías de inoculación. La eficiencia de esa transmisibilidad se suele medir en la *dosis necesaria para matar al 50% de los animales inoculados*¹⁴. La barrera interespecies al prión parece depender, esencialmente, de las diferencias de estructura de la PrP del inóculo y del huésped como se ha podido demostrar en ratones transgénicos (y existen variedades de priones dentro de una misma especie –del scrapie existen más de 20 tipos–). También, rasgos genéticos, como la composición alélica del codón 129 en la PRNP humana pueden modificar la susceptibilidad a la infección priónica^{14,21}.

bilidad se suele medir en la *dosis necesaria para matar al 50% de los animales inoculados*¹⁴. La barrera interespecies al prión parece depender, esencialmente, de las diferencias de estructura de la PrP del inóculo y del huésped como se ha podido demostrar en ratones transgénicos (y existen variedades de priones dentro de una misma especie –del scrapie existen más de 20 tipos–). También, rasgos genéticos, como la composición alélica del codón 129 en la PRNP humana pueden modificar la susceptibilidad a la infección priónica^{14,21}.

Epidemiología y genética de las enfermedades por priones

a) En los animales

Como se expone en la Tabla 1, en la actualidad, las EET que se creen producidas por priones son numerosas. Se expone un breve comentario de las principales:

a1) Scrapie o tembladera

Los pastores han reconocido el “scrapie” desde hace más de 250 años, pues es una zoonosis muy extendida, salvo en Australia. Afecta a cabras y ovejas de dos años en adelante. El cuadro clínico es insidioso y se caracteriza por hiperexcitabilidad, temblores, ataxia, el animal suele rascarse con objetos de ahí viene la denominación *scrapie*. No se han descrito remisiones y el animal muere en 1,5- 6 meses. La patología predominante se halla en el

SN donde se observa una EE a partir de los 2 años, aunque en la oveja, naturalmente infectada, aparecen signos de infección en el tejido linfático e intestinos en el primer año de edad (posible origen infeccioso oral)^{23,24}. Se ha descrito la transmisión horizontal y vertical en el scrapie. Aquella podría estar mediada por la ingesta de material placentario que contiene priones. También es probable que el prión persista en el medio ambiente porque se ha descrito la infección de una manada sana al volver varios años después a pastar en zonas donde hubo una manada enferma. Existe un gen (PrP-i) que regula la susceptibilidad al prión infeccioso en estos animales. Es posible que haya también formas genéticas por errores en el citado gen. Es de reseñar que existen más de 20 variedades o tipos de la proteína priónica del scrapie, analizadas sobre todo por los estudios de transmisión experimental a diversos animales (ratón y hámster). No hay pruebas de que el *scrapie* se haya transmitido al hombre²²⁻²⁴.

a2) La encefalopatía espongiforme bovina (EEB)

La EEB ha aparecido como una epidemia en la cabaña de ganado vacuno en Gran Bretaña a partir de 1985 y desde finales de los años noventa en otros países de la Unión Europea incluida España (primeros casos al final del año 2000). La enfermedad

afecta a las vacas desde los 20 meses a los 18 años de edad (la mayoría entre 2-8 años) y cursa con inquietud, conducta agresiva, progresiva incapacidad para la deambulacion, pérdida de peso y muerte en 2 semanas a 6 meses. La anatomía patológica es semejante a la de otras EET.

Se admite por los datos epidemiológicos obtenidos²⁵, aunque no todos los autores están de acuerdo, que la EEB, ha sido producida por la ingesta de la cabaña de vacuno de harinas cárnicas procedentes de restos de ovejas infestadas por *scrapie* (en la década de los setenta hubo un incremento de la cabaña de ovejas con alta incidencia de scrapie en Gran Bretaña). Posiblemente, los cambios en la producción de las harinas cárnicas acaecidas en torno a 1980, menor tiempo de ebullición, eliminación de los solventes de las grasas antes utilizados, permitieron la persistencia del agente etiológico (prión del scrapie), e infectaron estos suplementos proteicos con los que se alimentaba el ganado. Asimismo, los residuos del ganado vacuno infectados subclínicamente por priones procedentes de las vacas pudieron pasar de nuevo a las harinas cárnicas y determinar la epidemia de la EEB en Gran Bretaña. De hecho la prohibición en 1988 de la alimentación a las vacas con estas harinas en este país, y la destrucción de más de cuatro millones y medio de vacas ma-

