

Ayer, Hoy y Mañana, la Teoría del Prión

Gabriel Toro González*
Arturo Díaz Gómez**
Cecilia Saad Acosta***

(Reproducido con autorización de Acta Neurológica Colombiana Vol. 18 No. 4, 2002).

Introducción

La creencia mejor respaldada actualmente nos indica que existe un grupo de enfermedades causadas por anomalías en el procesamiento de las proteínas. En la década 1950-1960 D. Carleton Gajdusek y Vincent Zigas comenzaron a estudiar en Nueva Guinea una enfermedad fatal del sistema nervioso que se conoce con el nombre de Kuru que estaba diezmando a la tribu Fore, comunidad de unos 12.000 nativos (Figura 1). Gajdusek y Zigas observaron que el Kuru no correspondía a ningún modelo genético conocido y con la colaboración del antropólogo R. Glasse pensaron que el canibalismo ritual practicado por los Fore podría ser la causa de la transmisión de esta enfermedad, lo cual resultó cierto porque el Kuru prácticamente desapareció tras tres décadas de abolidos estos hábitos.

Desde el primer momento se notó que el Kuru tenía características comunes con el Scrapie y que había semejanza entre estas dos entidades y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), una demencia de progresión rápida, no limitada geográficamente, descrita a principios del siglo XX, las tres aparentemente causadas por infecciones virales lentas con largos períodos de incubación medibles en años y un avance irreversible de los síntomas. Este pensamiento, por supuesto, se apoyaba en la afirmación formulada en 1939 por Mc Farlane Burnet de un posible mecanismo de acción lenta o temperada, inicialmente ejemplificada en los virus Herpes y en la propuesta que unos 15 años más tarde hiciera el veterinario islandés B. Sigurdsson de llamar Enfermedades Virales Lentas a



Figura 1. Aldea del grupo lingüístico Fore en la Nueva Guinea una de las áreas donde el Kuru probó en el pasado su capacidad devastadora (cortesía de D.C. Gajdusek).

las entidades que exhibieran tal comportamiento. Philip Duffy y colaboradores en la Universidad de Columbia, en 1974 comunican la primera observación de transmisión de la demencia de Creutzfeldt-Jakob de humano a humano a través de un injerto de córnea y a esta se sumaron otras posibilidades de transmitir el agente causal, entre ellas electrodos contaminados, hormona de crecimiento, transplante de duramadre. Pese a esta demostración de transmisibilidad la teoría viral desde el comienzo encontró fuerte oposición; lo cual no impidió que la comunidad científica comprendiera el alcance de esta ejemplarizante investigación y concediera por ella a DC Gajdusek el Premio Nobel de Medicina en 1976. El punto de partida de este monumental trabajo fue entregado a la comunidad científica desde

* Médico – Neuropatólogo. Profesor Emérito y Honorario Universidad Nacional- Investigador Emérito INS- Asesor Grupo Zoonosis, Subdirección de Epidemiología del INS- Bogotá.

** Médico Veterinario. Magister en Salud Pública. Coordinador Grupo Zoonosis, Subdirección de Epidemiología- INS.

*** Médica-Epidemióloga. Magister en Salud Pública- Grupo Zoonosis, Subdirección de Epidemiología- INS. Docente Universidad El Bosque.



Figura 2. Carátula del libro que condensa la historia de los primeros años de investigación en Kuru (editado en 1981). Este ejemplo de búsqueda incansable es el punto de partida del estudio del grupo de entidades que durante tres décadas se denominaron Enfermedades virales lentas, la mayoría de ellas hoy consideradas priónicas.

1981 en el libro cuya carátula vemos en la Figura 2. En 1970 J.S. Griffith y R. Latarget plantean que estos agentes infecciosos carentes de ácidos nucleicos en vez de estructura viral podrían tener naturaleza esencialmente protéica.

El punto de partida de lo que podríamos llamar el 2º capítulo de esta problemática o si se prefiere el presente de la misma, nos lo cuenta el propio “creador de los Priones” así: “Yo me interesé por primera vez en las enfermedades por priones en 1972, cuando siendo residente de Neurología en la Universidad

de California vi morir a uno de mis pacientes debido a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob” (Stanley B. Prusiner-Premio Nobel de Medicina 1997).

En 1982, S.B. Prusiner descubrió y aisló partículas protéicas infecciosas y les asignó el nombre de “Priones”. Prusiner sugirió que una variedad de enfermedades neurodegenerativas con componente genético, infeccioso o esporádico podría ser el resultado de dicha infección, involucrando procesos anormales de proteínas neuronales. En el lapso 1982-2002 su densa contribución a este problema ya guarda paralelo con la aportada por D.C. Gajdusek y su grupo en las tres décadas anteriores. Las enfermedades humanas causadas por priones incluyen Kuru, Creutzfeldt-Jakob esporádico (CJe) y familiar (CJf), Síndrome de Gertsman – Straussler – Scheinker (GSS), insomnio fatal (IF) y una nueva variante de Creutzfeldt-Jakob (vCJ) descrita recientemente (cuadro 1), constituyen un grupo de desórdenes con perfil de Encefalopatías Subagudas Enpongiformes Transmisibles (ESET) de evolución lenta e irreversible que conducen a la muerte y que suelen afectar otros vertebrados. En 1936 se demostró transmisión de Scrapie de oveja a oveja y en 1960 Cuillé y Chelle transmitieron Scrapie (tembladera del cordero) a cabras sanas por medio de la inoculación intraocular de medula espinal de oveja infectada. La Encefalopatía Espongiforme Bovina (EEB) aparecida por primera vez en 1985 en el Reino Unido es desde el punto de vista clínico y por su patología idéntica al Scrapie pero en bovinos, cuyo comportamiento “pseudoneurótico” le ha valido el calificativo de “vacas locas”.

ENFERMEDAD	PATOGENIA
Kuru	Infección a través de rituales de canibalismo
Enf. de Creutzfeldt-Jakob iatrogénico	Infección por agentes contaminados: electrodos, hormona de crecimiento, córnea, duramadre.
Enf. de Creutzfeldt-Jakob nueva variante	Infección por priones bovinos
Enf. de Creutzfeldt-Jakob familiar	Mutación del gen PrP (E200K)
Enf. de Creutzfeldt-Jakob esporádica	Mutación somática o conversión espontánea PrPc a PrPsc
Enf. Gerstmann Straussler-Scheinker	Mutación gen PrP (codón 102, 105, 145,117)
Insomnio familiar	Mutación gen PrP (D178N, M129)
Insomnio fatal esporádico	Mutación somática o conversión espontánea PrPc a PrPsc

Cuadro 1. Enfermedades humanas de etiología priónica y su patogenia.

Este comportamiento del animal atáxico y tembloroso incluye excitabilidad, agresividad y finalmente imposibilidad para sostenerse en pie y para marchar. Muy significativos hechos en varios zoológicos ingleses precedieron la identificación de la EEB, el primero de ellos fue la muerte de un nyala ungulado salvaje africano en Marwell cerca de Winchester, luego fallecen 3 bisontes americanos en el zoológico de Londres, a los cuales se suman una serie de antílopes, alces y oryx; la autopsia de estos animales comprobó una encefalopatía espongiforme. Todos ellos estaban recibiendo desde 1981 alimentos que incluían proteínas provenientes de ovejas afectadas de scrapie; por idéntica razón se ha considerado que la enfermedad ha pasado de la oveja al bovino. El cuadro 2 consigna las que hasta el momento se consideran enfermedades de origen priónico en animales.

Priones

Es bueno anticipar que las enfermedades que hoy se atribuyen a estos agentes han recibido sucesivas diferentes denominaciones, siempre basadas en su substrato neuropatológico y en la etiología que se les ha atribuido en diferentes etapas durante la segunda mitad del siglo XX (1950-2000). Esta sinonimia hasta ahora es así: 1. Encefalopatías espongiformes, 2. Enfermedades virales lentas, 3. Demencias transmisibles, 4. Amiloidosis viral del sistema nervioso, 5. Enfermedades priónicas.