yores de 30 meses en él, ha dado lugar a la desaparición paulatina de la epidemia^{25,26}. En otros países donde ha aparecido la EEB hay datos de importación de vacas procedentes de Gran Bretaña o utilización de harinas cárnicas importadas²⁶. Durante la epidemia de EEB se ha observado una EET coetánea en animales domésticos (gatos, ungulados de zoo) verosimilmente por un mecanismo de transmisión análogo al de las vacas. El *British Inquiry Report*²⁷ sostiene que la epidemia de EEB pudo ser iniciada por una mutación genética o cambio de conformación espontáneo en la cabaña de ganado vacuno británica y su diseminación potenciada por el paso del prión de EEB a las harinas cárnicas, pero como ha sugerido Brown²⁶ es difícil pensar que, al revés de lo que ocurre con la ECJ esporádica, que tiene una distribución mundial, la mutación patógena de la EEB sólo se haya producido en Gran Bretaña.

La epidemia de EEB en Gran Bretaña ha coincidido con la aparición a partir de 1995 de casos de ECJ con características clínicas y patológicas diferentes al ECJ esporádico (tradicional) que han merecido el cambio de nombre a "nueva variante" nvECJ¹⁴ y cuya etiología se ha relacionado con la EEB (ingesta de carne o productos de ganado vacuno contaminada por su sistema nervioso). No existe evidencia de que la ingesta oral de las harinas cárnicas

determine la enfermedad en el cerdo y aves. No obstante, estas harinas cárnicas se han prohibido para todo tipo de animales incluyendo aves.

Aunque existen otras EET en animales, son de menor relevancia para una revisión general. No obstante, conviene mencionar que la caquexia crónica de los cérvidos es frecuente en estos animales en EEUU (15% de algunas manadas). Y aunque no hay evidencia de que se transmita al hombre, existe preocupación al respecto^{22, 23}.

b) *En el hombre*

La incidencia de enfermedades priónicas en el hombre que ocurren en el mundo oscila entre 0,5-1,5 casos por 10⁶ cada año, y el 80-90% de estos casos son ECJ esporádica. La incidencia de enfermedades priónicas familiares es menor, 1 caso por 10⁸ por año¹⁶.

La *forma esporádica o clásica de ECJ*, es de distribución mundial e incidencia constante (incluso en países sin scrapie como en Australia), no se asocia a factor de riesgo claro, y se supone ocasionada por una transformación espontánea de la proteína priónica o por una mutación somática sin sentido del gen de la PRNP, para la cual el envejecimiento sería un factor de riesgo^{8,16}. Se han descrito acúmulos de ECJ en Israel (en judíos libios, relacionándose con la costumbre de éstos de ingerir ojos de carnero), Francia, Eslovaquia y Chile, pe-

ro, en la actualidad, se estima que estos acúmulos son formas familiares (genéticas) de ECJ¹⁶. En el 85% de los casos de ECJ se consigue la transmisión a animales de experimentación, cifra que alcanza casi el 100% en el ratón transgénico (con PRNP humana)²⁸.