Los priones son el único ejemplo conocido de patógenos infecciosos que están desprovistos de

ácidos nucleicos en contradicción con el dogma central de la biología el cual afirma que "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 DNA (excepcionalmente RNA)". Todos los otros agentes poseen genomas compuestos por RNA o DNA que dirigen la síntesis de su progenie. Siendo así, se comprende la polarización con la que la Teoría Prion está siendo recibida por la comunidad científica, veamos: "La evidencia hacia la hipótesis prion está obteniendo más y más solidez" (Charles Weissmann).

ENFERMEDAD	HUÉSPED	PATOGENIA
Scrapie (tembladera del cordero)	Ovejas susceptibles	Infección en ovejas genéticamente
Encefalopatía Espongiforme Bovina ("Vacas locas")	Ganado vacuno	Infección con carne o comida contaminada por priones
Encefalopatía transmisible del visón	Visón	Infección por priones de vacuno u ovejas
Enfermedad caquetizante	Ciervo, venado, alce	Desconocido
Encefalopatía espongiforme felina	Gatos	Infección con carne de vaca contaminada
Encefalopatía de ungulados exóticos	Gran kudu nyala, oryx	Infección con carne o comida contaminada por priones

Cuadro 2. Enfermedades causadas por priones en animales y su patogenia.

"Algunos aspectos de la hipótesis prion están cayendo en el seno del pensamiento medioeval" (Laura Manuelides).

El agente priónico transmisible de las ESET es no convencional, entiéndase no ceñido al conocimiento biológico actual, teniendo en cuenta que carece de ADN y ARN, y por ello es resistente a la inactivación por procedimientos que modifican los ácidos nucleicos pero en cambio sensibles a los métodos disponibles para degradar proteínas, tiene largos periodos de incubación, no produce respuesta inmunológica ni inflamatoria, no tiene estructuras visibles al microscopio electrónico y presenta extrema resistencia a la radiación ultravioleta, rayos X y al formaldehído; esta resistencia física y química de este agente infeccioso tan inusual ha contribuido a que se desarrollen casos iatrogénicos. Es justo anotar que estas calidades del agente infeccioso, aparte de su denominación Virus o Prion fueron tempranamente identificadas por DC Gajdusek y sus colaboradores.

Proteínas Priónicas

Los estudios de las ESET condujeron al descubrimiento de una proteína de 27 a 30 kD a la que se denominó proteína priónica [PrP]. La forma normal de esta proteína se encuentra codificada por un gen ubicado en el cromosoma 20. El producto logrado es una proteína celular [PrPc] proteasa sensible acumulada especialmente en la membrana neuronal y en las sinapsis que tiene entre 33 y 35 kD. Es posible distinguir entonces dos formas de la PrP, una presente en organismos sanos y otra presente en organismos afectados, esta última se asimila a la llamada proteína priónica scrapie [PrPsc] o proteína priónica proteinasa K resistente, insoluble en detergentes no denaturantes. De la PrPc ya hay fragmentos incluidos en el PDB (Protein Data Bank) y en este momento se investigan fármacos que pudieran impedir la conversión de [PrPc] en [PrPsc]. La proteína priónica celular [PrPc] es una proteína proteasa sensible constituida por una sola cadena peptídica; presenta una estructura compacta con 4 hélices alfa (H1 a H4) anclada a la superficie de las neuronas por la glicoproteína I. Consta de 253 aminoácidos en el hombre y es constante en diversas especies incluyendo humanos, ovejas, ratones, hamster y bovinos. En los tejidos de los pacientes con ESET hay una conformación anormal parecida al scrapie designada como proteína priónica [PrPsc], cuya concentración se incrementa progresivamente con la evolución de la enfermedad llegando a acumularse en forma de placas amiloides extracelulares después de polimerizarse. Cabe agregar que investigadores que trabajan en fisiología de proteínas con plegamiento alterado han encontrado priones en levaduras y otros hongos sin causar lesión a este hospedero aparentemente.

Conversión de [PrPc] en [PrPsc]

En primer lugar se tiene claro que las moléculas mutantes no provienen de la transcripción génica tan pronto es sintetizada porque se esperaría que las personas que poseen mutación génica desarrollaran la enfermedad en la infancia; se sospecha que la mutación de la proteína resulta de la susceptibilidad de plegarse de alfa hélice a la hoja beta plegada. Según la teoría de Prusiner de la sustitución de un aminoácido por otro en los bordes de las hélices la estructura protéica se desestabiliza aumentando la posibilidad de que se cambie su conformación plegándose sobre si misma según indican algunos ejemplos en el cuadro 1.

Para justificar la conversión de [PrPc] en [PrPsc] se han propuesto diversas hipótesis. Según la teoría pura del prión de Prusiner habría una interacción directa entre una molécula de [PrPc] y una de [PrPsc]; la [PrPsc] induciría la conversión de [PrPc] en una segunda molécula de [PrPsc], copia idéntica de la

primera, así [PrPsc]+[PrPc]= nueva [PrPsc](efecto dominó multiplicador).

También se ha propuesto que la modificación estructural podría ser el resultado de un proceso de polimerización en cadena, iniciado por la [PrPsc] inoculada que actuaría como cristal iniciador. Otros Investigadores apoyan la intervención de proteínas chaperonas, las cuales modificarían el plegamiento de [PrPc] o de su precursor; la [PrPsc] incluso podría ser la chaperona de [PrPc]. Queda claro que el punto fundamental para resolver sería impedir que la [PrPc] haga su transformación a [PrPsc], logro que aun parece lejano.

Pero el debate no se limita a lo expresado hasta aquí. Si los creadores y defensores de la Teoría Viral Lenta tuvieron que soportar tanta argumentación en contra y durante 30 años tantas preguntas quedaron sin respuesta, la situación no es del todo diferente ahora. La máxima inconformidad ha sido suscitada por la Shattuck Lecture de mayo 17/2001, en la cual S. Prusiner sugiere que los Priones podrían explicar el origen de numerosas entidades cuya etiología guarda todavía muchos secretos. Chiesa y Harris han subido la temperatura a esta controversia con afirmaciones como estas: 1. Se ha comprobado la presencia de [PrPsc] sin síntomas clínicos ni substrato neuropatológico de ESET, 2. Se ha observado ocasionalmente el cuadro clínico y el complejo neuropatológico de ESET con [PrPsc] escasa o indetectable en ratones inoculados con Scrapie y con EEB, 3. Ratones inoculados con priones de hamster adquieren niveles altos de [PrPsc], degeneración esponjosa y placas amiloides en cerebro pero no expresan síntomas clínicos, 4. En enfermedades priónicas familiares parece no ser necesaria la presencia de [PrPsc] para desarrollar ESET. Podrá PrPc inducir neurodegeneración sin tener que convertirse en [PrPsc]? Algunos biólogos moleculares se preguntan hoy si la alteración en el plegamiento de proteínas puede hacer parte de un proceso patológico pero también fisiológico o normal.

Epidemiología

En Colombia no hay datos estadísticos acerca de las Encefalopatías Subagudas Espongiformes Transmisibles pero se han identificado algunos casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica y hace 21 años el diagnóstico oportuno de Scrapie en un macho reproductor Cheviot importado de Escocia y las medidas adecuadas que se tomaron evitaron su diseminación. En el año 2000 se han informado cerca de 400 casos de enfermedades priónicas en los Estados Unidos con una incidencia de menos de un caso por cada 100.000 habitantes. La incidencia de ECJ esporádica es aproximadamente de 1 caso por cada millón de habitantes, pero en personas mayores de 60 años de edad alcanza 5 casos por millón; esta forma es lentamente progresiva causando la muerte usualmente

en el primer año después del inicio. La forma hereditaria, que aun genera controversia, comienza a edades más tempranas y tiene un curso más insidioso. El universo del problema causado por la Encefalopatía Espongiforme Bovina podría sintetizarse indicando que entre 1986 y 1998 causó la muerte de 170.000 animales en 34.000 hatos del Reino Unido y el sacrificio de 300-400 vacunos semanalmente.

Scrapie

Esta entidad apareció en 1732 en Inglaterra y Escocia y fue descrita por Teissier en 1810. Se ha detectado en Irlanda, Kenia, India, Sur Africa, Emiratos Arabes, Australia, Nueva Zelandia, en varios países de Europa Occidental. En Estados Unidos se presentó inicialmente en Míchigan en 1942, luego en California donde causó en 1954 la muerte de 576 animales. Afecta ovinos, ocasionalmente caprinos causándoles excitabilidad, incoordinación para la marcha, dificultad para mantenerse en pie, temblor de la cabeza, ataxia especialmente de los miembros anteriores y muy marcado prurito cutáneo. La transmisión de oveja a oveja se comprobó en 1936 y de oveja a ratón en 1961. La vacuolización neuronal encefaloespinal es un aspecto muy relevante en su patología; este y los otros cambios patológicos fueron descritos inicialmente por Besnoit y Morel en 1898. No existe prueba de que el scrapie se haya transmitido al hombre (oveja-hombre). También se sabe que el ratón transgénico privado del gen de la PrP (ratón Knockout) no desarrolla enfermedad aun que se inocule con scrapie [PrPsc].

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas en las enfermedades causadas por priones son muy variadas pero tienen como marco de referencia la ataxia y el temblor. En la ECJ los hallazgos varían dependiendo de si se trata de la forma esporádica, familiar o nuevas variantes encontradas, así como de la edad de comienzo y de la duración de la enfermedad como veremos luego y como se esquematiza en el cuadro 3.

Patología: Como substrato común a todas las ESET los hallazgos consisten en espongirosis, (Figura 3) pérdida neuronal, (Figura 4) astrogliosis, (Figura 5) placas amiloides (Figura 6) que contienen conglomerados de priones. En la vCJ la [PrPsc] se ha demostrado en el tejido linforreticular.

Kuru

El kuru es entre las enfermedades humanas hoy relacionadas con etiología priónica, la primera convertida en un modelo experimental. Mencionada en 1511 por el navegante portugués Antonio de Abreu, esperó cuatro siglos y medio, hasta 1954-55 para ser objeto

de una investigación, ejemplo para la biomedicina, iniciada hace ya medio siglo por D.C. Gajdusek y Vincent Zigas en las regiones de Okapa y Kainantu en Nueva Guinea. Kuru en dialecto fore significa tiritar o temblar y esto en un paciente atáxico simula estrechamente lo observado en Scrapie y en EEB. En 1966 Gibbs, Gajdusek y Alpers lograron reproducir en chimpancé su patología que a semejanza de Scrapie y de EEB consiste en extensa vacuolización, gliosis, mínimo o ausente infiltrado inflamatorio y por supuesto las placas amiloides que hoy se sabe son conglomerados priónicos. La enfermedad se presenta con marcada ataxia por lesión cerebelosa primordialmente destrucción de la capa granulosa y progresa usualmente hasta la muerte en aproximadamente 1 año. Ha demostrado predominio en niños y en mujeres adultas y como se dijo antes se propagó por un ritual de canibalismo, transmisión oral que ha llevado a proponer hipótesis, cada vez más consistentes sobre la génesis de la EEB a partir de derivados de oveja infectada con Scrapie.

Enfermedad de Creutzfeldt – Jakob (ECJ)

Es la más común de las enfermedades humanas causadas por priones, conocida desde 1920-21 cuando Creutzfeldt y Jakob describieron los primeros casos. La enfermedad se encuentra en todo el mundo con prevalencia cercana a 1 paciente por millón de habitantes. La mayoría de casos se presentan entre la quinta y sexta década de la vida y su curso clínico puede tener varias fases hasta alcanzar una demencia severa con mioclonias. Se ha relacionado con trasplante de córnea, implantación de electrodos intracerebrales inadecuadamente esterilizados, administración de hormona de crecimiento procedente de glándulas pituitarias infectadas o injerto de duramadre, formas de transmisión que sumadas superan ya dos centenares de casos así: derivados de glándula hipófisis 130, duramadre 110, electrodos 2, trasplante de córnea 1 caso comprobado y 2 posibles. El deterioro mental lentamente progresivo con trastornos cognoscitivos, pérdida de memoria y delirio ocurre en la mayoría de los pacientes; un 20% de ellos tiene una fase inicial que se desarrolla rápidamente. Generalmente se presenta una triada clínica característica con demencia progresiva, mioclonías y un EEG con complejos periódicos trifásicos de 1-2 Hz. También se aprecian otras anormalidades neurológicas incluyendo cambios comportamentales, disfunción cortical alta con anormalidades visuales (variante de Heidenhain), signos de alteración cerebelosa (variante de Brownell-Oppenheimer), compromiso piramidal, extrapiramidal y disfunción de neurona motora inferior. Los pacientes en las fases tardías usualmente declinan y tienden al estado de mutismo aquinético y eventualmente mueren en el lapso de 1 a 2 años según se indica en los cuadros 3 y 4.

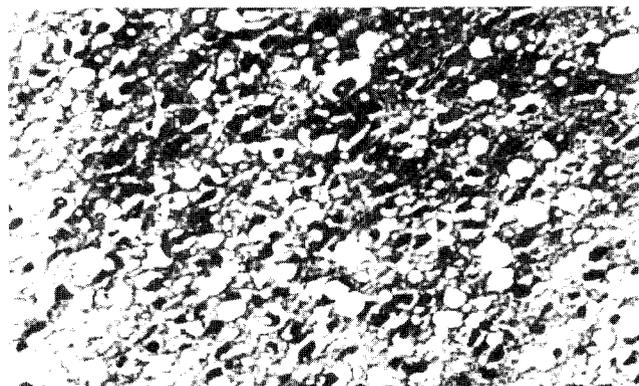


Figura 3. Aspecto clásico del cambio esponjiforme. Esta imagen es sensiblemente idéntica si se trata de un paciente con Kuru, como en este caso, o con demencia de Creutzfeldt-Jakob y cuando vemos el cerebro de una oveja con Scrapie, de un visón con encefalopatía de este tipo o el de una "vaca loca" (cortesía de D.C. Gajdusek)

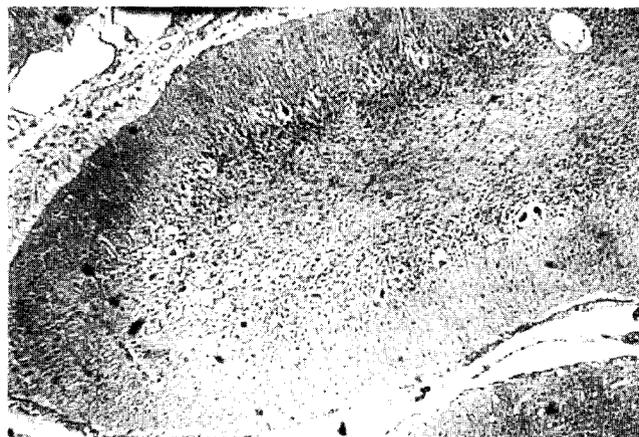


Figura 4. Una folia cerebelosa que muestra la desaparición prácticamente total de las células de la capa granulosa de un hombre de 65 años fallecido por Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica HSE – 100x aprox.

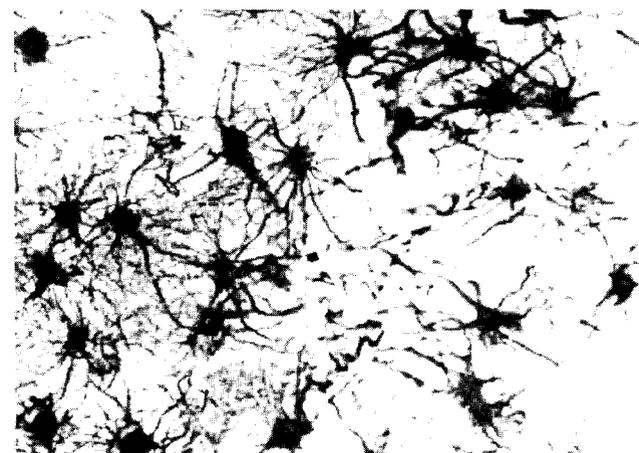


Figura 5. Muy densa población de astrocitos que ocasionalmente puede alcanzar este grado de exacerbación en las ESET. Carbonato de Ag – 450 x aprox.