Existen *formas yatrógenas* de ECJ, en las que la enfermedad aparece por contacto con el agente priónico (tejido nervioso u ocular) que padece clínica o subclínicamente la persona viva o muerta contagiante. El contacto entre el inóculo y el huésped humano ha de ser parenteral en los casos de ECJ yatrógeno, pues el contacto a través de la piel intacta no produce la enfermedad. No hay documentado ningún caso de contagio por transfusión sanguínea en el ECJ esporádico, pese a que en animales de experimentación se

ha podido transmitir el ECJ con productos sanguíneos por inoculación intracerebral. El período de incubación de la ECJ yatrógena varía notablemente según el modo de inoculación. Véase la Tabla 2. La manipulación neuroquirúrgica (implante de electrodos) que conlleva contacto entre tejidos nerviosos, tiene un período de incubación más corto que los casos de infección yatrógena por hormona de crecimiento o gonadotropina que transmitieron el prión verosíblemente de hipófisis de cadáveres afectados por vía sanguínea. Lógicamente, el período de incubación más largo en las enfermedades priónicas humanas pertenece a casos de transmisión por vía digestiva: nvECJ y kuru. En esta enfermedad el período de incubación podría llegar a ser de 30-40 años. Véase la Tabla 2.

Enfermedad	Modo de transmisión				Tiempo de incubación	
	Oral	NQ*	Dura	Sangre**	Media	Rango
Kuru	+	-	-	-	12 a.	4-40 a. o más
ECJ-yatrógena						
- yatrógena		+	-	-	18 a.	15-28 m.
			+	-	5,5 a.	1,5-12 a.
-- G.				+	12 a.	12-16 a.
--- H.C				+	12 a.	5-30 a.
nv	+?				?	(4,5-12)a. ?

NQ: manipulación neuroquirúrgica (electrodos para estudio de epilepsia y otros).

G: gonadotropina. HC: hormona del crecimiento. ECJ: Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob. nv: nueva variante.

a.: años. m.: meses. ?: desconocida o probable

Tabla 2. Tiempo de incubación de las enfermedades por priones en humanos

Diversos errores genéticos en el gen de la proteína priónica humana (PRNP) son responsables de varias formas de ECJ familiar y de los SGSS y IFF. Además de estos errores genéticos, la susceptibilidad a la infección priónica está mediada por el polimorfismo del codón 129 del gen de la PRNP. Existirían tres formas alélicas en este codón, la más frecuente: metionina/valina (50%), y menos frecuentes, la homocigosis para valina (10%) o para metionina (40%). Estas homocigosis serían un factor de riesgo para contraer cualquier tipo de enfermedad priónica, e incluso podrían modificar su apariencia fenotípica (ECJ familiar o IFF). Los casos descritos hasta ahora de nvECJ todos son homocigóticos para metionina.

Principales aspectos clínicos de las enfermedades priónicas en el hombre

Kuru

Esta enfermedad fue frecuente (incidencia del 1%) en los años cincuenta en la población Fore de Nueva Guinea (35.000 habitantes). Afectaba preferentemente a niños, adolescentes y mujeres adultas y se caracterizaba por comienzo insidioso en persona previamente sana con ataxia progresiva, cefalea, artralgia, alteración de la motilidad ocular, temblores, movimientos

coreicos, pérdida de masa muscular, debilidad, y demencia en los últimos estadios. La muerte aparecía 3-24 meses después del comienzo. El paciente no tenía fiebre, el EEG y el LCR no mostraban anomalías. Los hallazgos patológicos en síntesis eran: atrofia cerebelosa con pérdida y vacuolización neuronal que también afectaba a tronco, estructuras subcorticales (tálamo y ganglios basales) y córtex. Aparecían placas PAS-positivas con depósito de PrP en ellas (las placas del kuru). La enfermedad ha desaparecido prácticamente al suprimirse el canibalismo. La presencia del agente infeccioso fue analizada en los tejidos, la concentración era mayor en cerebro, pero el sistema linforeticular (bazo, ganglios linfáticos) también la poseía^{22,29}. Véase la Tabla 3.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (ECJ)

El 80-90% de los casos de ECJ son esporádicos. Su distribución es generalizada a lo largo del mundo. Afecta a pacientes entre 16 y más de 80 años. La presentación más frecuente es una demencia presenil (el 80% de los casos entre 50-70 años) subaguda, asociada a mioclonías (facilitadas con frecuencia por ruido o sobresalto), y otros déficit neurológicos: piramidismo, ataxia y otros. Existen formas clínicas características: demencia rápida y agnosia visual (for-

Enfermedad	A. Clínica	Comienzo	Duración	A-patológica
Kuru	Ataxia, demencia	40 a (29-60 a)	3-12 m	placas kuru
ECJ c	Demencia, piramidalismo mioclonos y EEG peculiar	60 a (17-83 a)	< 12 m	espongiosis s. gris
ECJ f	Demencia, ataxia, mioclonos	< 60 a (20-80 a)	1-5 a	espongiosis s. gris
ECJ v	Alteración conductual, parestias, demencia	28 a (14-53 a)	18 m	Espongiosis difusa placas floridas, afectación subcortical
SGSS	Ataxia, demencia tardía	< 60 a 920-60 a)	2-6 a	placas, gliosis, espongiosis
IFF	Insomnio, ataxia, demencia	35-55 a	1,5 a	Gliosis talámica y espongiosis

a: años; m: meses. **ECJ**: Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob. **C**: clásica o esporádica. **f**: familiar.

v: variante o nueva variante

Tabla 3. Apariencia clínico-patológica de las enfermedades por priones en el hombre*

ma de Heidenhain), forma de ataxia predominante (homocigosis valina/valina en el codón 129 como factor de riesgo), forma caracterizada por atrofia muscular progresiva y demencia (de menor transmisibilidad), y una forma panencefalopática descrita sólo en Japón, con degeneración extensa de la sustancia blanca¹⁶. El modo de comienzo se reparte en tres tercios: un tercio con trastornos de conducta variados, otro con demencia subaguda, y finalmente otro, con diversos déficit focales neurológicos. Según las series varía el porcentaje de casos clínicos atípicos (alrededor de la cuarta parte) bien por su cuadro muy agudo, por sus signos clínicos o por la ausencia de pruebas de laboratorio con

hallazgos característicos como el EEG. En nuestra serie de casos del HU "12 de Octubre" ha habido un caso muy joven, menor de 20 años, y otro con signos hemisféricos³⁰. La evolución es inexorablemente mortal en menos de 1 año en el 80% de los casos.

Las pruebas de laboratorio y LCR son normales, salvo el EEG que presenta brotes pseudo-rítmicos característicos, y la positividad de la proteína 14-3-3 en LCR con tasas cercanas al 90% de sensibilidad y especificidad²⁸. La TC cerebral muestra rápida atrofia cerebral y la RM puede exhibir señales hiperintensas subcorticales en T-2. El estudio genético no aporta datos específicos salvo en casos familiares.

En casos jóvenes, atípicos o en los que se sospecha enfermedad tratable (vasculitis, Whipple) puede estar indicada la biopsia cerebral. El hallazgo patológico característico son cambios espongiformes corticales acompañados por gliosis y pérdida neuronal, y en el 10% se observan placas amiloideas²⁸.

Se han descrito casos yatrógenos de ECJ por contagio de pacientes con ECJ subclínica o desconocida en: transplantes de córnea, procedimientos neuroquirúrgicos (electrodos intracerebrales), plásticas de duramadre cadavérica liofilizada (hay series en nuestro país) y por terapia con hormona de crecimiento o gonadotropina obtenida de hipófisis de cadáveres (más de 100 casos)^{16,22,28}. La apariencia clínica es semejante a la del ECJ esporádico.

Entre un 5-15% de los casos de las series publicadas son ECJ familiares^{16, 28} con historia de herencia autosómica dominante. En estas familias se han descrito numerosas (más de 20) mutaciones puntuales, inserciones o deleciones en el gen PRNP. Tres anomalías han sido consistentemente relacionadas con el ECJ familiar: cambio de glutamato a lisina en el codón 200; cambio de asparragina a aspartato en el codón 178 (sin homocigosis de metionina en el codón 129); e incremento de las repeticiones de un octapép-

tido entre los aminoácidos 51-91 del gen PRNP. Los casos familiares suelen comenzar a edades más tempranas que la ECJ esporádica, tienen un curso menos agresivo, y el EEG y la proteína 14-3-3 presentan menos positividad. El fenotipo clínico es semejante al ECJ esporádico, aunque se han descrito manifestaciones muy raras en éste como parálisis supranuclear de la mirada, o neuropatía periférica^{16,28}.

Nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (nvECJ)

Desde 1995 y hasta la mitad del año 2000 se han descrito 75 casos de la forma de nvECJ³¹ en Gran Bretaña, uno en Irlanda (había vivido en Inglaterra) y uno en Francia (había sido tratado con somatotropina de origen bovino)²⁸. Las características clínicas diferenciales con la ECJ esporádica (comienzo precoz, manifestaciones psiquiátricas iniciales, curso más lento y datos patológicos peculiares han permitido su separación de la ECJ clásica). La edad media de los casos descritos no llega a 30 años con un rango de 14-53 años. Los pacientes presentan prodromos de alteraciones psiquiátricas (apatía, depresión, psicosis) y parestesias en extremidades durante unos 6 meses antes de que aparezca el cuadro neurológico clásico. La enfermedad suele superar el año de duración. El EEG no suele mostrar

los hallazgos clásicos y la proteína 14-3-3 no suele ser positiva. Sin embargo, una hiperintensidad bilateral en el pulvinar en la RM es un hallazgo frecuente y característico aunque no patognomónico^{32,33}. Una síntesis actualizada de la sintomatología clínica y muchos datos epidemiológicos están disponibles en la red, siendo publicada por la Unidad de Vigilancia de la ECJ británica³⁴. Un rasgo distintivo de la nvECJ es la afectación del sistema linforeticular. El diagnóstico de esta variante se puede lograr mediante la demostración de la proteína priónica en biopsia de amígdalas. Aún es pronto para conocer la sensibilidad y especificidad de esta prueba diagnóstica³⁵. Otro dato de importancia diagnóstica es el hallazgo genético en todos los casos, hasta la actualidad, de la homocigosis metionina/metiona en el codón 129 del gen de la PRNP^{14,28,35}. Pese al limitado tiempo de estudio y del número de casos no muy elevado ya existen unos criterios diagnósticos para esta nvECJ muy difundidos³⁶ que establecen este diagnóstico con grados de probabilidad. Los hallazgos patológicos característicos son la presencia de placas amiloideas fibrilares rodeadas por cambios espongiformes que se han llamado "placas floridas". Aunque estas placas aparecen ocasionalmente en la ECJ yatrógena son muy características de la nvECJ. También es

característica la afectación subcortical con gliosis talámica aparente. Existe acúmulo de proteína priónica en el tejido linforeticular como en el scrapie y al revés de lo que aparece en la forma esporádica de la enfermedad.

La identidad de esta forma de ECJ se sustenta en sus diferencias clinicopatológicas con las otras formas de la ECJ. Y su relación con la EEB, en la concurrencia geográfica con la epidemia de la EEB y en su *tempus* de aparición tras la epidemia de EEB, que sugiere un período de incubación mínimo de 5-10 años (semejante al del kuru). Otros datos biológicos son de gran importancia para asumir una relación causa efecto entre la EEB y la nvECJ. La transmisión a los animales de experimentación de la proteína priónica de la nvECJ genera en éstos cuadros patológicos semejantes a los que se observan en la nvECJ en el hombre. Además, el análisis bioquímico en *western blot* de la PrP^{Sc} en la nvECJ tiene una composición altamente glicosilada que es semejante a la que se encuentra en la EEB y que contrasta con la escasamente glicosilada de la ECJ esporádica o clásica. Esta característica bioquímica de las PrP^{Sc} (glicosilación) en la EEB y nvECJ se mantiene en la transmisión de la PrP^{Sc} a los ratones transgénicos. El tipaje de las variedades de PrP^{Sc} que se realiza con datos bioquí-

micos y experimentales mensurando los tiempos de incubación en la transmisión experimental ha demostrado que la proteína priónica que se acumula en la EEB y en las EET coetáneas de algunos animales (gatos, animales de zoo) verosíblemente contagiados por las harinas cárnicas, es semejante a la de la nvECJ, y diferente a la de la ECJ esporádica^{37,38}.