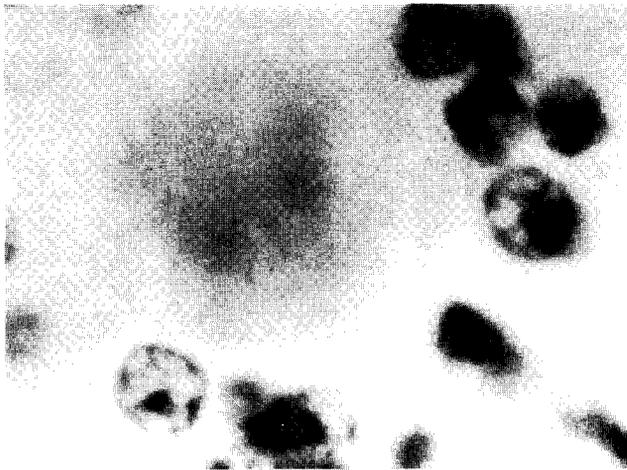


Figura 6. Placa constituida básicamente por amiloide (conglomerados priónicos) en el cerebelo de un paciente fallecido por Kuru. 1.000x aprox. (cortesía de DC Gajdusek).

La enfermedad que más puede parecerse a la ECJ es la demencia tipo Alzheimer, especialmente su forma familiar la cual excepcionalmente puede tener mioclonías. Es necesario para el diagnóstico diferencial incluir las demás formas de demencia. El EEG característico de ECJ puede ser de gran ayuda diagnóstica al igual que las neuroimágenes y los estudios en LCR. Debe practicarse resonancia magnética con gadolinio para descartar la posibilidad de una lesión neoplásica o inflamatoria y es conveniente incluir las nuevas técnicas con difusión que pueden demostrar aumento de señal

en ganglios basales. El EEG es necesario para identificar los complejos periódicos de 1-2 Hz característicos de la ECJ y para descartar epilepsia; se debe hacer un seguimiento electroencefalográfico porque la periodicidad descrita puede no verse en fases iniciales. Cuando el paciente tiene historia familiar de una enfermedad similar debe hacerse PCR y secuencia del gen PrP (PrnP) en DNA de glóbulos blancos para buscar mutación. La frecuente dificultad para obtener historias familiares reales justifican ordenar un genotipo PrnP en todos los pacientes sospechosos de ECJ, aún en aquellos sin historia familiar evidente. Puede ocasionalmente llegarse hasta la biopsia cerebral practicando además de las técnicas de rutina, inmunohistoquímica para PrPsc y Western blot para PrPsc proteasa-resistente, siendo este en la actualidad el test más definitivo para confirmar ECJ, al lado de la determinación de la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar (ECJf)

Aunque esta forma ha ocasionado candente debate se sabe que entre el 10 y 15% de personas con ECJ tienen una historia familiar consistente con una herencia autosómica dominante. En la mayoría de estos casos se encuentran mutaciones de una o más bases nucleotídicas (delección) o inserción en la secuencia del gen para PrP en el brazo corto del cromosoma 20. Más de 20 mutaciones en este gen han sido descritas las cuales están asociadas con fenotipos que semejan a la ECJ típica. De estas mutaciones un

ENFERMEDAD	SIGNOS	EDAD	DURACIÓN
Kuru	Ataxia - demencia	40 años (29-60)	3 meses - 1 año
ECJ	Demencia- ataxia mioclonías	60 años (17-83) rara < 40	1 - 2 años
ECJf	Demencia- ataxia mioclonías	< 60	1 año
GSS	Ataxia -demencia tardía	< 60 (20-60)	2 . 10 años
IF	Insomnio- disautonomía ataxia- demencia	45 ± 10	1 año
ECJnv	Cambios comportamentales, demencia tardía	Adultos jóvenes	1.5 años

Cuadro 3. Manifestaciones clínicas de las enfermedades por priones Modificado de Johnson R. y Gibbs CJ, 1998.

Déficit cognoscitivo (demencia) Incluyendo anomalías psiquiátricas y comportamentales
Mioclonías
Signos piramidales, extrapiramidales, cerebelosos
Déficit visual cortical
Movimientos extraoculares anormales
Disfunción vestibular, déficit sensorial, disautonomía
Signos de neurona motora inferior

Cuadro 4. Principales signos clínicos de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica. Brown P, Gibbs CJ Jr y cols, 1994.

cambio en la codificación de glutamato (E) por lisina (K) en el codón 200 (E200K) es la más común en el mundo. En general la ECJf aparece tempranamente y tiene un curso más progresivo y con mayor postración que la enfermedad esporádica. Usualmente la duración de la ECJf (E200K) es un año menos que la de la forma esporádica, con una edad de presentación que oscila entre la cuarta y novena década de la vida, pero más a menudo comienza antes de los 60 años. Esta variabilidad en la edad de presentación sugiere un mecanismo de penetración reducida.

La pérdida de memoria y la confusión son las manifestaciones típicas tempranas en esta mutación, las cuales se acompañan de demencia rápidamente progresiva con compromiso de la vía piramidal y extrapiramidal, ataxia y mioclonías. La oftalmoplejía supranuclear y la neuropatía periférica desmielinizante han sido reportadas en pacientes que poseen esta mutación. El electroencefalograma muestra las mismas descargas periódicas características de la ECJ esporádica.

La patología de estas dos variantes de la ECJ es sensiblemente idéntica y consiste en atrofia cerebral y cerebelosa (figuras 7) vacuolización del neuropilo en la substancia gris con disminución variable de la población neuronal, a veces muy notable en la capa granulosa del cerebelo, marcada astrocitosis, placas amiloides y ausencia de infiltrado inflamatorio. En la llamada variante de Heidenhain la transformación esponjiforme es más severa en el lóbulo occipital.

Enfermedad de Gertsmann-Straussler-Scheinker

La descripción original fue realizada en 1936 en una familia austriaca que presentaba disartria, ataxia, demencia y signos piramidales y extrapiramidales; es una enfermedad autosómica dominante caracterizada

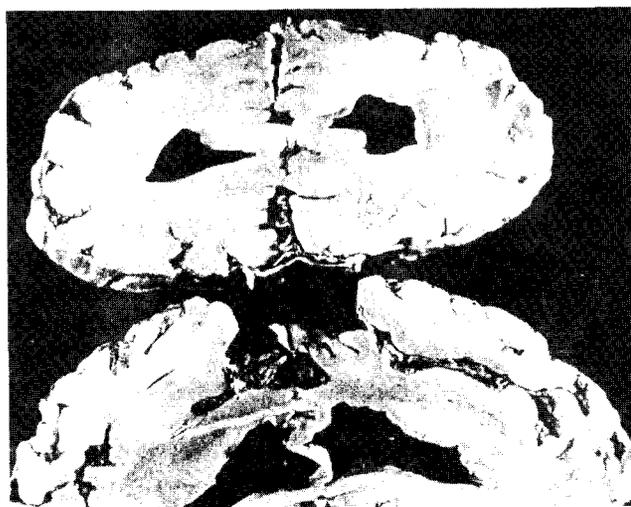


Figura 7. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en un hombre de 60 años de Cartagena de Indias. Tras tres años de evolución la atrofia cerebral es muy severa y puede notarse aumento simétrico del volumen ventricular atribuible a la pérdida de masa.

por severa ataxia cerebelosa acompañada de paraparesia espástica. Su inicio es temprano entre 35 y 55 años con una duración que varía de 2 a 10 años y la muerte ocurre generalmente por infecciones secundarias. En algunas familias las mioclonías no son prominentes y la demencia puede desarrollarse tardíamente en el curso de la enfermedad. La más frecuente mutación asociada es en el codón 102 con un cambio de prolina a leucina, pero también se han demostrado mutaciones en otros sitios en los codones 105-145-117. La presencia de varios tipos de placas en la corteza cerebral y aún más en la cerebelosa en forma focal o difusa, inmunoreactivas a los anticuerpos anti PrP humanos constituyen su característica patológica fundamental asociada a degeneración del tracto espinocerebeloso.

Insomnio fatal (IF)

Cerca de 20 casos entre parientes y 7 casos esporádicos no familiares totalizan la estadística actual de esta rara variedad de enfermedad por priones. La mutación se ha encontrado casi siempre en el codón 178 incluyendo cambios en metionina y valina. La edad de presentación varía entre 25 y 61 años con un promedio de 48 y la muerte ocurre generalmente entre 1 y 2 años. La forma de presentación característica consiste en insomnio intratable por periodos prolongados de semanas a meses. El insomnio es seguido por disautonomía, ataxia y signos y síntomas por lesión variable de la vía piramidal y extrapiramidal conservando relativamente las funciones cognoscitivas hasta periodos avanzados. La disautonomía puede incluir alteraciones episódicas de la presión sanguínea, de la frecuencia cardíaca y respiratoria y de la temperatura. El electroencefalograma muestra enlentecimiento difuso más que descargas periódicas. Un estudio de sueño es de valor para documentar el acortamiento del tiempo del sueño total cuando el insomnio no es clínicamente evidente. La tomografía por emisión de positrones (PET) muestra una reducción de la actividad metabólica y del flujo sanguíneo regional en la región talámica. Los hallazgos neuropatológicos incluyen pérdida neuronal y astrogliosis muy severa en los núcleos anteroventral y dorsomedial del tálamo y menor en las olivas inferiores y en el cerebelo. La vacuolización puede ser mínima o estar ausente en los casos típicos. La PrP proteasa resistente se detecta en el cerebro de los pacientes afectados pero usualmente está presente sólo en pequeñas cantidades restringidas al tálamo y al lóbulo temporal.

Encefalopatía esponjiforme bovina (EEB) y nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJ)

La EEB se identifica por primera vez en Inglaterra entre 1985-86 y de manera muy rápida se propagó

extensamente por el Reino Unido convirtiéndose en la zoonosis más impactante al finalizar el siglo XX. El temor que ha generado no sólo en Europa, explica por qué hacia 1994 el Reino Unido había eliminado 100.000 bovinos, casuística que en 1998 asciende a 170.000 tratando de limitar su propagación. En el lapso 1986-1992 el brote inglés se presentó así: 1986—16 casos, 1987—51.000, 1988—28.000, 1989—7.000, 1992—36.000, evidenciando algunos altibajos antes de iniciar su declive hacia 1993 cuando se registraron 35.000 casos. En el año 2002 hasta noviembre se han verificado 873 reses positivas. Las dificultades iniciales para comprender el problema y el prolongado periodo de incubación de esta entidad, que se estima ahora entre 2 y 8 años y aún más, permitieron que cerca de 1.000.000 de bovinos que incubaban la enfermedad pasaron al consumo humano y que las exportaciones inglesas de ganado continuaran, totalizando más de 50.000 reses en el periodo 1985-89 a diferentes países como Dinamarca, Las Islas Malvinas, Italia, España, Omán, Portugal y otros, en varios de los cuales poco a poco la EEB comienza a detectarse. Alemania ha encontrado en 2001 los primeros casos de vacunos enfermos. Hasta finales de junio de 2002 Dinamarca ha informado ocho casos, Italia 58 casos, Holanda 36 vacas afectadas, Eslovaquia 10, República Checa 2, Polonia un caso y sucesivamente aparecen nuevos registros inclusive fuera de Europa como son los cuatro casos en Japón (en la isla Hokkaido) y uno en Israel. En España la primera vaca afectada aparece en noviembre/2000 y de los 182 casos declarados como el total actual 98 se identificaron entre enero y octubre de 2002. Irlanda ya demostró 1108 animales enfermos, 266 de ellos entre enero y noviembre de 2002. En Francia desde 1993 se han detectado 710 casos de EEB, 191 este año (enero-noviembre/2002) y en Portugal la curva fue ascendente entre 1994 y 2000, cuando comenzó a decrecer, con los 60 positivos que ha tenido este año (hasta XI/2002) totaliza 700 casos. La enfermedad ataca selectivamente animales mayores de 20-24 meses.

Clinicamente además de ataxia y temblor el animal presenta excitabilidad, cambios de comportamiento, agresividad, hiperestesia (que ha valido el calificativo de "vacas locas"), cuadro similar al de la oveja o la cabra con scrapie y en cierta medida parecido también al que presentan las personas con ECJ y con Kuru. Pero no sólo es semejanza clínicamente, el cambio esponjiforme por ejemplo es indistinguible tanto en microscopio de luz como electrónico si se mira el cerebro de una "vaca loca", el de un paciente con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica o el de un primate con ECJ experimental.

Muy cercana si no idéntica a la EEB es la encefalopatía que ha motivado el sacrificio de numerosos búfalos y la que se conoce como encefalopatía caquetizante del venado y del alce. No se conoce

transmisión al hombre a través de estas especies de cérvidos.

La epizootia de EEB según la opinión mejor respaldada ha sido causada por la utilización de comida para vacunos elaborada a partir de ovejas infectadas con scrapie. Los tejidos que además del encéfalo y la médula espinal han demostrado ser infectantes son los ojos (retina), ganglio trigeminal y ganglios paraespinales, la médula ósea y el ileo terminal. La resistencia que han demostrado los priones a diferentes métodos de esterilización o inactivación ha llevado a utilizar temperaturas hasta de 2.500 grados Fahrenheit para la incineración de los animales afectados.

Nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (vCJ). El 6 de abril de 1996 la revista Lancet nos trajo la preocupante noticia de que la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob tiene una nueva variante que cada vez más está demostrando que su causa es el consumo de derivados de animal afectado por EEB. Esta entidad, que en breve lapso afectó los primeros once jóvenes ingleses muy ligados al ordeño en diversos hatos, totaliza 122 casos hasta junio 30/2002 de vCJ sólo en el Reino Unido, en Francia 6 (4 hombres, 2 mujeres). El primer caso en Hong Kong, una mujer de 35 años fallecida el 20 de febrero de 2002 vivió en Inglaterra entre 1985 y 1992 y luego entre 1997 y 2001; el mismo antecedente tiene la mujer de 22 años identificada con esta demencia en Florida (USA) en abril de 2002. En América Latina y específicamente en nuestro país no se ha presentado la vCJ y tampoco hay registro de casos de EEB. El promedio de edad al morir ha sido de 28 años con una duración de la enfermedad entre 6 y 14 meses. Estos casos se diferencian de la ECJ esporádica además porque se presentan en personas jóvenes que tienen frecuentemente anormalidades comportamentales con depresión, ansiedad, labilidad emocional y síntomas sensoriales con disestesias o parestesias dolorosas como síntomas iniciales. Posteriormente desarrollan ataxia seguida de trastornos cognoscitivos progresivos hasta la demencia, mioclonias, corea o distonía. El EEG no muestra las típicas ondas periódicas trifásicas de la ECJ esporádica y familiar y en la RNM cerebral se aprecia aumento de señal en el pulvinar e histopatológicamente abundantes placas en el cerebro similares a aquellas vistas en el Kuru y en las otras variedades de ECJ (Cuadro 5).

Para facilitar la identificación de caso planteamos en el Anexo 1 el diagnóstico diferencial entre la vCJ y la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica. En el anexo 2 protocolizamos la vigilancia y control de la vCJ, y en el Anexo 3 consignamos los centros de referencia seleccionados por la OMS El texto del Decreto que ordena todo lo relacionado con Prevención de la vCJ, apuntando claro está a bloquear la cadena de transmisión, impidiendo así su penetración a nuestro país está en proceso, muy seguramente regirá desde comienzos del año 2003.

I.	A. Desorden neuropsiquiátrico progresivo B. Duración de la enfermedad < a 6 meses C. Los estudios descartan otros diagnósticos D. No hay historia de exposición iatrogénica a ECJ
II.	A. Síntomas psiquiátricos tempranos B. Síntomas sensoriales dolorosos persistentes C. Ataxia D. Mioclonías - corea - distonía E. Demencia
III.	A. EEG no característico de ECJ. B. Aumento de señal en pulvinar bilateral en RM. C. Histopatología: abundantes placas en el cerebro similares a las observadas en kuru y en las otras variedades de ECJ

Cuadro 5. Criterios diagnósticos para ECJnv. Modificado de Will RG, 2000

Prevención y control

Para prevenir las enfermedades de etiología priónica y en primer lugar la nueva variante de Creutzfeldt Jakob es necesario romper la cadena de transmisión, para eso el ejemplo ya existe y lo anotamos antes al referirnos a la desaparición del Kuru tras el abandono del canibalismo por parte de las etnias afectadas en la Nueva Guinea.