Otras enfermedades priónicas humanas

El SGSS y el IFF fatal son enfermedades sumamente raras aunque existen casos descritos en España. Un cambio en la secuencia de aminoácidos en el codón 102 del PRNP ha producido el cuadro de ataxia progresiva característico del SGSS, también se han descrito alteraciones en los codones 105, 145 y 117. El IFF se caracteriza por una mutación en el codón 178 asociada a homocigosis metionina/metionina en el codon 129, aunque se han descrito otras alteraciones genéticas¹⁶. En la Tabla 3 se exponen los principales rasgos clinicopatológicos de estas enfermedades.

Riesgo de contaminación humana por contacto con la EEB

Cuando se produjo la EEB, la transmisión de ésta al hombre fue puesta en duda por muchas autoridades científicas³⁹, pues

si bien la proteína priónica del scrapie difiere sólo en 7 posiciones de la secuencia de bases versus la proteína priónica bovina, y por esta razón de semejanza, resulta lógico el paso de la *barrera interespecie*, la proteína priónica humana difiere en más de 30 posiciones respecto a la bovina. Sin embargo, resulta aparente después de cinco años de observación e investigaciones que la PrP^{Sc} de la EEB y de la nvECJ son semejantes y que esta nvECJ está verosíblemente producida por la ingesta de productos bovinos contaminados con tejido nervioso o linforeticular bovino^{26,39}.

Muchas preguntas surgen en un tema donde faltan evidencias científicas. Pero este artículo está sólo preparado para exponer generalidades, por eso la primera pregunta a responder es ¿cuán grande es el riesgo de contagio humano con la EEB?, o dicho de otro modo ¿cuántos casos de nvECJ aparecerán? Por los datos existentes no parece que el número de casos supere los 6.000 en el Reino Unido, incluso considerando que el período de incubación puede ser tan largo como la esperanza de vida estándar del hombre, aunque las predicciones más pesimistas los elevan a 136.000 casos^{40,41}. La posibilidad de que existan muchos casos latentes de nvECJ no parece ser corroborada por la ausencia de depósito priónico en los exámenes de apéndices y

amígdalas extirpadas en sus infecciones habituales⁴². No obstante, test biológicos en sangre⁴³ que pudieran detectar los casos presintomáticos de nvECJ tendrían gran valor, pues estos casos subclínicos serían los que ocasionarían posibles contagios sobre todo vía sanguínea, por donación de órganos o por contaminación de material médico en intervenciones quirúrgicas. Las transfusiones de sangre son el principal problema en este sentido, y muchos países no aceptan, por precaución, la donación sanguínea de personas que han vivido más de 6 meses en Gran Bretaña^{44,45}.

La otra pregunta de interés es ¿qué riesgo tiene comer carne de vaca u otros productos bovinos en España donde se han producido casos de EEB? La capacidad infecciosa priónica en la EEB está concentrada en el tejido nervioso y linforeticular. Tanto en la EEB como en las enfermedades priónicas humanas no se obtiene capacidad infecciosa de leche, músculo, tejido adiposo o fluidos (saliva, sangre, orina, semen) por vía oral en los animales de experimentación (sí, por otras vías). En suma, el consumo de leche o carne (músculo) en la actualidad no supone un riesgo

documentado para la salud, aunque no es deseable por precaución que carne de bóvidos que padecen la EEB entre en el mercado de consumo humano⁴⁶.

Información detallada sobre riesgos en cuidadores, manejo y esterilización de utensilios médicos y otras, puede obtenerse en webs especializadas de la OMS y del *Advisory Committee* británico^{47, 48}.