El Comité consultivo para Encefalopatía Espongiforme (SEAT) del Departamento de Salud Inglés acepta en enero 18 de 1999 la relación entre la aparición en 1996 de vCJ y el consumo de derivados de reses afectadas con EEB; circunstancia que diez años antes (febrero 27/89) el mismo comité negaba vehementemente. Textualmente estas fueron sus comunicaciones: "The risk of transmission of BSE to humans appears remote. It is most unlikely that BSE will have any implications for human health" (1989). "Many scientist, as well as the Spongiform Encephalopathy Advisory Committee (SEAC), believe that the most likely explanation for this disease (vCJ) is that it has been caused by eating parts of cattle infected with BSE" (1999).

Como además del sistema nervioso se ha visto comprometido el tejido linforreticular que ha sugerido que los productos sanguíneos pueden ser otro vehículo para la infección, por ello en USA se han prohibido las donaciones de sangre de quienes hayan vivido a partir de 1980 siquiera 6 meses en el Reino Unido; norma que se revisará y ampliará en proporción con la incesante extensión del problema a otros países pero también teniendo en cuenta que hasta ahora no se ha demostrado transmisión de vCJ a través de transfusión sanguínea.

Afortunadamente en nuestros hatos colombianos no se ha detectado hasta el momento la presencia de la EEB; para evitar que esto ocurra con la consecuente

transmisión a humanos la mayor responsabilidad recae en las autoridades sanitarias encargadas de vigilar la importación de ganado, de cárnicos y otros derivados. En segundo lugar epidemiólogos y neurólogos deben estar muy atentos para identificar y denunciar cualquier caso que consideren confirmado o probable de vCJ propiciando así un manejo apropiado y contribuyendo al mejor control. Para facilitar el cumplimiento de este propósito incluimos en esta publicación los Anexos 1, 2, y 3.

No se cuenta hasta ahora con tratamiento eficaz para las enfermedades causadas por priones; si toda la información acumulada es correcta, la solución podría llegar cuando se descubra la manera de bloquear la transformación de la PrPc en PrPsc.

En cuando al mañana, el futuro de la Teoría Prión, cuya interrogación en el título de esta publicación tenemos que mantener, es en este momento y más que antes un enigma que por fortuna ha suscitado muy amplia atención de la comunidad científica, lo que genera fundada esperanza de que los numerosos interrogantes lograrán una respuesta. En un sendero tan espinoso es comprensible tropezar con sofismas y planteamientos herejes que tras serios debates se van superando.

Subconscientemente acabo de recordar el título de la conferencia que ante nuestra Academia de Ciencias Don Eduardo Brieva presentó el 17 de abril de 1996, "Qué tan lejos estamos de Andrómeda". Nos enseñó que es un tramo muy largo; queremos creer que la distancia que nos separa de la total comprensión de los Priones sea más corta.

Bibliografía

- Alpers MP, Gajdusek DC, Ono SG. Bibliography of Kuru - NIH - 1975.
- Andrews NJ, Farrington CP, Cousens SN, Smith PG, Ward H, Knight RSG, Ironside JW, Will RG. Incidence of variant Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 2000 356: 481-482.
- Beauvais P, Billette de Villemeur T, Maladie de Creutzfeldt Jakob et autres Maladies a Prion. 1996. *Medicine Sciences-Flammarion-Paris*.
- Beck E, Bak IJ, Christ JF, Gajdusek DC, Gibbs CJ, Hassler R. Experimental Kuru in the spider monkey- *Brain* 1975: 98: 595.
- Beck E, Daniel, PM, Gajdusek, DC. A comparison between the neuropathological changes in kuru and in scrapie, a system degeneration. In *Proc Vth International Congress of Neuropathology*. Zurich. 1965: 213-218.
- Bernoulli C, Siegfried J. et al. Danger of accidental person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet* 1977; february 26 p. 478.
- Bessen R.A. Neurodegenerative Prion Diseases. *Science & Medicine* 1996. September/october. p 12-21.
- Bolis CI, and Gibbs CJ. Proceedings of an International Roundtable on Bovine Spongiform Encephalopathy. Summary Report and Recommendations. *J Am Veterinary Med Assoc*. 1990, 196: 1673-1690.

- Brown P. Bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease. *BMJ* 2001; 322:841-844.
- Brown P. The clinical epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in the context of Bovine Spongiform Encephalopathy. En R. Bradley et al (Eds). *Subacute spongiform encephalopathies* 195-202. 1991 ECSC, EEC, EAEC, Brussels and Luxembourg. Printed in the Netherlands.
- Brown P. Transmissible spongiform Encephalopathies in Humans: Kuru, Creutzfeldt-Jakob and Gerstmann-Strausler-Scheinker disease. *Can J Vet Res* 1990; 54: 38-41.
- Brown P, Galvez S, Goldfarb, JG. Familiar Creutzfeldt-Jakob disease in Chile is associated with the codon 200 mutation of the PrPN amyloid precursor gene on chromosome 20. *J. Neurol Sci* 1992; 112:65-67.
- Brown P, Preece M, Brandel J.P. et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 2000; 55: 1075-1081.
- Bruce ME, McConnell I, Will RG, Ironside JW. Detection of variant Creutzfeldt-Jakob disease infectivity in extraneural tissues. *Lancet* 2001 358 (9277): 208-209.
- Bruce ME, Will RG, Ironside JW, et al. Transmissions to mice indicate that new variant CJD is caused by the BSE agent. *Nature* 1997. 6650: 498-501.
- Brumfield J.G. One without the other javoel 35 @ hotmail.com. Oct. 14/2001.
- Budeck H., Aguzzi, A., Brown, P et al. Neuropathological diagnostic criteria for Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies (prion diseases). *Brain Pathology* 1995; 5: 459-66.
- CDC. Probable variant Creutzfeldt-Jakob disease in a US resident – Florida 2002. *MMWR* oct. 18, 2002, 51 (41): 927-929.
- Chandler RL. Encephalopathy in mice produced by inoculation with scrapie brain material. *Lancet* 1961; 1: 1378-1379.
- Chiesa R, Harris DA. Prion Diseases: What is the neurotoxic molecule? *Neurobiology of Disease* 2001; 8, 743-763.
- Colegial C, Silva F, Pérez C y col. Encefalopatía por priones. *Rev. Fac.Med. UN.Col* 1999, 14(1): 13-20.
- Collee JG. Foodborne illness. Bovine spongiform encephalopathy. *Lancet*, nov. 24, 1990, 336:1300-1303.
- Collinge J. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1999; 354:317-323.
- Collins S, Boyd A, Fletcher A, et al Recent advances in the pre-mortem diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Clin Neurosci* 2000 7(3): 195-202.
- Cousens SN, Linsell L, Smith PG, et al. Geographical distribution of variant CJD in the UK (excluding Northern Ireland). *Lancet* 1999 353:18-21.
- Crawford MA, Budowski P, Drury P et al. The nutritional contribution to Bovine Spongiform Encephalopathy. *Nutr. and Health* 1991, 7: 61-68.
- Creutzfeldt HG-Ueber eine eigenartige Erkrankung des Zentralnervensystem- *Z ges Neurol Psychiat* 1920,57:1-18.
- Cuillé J., Chelle, PL. La maladie dite tremblante du mouton est-elle inoculable? *CR Acad Sci (Paris)* 936; 203: 1552-1554.
- Dealler S. vCJD: The epidemic that never was? deal@airtime.co.uk – oct.15/2001.
- Dearmond SJ, Kretschmar HA, Prusiner SB. Prion diseases. en *Greenfield's Neuropathology-David I Graham & Peter L. Lantos* (eds) seventh edition 2002 Arnold Vol. 2 p.273-323.
- Diener TO, Mc Kinley MP, Prusiner SB. *Viroids and Prions Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 52220-52224.
- Domich L. Patologías tipo príon. *Rev. Neurol (Barc)* 1996; 24 (131): 785-802.
- Duffy Ph, Wolf J., Collins, G. et al. Possible person to person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *New England J Med* 1974; 291: 692.
- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y otras encefalopatías espongiformes transmisibles – guía de información y recomendaciones. (Protocolo español elaborado por un Comité de 12 miembros coordinado por el Dr. Juan Fernández Martín). Abril 2001.
- Epstein LG, Brown P. Bovine spongiform encephalopathy and new variant of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1997; 48: 569-571.
- Gajdusek DC. Gibbs. C.J., Alpers. M. Experimental transmission of a Kuru-like syndrome to chimpanzes. *Nature* 1966; 209: 794-796.
- Gajdusek DC, Gibbs, C.J. Collins G, Traub RD. Survival of Creutzfeldt-Jakob Disease virus in formal fixed brain tissue *New Engl J Med* 1976; 294: 553.
- Gajdusek DC. Gibbs CJ Jr, Alpers M. Slow, Latent and Temperate virus infections- NINDB Monograph No. 2 Washington DC. 1965.
- Gajdusek DC. Gibbs, C.J Jr., Asher, MD., et. al. Precautions in medical care of and in handling materials from patients with transmissible virus dementia, Creutzfeldt-Jakob disease. *New England J Med* 1977; 297: 1253-1258.
- Gajdusek DC. Gibbs. C.J Jr. Transmission of two severe (subacute) spongiform encephalopathy of man, kuru and CJD to new world monkey. *Nature* 1971; 230: 180-191.
- Gajdusek DC. Goldfarb LG. Bibliography of Viliwisk Encephalomyelitis in the lakut people of Siberia NIH 1986 y 1992.
- Gajdusek DC. Infectious amyloids: Subacute Spongiform Encephalopathies as transmissible cerebral amyloidoses. En *Fields Virology, Third Edition*-edited by BN Fields, DM Knipe, PM Howley et al. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996. Chapter 91 p.2851-2900.
- Gajdusek DC. Slow infections with unconventional viruses. *The Harvey Lectures, Series 72. Academic Press, New York* 1976.
- Gajdusek DC. Slow Virus Diseases of the central nervous system. *Am.J.Clin.Path.* 1971; 56: 320.
- Gajdusek DC. Unconventional viruses and the origen and disappearance of Kuru. Nobel lecture 1976. Dec 13th. In *Les Prix Nobel 1976; 167-216 Stockholm: Nobel Foundation. PP Norstedt & Soner, 1976.*
- Gajdusek DC. Unconventional viruses and the origen and disappearance of Kuru. *Science* 1977; 197: 943 (2 september).
- Gajdusek DC., Vincent Zigas 1920-1983 – in memoriam-*Neurology* 1983; 33: 1199-1200.
- Gajdusek DC., Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea. The endemia occurrence of "Kuru" in the native population. *N. Enge J Med* 1957; 257: 974-978.
- Gálvez S, Masters C, Gajdusek DC. Descriptive epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in Chile. *Arch Neurol* 1980; 37:11.
- Gambetti P. Pathology of human prion diseases. *American Academy of Neurology, 2000. Annual Education Program.*
- Gertz HJ Henkes H, Cervos-Navarro J. Creutzfeldt-Jakob disease: Correlation of MRI and neuropathological findings. *Neurology* 1988; 38: 1481-1482.
- Gibbs CJ, Gajdusek DC, Asher, DM, et al. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanze. *Science* 1968; 161: 388-389.
- Gibbs CJ, Gajdusek DC. Experimental subacute spongiform encephalopathies in primates and other animals. *Science* 1973; 82: 67-68.

- Gibbs CJ, Gajdusek DC, Masters CL. Considerations of transmissible subacute and chronic infections with a summary of the chemical, pathological and virological characteristics of kuru, Creutzfeldt-Jakob and scrapie. En *Senile Dementia. A Biomedical Approach*. R. Nandy (ed) Elsevier North Holland Biomedical Press, New York 1978.
- Gibbs CJ, Masters, CI, Gajdusek DC. Bibliography of Creutzfeldt-Jakob disease. NIH Publ. No. 79 Washington. 1979.
- Gómez L.A. Coordinador Lab. Fisiología Molecular. INS. Aspectos de mayor debate actual de la Teoría Prión. (Comunicación personal).
- Green AJE, Thompson EJ, Stewart G, et al The use of CSF 14-3-3 and other brain specific proteins in the diagnosis of variant CJD. *J.Neurol Neurosurg Psychiat* 2001 70: 744-748.
- Hadlow W, Prusiner, SB, Kennedy RC, Race RE. Brain tissue from persons dying of Creutzfeldt-Jakob causes scrapie-like encephalopathy in goats. *Ann Neurol* 1980; 8: 628-671.
- Hadlow W., Scrapie and Kuru. *Lancet* 1 1959; 1097: 289-290.
- Hill AF, Butterworth R J, Joiner S et al. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet* 1999; 353:183-189.
- Hill AF, Desbruslais M, Joiner S. et al The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 1997 389 (6650): 448-450.
- Hilton DA, Fathers E, Edwards P, Ironside JW, Zajicek J. Prion immunoreactivity in appendix before clinical onset of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1998; 352:703-704.
- Ironside J.W. Pathology of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Virol Suppl* 2000; 16: 143-151.
- Ironside J.W. Prion Diseases in Man. *J Pathol* 1998; 186: 227-234.
- Jakob A. Ueber eigenartige Erkrankungen des Centralnervensystem mit bemerkenswertem anatomischem Befunde (Spastische Pseudosklerose- Encephalomyelopathie mit disseminierten Degeneration sherden) *Z ges Neurol Psychiat* 1921; 64: 147-228.
- Johnson R.T, Gibbs C.J. Jr. Creutzfeldt-Jakob Disease and Related Transmissible Spongiform Encephalopathies *N. Engl J Med* 1998; 339: 1994-2004.
- Kawashima T, Furukawa H, Doh-ura K, Iwaki T. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. *Lancet* 1997 350: 68-69.
- Kirschbaum WR. Creutzfeldt-Jakob Disease. New York – American Elsevier, 1968.
- Klatzo I, Gajdusek DC, Zigas V. Pathology of Kuru. *Lab. Invest.* 1959; 8: 799-847.
- Kovacs GG, Head MW, Bunnt, et al Clinicopathological phenotype of codon 129 valine homozygote sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2000, 26 (5): 463-472.
- Kuru. Early letters and Field - Notes from the collection of D Carleton Gajdusek. Edited by Judith Farquhar, D Carleton Gajdusek. Raven Press. 1981.
- Lemstra AW, van Meegen MT, Vrciling JP et al. 14-3-3 testing in diagnosing Creutzfeldt-Jakob disease. A prospective study in 112 patients. *Neurology* 2000; 55: 514-516.
- Liberski PP, Yanagihara R, Wells, GAH, Gibbs, CJ, and Gajdusek, DC. Comparative ultrastructural neuropathology of naturally occurring bovine spongiform encephalopathy and experimentally induced scrapie and Creutzfeldt-Jakob disease. *J Comp Path* 1992; 106: 361-381.
- Liberski PP, Yanagihara R, Wells, GAH, Gibbs, CJ, and Gajdusek, DC. Ultrastructural pathology of axons and myelin in experimental scrapie in hamsters and Bovine Spongiform Encephalopathy in cattle and a comparison with the Panencephalopathic type of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Comp Path* 1992; 106: 383-398.
- Lugaresi E, Medori R, Montagna P. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selection degeneration of thalamic nuclei. *New Engl J Med* 1986; 315: 997-1003.
- Macleod MA, Knight R, Stewart G, Zeidler M., Will R.. Sensory features of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *JNPN* 2000 69: 413-414.
- Majeed A, Lehmann P, Kirby L, Knight R, Coleman M. Extent of misclassification of death from Creutzfeldt-Jakob disease in England 1979-96: retrospective examination of clinical records. *BMJ* 2000 320: 145-147.
- Marra CH.M. Update infectious Diseases of the Nervous System. American Academy of Neurology Annual Meeting 2001; 2: 10-19.
- McLean CA, Ironside JW, Alpers MP, Brown PW, Cervenkova L, Anderson RMcD, Masters CL. Comparative neuropathology of kuru with the new variant of Creutzfeldt-Jakob disease: evidence for strain of agent predominating over genotype host. *Brain Pathology* 1998; 8:429-437.
- Medori R, Tritscher HJ, Leblanc A. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion gene. *New Engl J Med* 1992; 326: 444-449.
- Mestel R. Putting Prions to the test. *Science* 1996; 273: 184-189.
- Miastranni J.A, Ross R.P. The Prion Diseases *Sem Neurol* 2000; 20: 337-352.
- Mogollón JD, Perry BD, Lozano F, H de Galvis AL. Descripción de un caso de scrapie en ovinos. *Revista ICA Bogotá* 1981. Vol. XVI No.1(marzo) P. 31-35.
- Mezz PA, Somerville RA, Wisniewski HM, Manuelides L, Manuelides EE, Scrapie-associated fibrils in Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature* 1983; 306:474-476.
- Narang HK. A chronological study of experimental scrapie in mice. *Virus Research* 1988; 9: 293-306.
- Narang HK. Detection of single-stranded DNA in scrapie infected brain by electron microscopy. *J Mol Biol Med* 1990; 216: 469-473.
- Niño de Polanía L, López D, Malagón MC. *Cárnicos – Manual de Análisis- Minsalud- INS- INVIMA*. Imprenta INS. Santa Fe de Bogotá D.C.1995.
- OMS – The revision of the surveillance case definition for variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) Edinburgh, United Kingdom 17 may 2001.
- Parchi P, Giese A, Capellari S, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999; 46 (2): 224-233.
- Petersen RB, Tabaton M, Berg L. Analysis of the prion protein gene in thalamic demencia. *Neurology* 1992; 42: 1859-1863.
- Promed@promedmail.org
- Prusiner SB., Fuzi M, Serban D. et al. Immunologic and molecular biological studies of prion proteins in bovine spongiform encephalopathy. *J Infect Dis* 1993; 167: 602-613.
- Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216: 136-144.
- Prusiner SB. Shattuck lecture-Neurodegenerative Diseases and Prions. *N. Engl J Med* 2001; 344: 1516-1526.
- Prusiner SB, Hsiao, KK. Human prion diseases. *Ann Neurol* 1994; 35: 385-395.
- Prusiner SB. Molecular Biology and Pathogenesis of prion diseases. *TIBS* 21. December 1996. p. 482-487.