Esperanza de tratamiento futuro

Las enfermedades priónicas son mortales. El único tratamiento existente son medidas sintomáticas en algunas molestias (mioclonías, cefaleas, trastornos psiquiátricos, insomnio, etc). Sin embargo, el tremendo impacto mediático que ha supuesto la EEB y la investigación generada en el conocimiento de los mecanismos íntimos de la enfermedad hace prever un posible desarrollo futuro de terapias farmacológicas curativas o paliativas. Parece posible el diseño de vacunas⁴⁹ y/o de fármacos neuroprotectores cuando el proceso patológico comience, o mejor de fármacos que eviten la transformación de PrP a PrP^{Sc} o que incluso reviertan el depósito de ésta rompiendo su estructura de hélice beta^{50,51}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Polo JM. Historia y clasificación de las enfermedades priónicas humanas. *Rev Neurol*, 2000; 31: 137-41.
2. Joint RJ, Griggs RC, eds. Baker's Clinical Neurology on CD-ROM. Lippincott Williams & Wilkins. 2000.
3. Cuillé J, Chelle PL. Pathologie animale-la maladie dite tremblante du mouton est elle inoculable? *C R Acad Sci (Paris)*, 1936; 203: 1552-4.
4. Sigurdsson B. Rida, a chronic encephalitis of sheep with general remarks on infections which develop slowly and some of their special characteristics. *Br Vet J*, 1954; 110: 341-54.
5. Victor M, Ropper AH. Adams and Victor's Principles of Neurology. McGraw-Hill. NY. 2001; 813-817.
6. Gajdusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea: The endemic occurrence of "kuru" on the native populations. *N Engl J Med*, 1957; 257: 974-78.
7. Hadlow WJ: Scrapie and kuru. *Lancet*, 1959; 2: 289-290.
8. Alter M. How is Creutzfeldt-Jakob disease acquired? *Neuroepidemiology*, 2000; 19: 55-61.
9. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*, 1982; 216: 136-144.
10. Prusiner SB. The prion diseases. *Brain Pathol*, 1998; 8: 499-513.
11. Bonn D, Ault A. Prusiner awarded the Nobel prize for work on prions. *Lancet*, 1997; 350: 1079.
12. Weissmann C. A "unified theory" of prion propagation. *Nature*, 1991; 352: 679-83.
13. Nathanson N, Wilesmith J, Griot C. Bovine spongiform encephalopathy (BSE): causes and consequences of a common source epidemic. *Am J Epidemiol*, 1997; 145: 959-69.
14. Collinge J. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*, 1999; 354: 317-23.
15. Gasset M, Westaway D. Los priones y su biología. *Rev Neurol*, 2000; 31: 129-32.
16. Mastrianni JA, Roos RP. The prion diseases. *Semin Neurol*, 2000; 20: 337-52.
17. Manuelidis L, Sklaviadis, Akowitz A, Fritch W: Viral particles are required for infection in neurodegenerative Creutzfeldt-Jakob disease. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995; 92: 5124-5128.
18. Narang H The nature of the scrapie agent: the virus theory. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1996; 212: 208-24.
19. Fuzi M Is the pathogen of prion disease a microbial protein? *Med Hypotheses*, 1999; 53: 91-102.