- Prusiner SB. Prion Biology and Diseases. American Academy of Neurology 2000 –Annual Education Program.
- Prusiner SB, Scott M, Foster D. Et al. Transgenic studies implicate interactions between homologous PrP isoforms in scrapie prion replication- Cell 1990; 63: 673-686.
- Report of a WHO consultation on clinical and neuropathological characteristics of the new variant of CJD and other human and animal transmissible spongiform encephalopathies. With the participation of the Office International des Epizooties (OIE) Geneva, Switzerland 14 to 16 May 1996. p. 1-19.
- Reuber M. Creutzfeldt's patient did not have Creutzfeldt-Jakob disease. mreuber@doctors.org.uk – oct. 26/2001.
- Roos RP. The Prion Diseases. American Academy of Neurology Annual Meeting 2001; 5:73-81.
- Sánchez E, Toro G, Uribe CS. Enfermedades causadas por priones. En fundamentos de Medicina – Neurología 6ª. Edición- Uribe CA, Arana A, Lorenzana P. (eds) CIB Medellín, 2002 p. 291-298.
- Schroter A., Zerr I., Henkel K, et al. Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol 2000; 57 (12): 1751-1757.
- 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: 341-354.
- Spencer MD, Knight RSG, Will RG. First hundred cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease: retrospective case note review of early psychiatric and neurological features BMJ, 2002; 324: 1479-1482.
- Tan L, Williams M.A. Khan MK. et al. Risk of transmission of Bovine Spongiform Encephalopathy to Human in the United States. JAMA 1999; 281: 2330-2339.
- Tateishi J, Ohta M., Koga M. et al. Transmission of chronic spongiform encephalopathy with kuru plaques from humans to small rodents. Ann Neurol 1979; 5: 581-584.
- Toro G. Demencia – Priones y Enfermedades Priónicas. En Instituto Nacional de Salud 1917-1997. Una Historia, un compromiso. G.Toro, C.A. Hernández, J. Raad (eds) Imprenta INS. Santa Fe de Bogotá 1998 P.319-328.
- Toro G. Demencia – Priones y Enfermedades Priónicas. Referencia especial a las "vacas locas" Rev. Acad Colomb. Cienc: Vol XXI Número 80 1997; 229-236.
- Toro G. Priones y enfermedades priónicas. Conferencia ante Capítulo Antioqueño de la Sociedad Neurológica de Colombia. Medellín, Julio 30, 2002.
- Toro G. Priones y enfermedades priónicas – Conferencia ante la Academia de Medicina de Medellín – Julio 31, 2002. (Ver texto en Anales de la Academia – 2002).
- Toro G. La Teoría Prión de Stanley Prusiner – estado actual. Curso de actualización en Neurociencias organizado por Sociedad Neurológica de Colombia, Bogotá Agosto 30/02.
- Van Duyn CM, Delasnerie-Laupretre N. Masullo C, et al. Case-control study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993-95. Lancet 1998; 351: 1081-1085.
- Venters GA. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: the epidemic that never was. BMJ 2001; 323: 858-861.
- Venters GA. Response to responses – george. venters@lanarkshirehb. Scotshs.uk – Jan 8/2002.
- Verity CM, Nicoll A, Will RG, et al. Variant Creutzfeldt-Jakob disease in UK children: a national surveillance study. Lancet 2000; 356: 1224-1227.
- Ward HJT. Surveillance of variant Creutzfeldt-Jakob disease in the UK Eurosurveillance 2000; 5 (9): 90-94.
- Watson CP. Clinical similarity of Alzheimer and Creutzfeldt-Jakob diseases. Ann Neurol 1979; 6: 368.
- Weihl CC, Roos RP. Creutzfeldt-Jakob disease- new variant Creutzfeldt-Jakob disease and Bovine Spongiform Encephalopathy. Neurologic Clinics 1999; 17: 835-859.
- Weissman C. The prion's progress. Nature 1991; 349: 569-571.
- Wells GA, Scott AC, Johnson CT. A novel progressive spongiform encephalopathy in cattle. Vet Rec. 1987; 121: 419-420.
- WHO Working group international reference materials for diagnosis and study of transmissible spongiform encephalopathies (TSEs). <http://www.who.int/technology/biological.html>
- Wientjens D.P.W.M, Davanipour Z, Hoffman A, et al. Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease; A reanalysis of case-control studies. Neurology 1996; 46: 1287-1291.
- Wilesmith JW, Ryan JB, Hueston WD, Hoinville LJ. Bovine spongiform encephalopathy: epidemiological features 1985 to 1990. Vet Rec 1992; 130: 90-94.
- Wilesmith JW, Wells GA, Cranwell, MP, Ryan JB. Bovine spongiform encephalopathy. Epidemiological studies. Vet Rec 1988; 123: 638-644.
- Will RG, Ironside JW. Commentary: Oral infection by the bovine spongiform encephalopathy prion. Proc Natl Acad Sci 1999 96: 4738-4739.
- Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt – Jakob disease in the UK. Lancet 1996; 347: 921-25.
- Will RG. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: the critique that never was. rgw@ed.ac.uk - oct.22/01.
- Will RG, Stewart G, Zeidler M, et al. Psychiatric features of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. Psychiatric Bulletin 1999; 23: 264-267.
- Will RG., Zeidler M, Stewart GE, et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 2000; 47: 575-582.
- Zigas V, Gajdusek DC. Kuru-clinical study of a new syndrome resembling paralysis agitans in natives of the eastern highlands of Australian New Guinea. Med J Aust 1957; 2:745.
- Zeidler M. 14-3-3 cerebrospinal fluid protein and Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 2000 47: 683.
- Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA et al. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet 2000, 355: 1412-1418.
- Zerr I., Bodemer M., Racker S. et al. Cerebrospinal fluid concentration of neuron-specific enolase in diagnosis Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet 1995; 345:1609-1610.
- Zerr I, Brandel J-P, Masullo C, Wientjens D., et al. European surveillance on Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study for medical risk factors. J Clin Epid 2000 53: 747-754.
- Zlotnik L, Grant DP, Dayan AD. Transmission of Creutzfeldt-Jakob from man to squirrel monkey. Lancet 1974; 2: 435-438.