20. Weissmann C. The Ninth Datta Lecture. Molecular biology of transmissible spongiform encephalopathies FEBS Lett, 1996; 389: 3-11.
21. Aguzzi A, Weissmann C. Prion research: the next frontiers. Nature 1997, 389: 795-798.
22. Domínguez García A, Mata Albert E, Salleras Sanmarti L. Los priones y las enfermedades neurodegenerativas transmisibles. Med Clin (Barc), 1998; 110: 751-7.
23. Brun A, Castilla J, Torres JM. Las encefalopatías espongiformes transmisibles en los animales. Rev Neurol, 2000; 31: 133-7.
24. Hoinville LJ. A review of the epidemiology of scrapie in sheep. Rev Sci Tech, 1996; 15: 827-52.
25. Bradley R, Wilesmith JW. Epidemiology and control of bovine spongiform encephalopathy. En: Spongiform encephalopathies, Allen IV, ed. Ch Livingstone. Edinburgh. 1993; 932-960.
26. Brown P, Will RG, Bradley R, Asher DM, Detwiler L. Bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease: background, evolution and current concerns. CDC, 2001; 7 (www.cdc.gov/ncidod/EID/vol7no1/brown.htm).
27. The BS Inquire Report. (www.bsinqury.gov.uk).
28. Johnson RT, Gibbs J Jr. Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. New Engl J Med, 1998; 339:1994-2004.
29. Johnson RT. Viral Infections of the Nervous System. Sec Edit. Lippincott-Raven. NY. 1998; 349-375.
30. Seijo M, Gil-Nagel A, Bermejo F, Pena P, Madero S. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob unilateral con PLED. Neurología, 1991; 6: 310-1.
31. Andrews NJ, Farrington CP, Cousens SN et al. Incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease in UK. Lancet, 2000; 356: 481-2.
32. Stewart GE, Ironside JW. New variant Creutzfeldt-Jakob disease. Curr Opin Neurol, 1998; 11: 259-62.
33. Kehoane C. Pulvinar sign on MRI images in variant Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet, 2000; 355: 1384.
34. National CJD Surveillance Unit. (www.cjd.ed.ac.uk).
35. Hill AF, Zeidler M, Ironside J, Collinge J: Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. Lancet 1996, 347: 921-925.
36. Will RG, Zeidler M, Stewart GE, et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol, 2000; 47: 575-82.
37. Bruce ME, Will RG, Ironside JW, et al. Transmissions to mice indicate that "new variant" CJD is caused by the BSE agent. Nature, 1997; 389: 498-501.

38. Prusiner SB. Prion diseases and the BSE crisis. *Science*, 2000; 278: 245-251.
39. Escudero-Torrella J. Cronología de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Rev Neurol*, 2000; 31: 141-7.
40. Balter M. Spongiform disease. Experts downplay new vCJD fears. *Science*. 2000; 289: 1663-6.
41. Bonn D. New prediction for total vCJD mortality lower than before. *Lancet*, 2000; 356: 570.
42. Ironside JW, Hilton DA, Ghani A, et al. Retrospective study of prion-protein accumulation in tonsil and appendix tissues. *Lancet*, 2000; 355: 1693-4.
43. Collins S, Boyd A, Fletcher A, Gonzales MF, McLean CA, Masters CL. Recent advances in the pre-mortem diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Clin Neurosci*, 2000; 7: 195-202.
44. Murphy MF. New variant Creutzfeldt-Jakob disease (nvCJD): the risk of transmission by blood transfusion and the potential benefit of leukocyte-reduction of blood components. *Transfus Med Rev*, 1999; 13: 75-83.
45. Brown P. The risk of blood-borne Creutzfeldt-Jakob disease. *Dev Biol Stand*, 2000; 102: 53-9.
46. Tyler KL. Risk of human exposure to bovine spongiform encephalopathy. *BMJ*, 1995; 311: 1420-21.
47. WHO Infection control guidelines for transmissible spongiform encephalopathies. (www.who.int/emc).
48. Advisory Committee on dangerous pathogens. (www.official-publications.co.uk/document/doh/spongiform/report.htm).
49. Manuelidis L. Vaccination with an attenuated Creutzfeldt-Jakob disease strain prevents expression of a virulent agent. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998; 95: 2520-5.
50. Soto C, Kacsak RJ, Saborio GP, et al. Reversion of prion protein conformational changes by synthetic beta-sheet breaker peptides. *Lancet* 2000; 355: 192-7.
51. Muller WE, Laplanche JL, Ushijima H, Schroder HC. Novel approaches in diagnosis and therapy of Creutzfeldt-Jakob disease. *Mech Ageing Dev*, 2000; 116: 193-218.

* Se ha procurado citar revisiones actuales a artículos originales para abreviar la bibliografía.

