



Revisión

Enfermedades por priones humanas. Una revisión general

Raquel Piñar-Morales^{a,b}, Francisco Barrero-Hernández^{a,b} y Luis Aliaga-Martínez^{a,*}^a Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Granada, Granada, España^b Servicio de Neurología, Hospital Clínico San Cecilio, Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 7 de octubre de 2022

Aceptado el 3 de marzo de 2023

On-line el 21 de abril de 2023

Palabras clave:

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Enfermedad priónica

Insomnio familiar fatal

Prion

Real-time quaking-induced conversion

(RT-QuIC)

Síndrome de

Gerstmann-Sträussler-Scheinker

RESUMEN

Las enfermedades por priones constituyen un grupo de enfermedades neurodegenerativas, cuyo agente causal es una proteína normal del cerebro (PrP) que se agrega en una conformación anómala. La proteína anormal, conocida como prion (PrP^{Sc}), tiene la propiedad de autopropagarse, induciendo la plegadura anómala de la proteína normal PrP. Estas enfermedades se presentan de manera esporádica, por transmisión genética, o de forma adquirida por ingesta de carne contaminada con priones o por exposición iatrogénica. Su diagnóstico resulta difícil. La utilización de exploraciones complementarias de alta sensibilidad y especificidad, como la resonancia magnética o la RT-QuIC, facilitan su diagnóstico. El diagnóstico definitivo se establece por el estudio histopatológico de muestras de tejidos. Actualmente, no se dispone de ningún tratamiento que modifique el curso de la enfermedad, pero su diagnóstico precoz es fundamental para planificar los cuidados del enfermo, adoptar las medidas de prevención necesarias y el consejo genético.

© 2023 Publicado por Elsevier España, S.L.U.

Human prion diseases: An overview

ABSTRACT

Prion diseases are a group of neurodegenerative diseases. The disease-causing agent is a protein (PrP), that is normally produced in the nervous system, aggregated in an abnormal form. The abnormal protein, known as prion (PrP^{Sc}), is capable of self-propagation promoting the misfolding of the normal protein (PrP). These conditions can be acquired sporadically, genetically, or infectiously either by eating meat contaminated with prions or from iatrogenic exposure. The diagnosis of these diseases is often challenging. The use of highly sensitive and specific diagnostic tools, such as MRI and RT-QuIC, may aid in the diagnosis. Neuropathological examination of brain tissue ensures a definite diagnosis. At present, no treatment significantly improves the course of prion diseases; however, an early diagnosis is of paramount importance for patient care decision planning, infection control purposes, and genetic counseling.

© 2023 Published by Elsevier España, S.L.U.

Keywords:

Creutzfeldt-Jakob disease

Prion diseases

Fatal familial insomnia

Prion

Real-time quaking-induced conversion

(RT-QuIC)

Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome

Introducción

Las enfermedades por priones constituyen un grupo de enfermedades neurodegenerativas estrechamente relacionadas y rápidamente progresivas que afectan a los mamíferos, incluyendo al hombre¹⁻³. En estas enfermedades, una proteína normal del cerebro conocida como proteína *prion* (PrP) se agrega en una con-

formación anómala¹⁻³. Esta forma anormal de la proteína, conocida como «*prion*», actúa como agente infeccioso y puede transmitir la enfermedad a otros hospedadores. El «*prion*» es por tanto una conformación de proteína «infecciosa» que no contiene ácidos nucleicos². La mayoría de las enfermedades por priones en humanos corresponden a la entidad conocida como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), aunque también pueden producirse otras formas clínicas.

Su diagnóstico supone siempre un reto para los clínicos. Sin embargo, su reconocimiento y vigilancia precoces son cruciales para la planificación de los cuidados del enfermo y por sus

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: lialiaga@ugr.es (L. Aliaga-Martínez).

repercusiones en la salud pública. La introducción reciente de técnicas que permiten la detección de priones en muestras biológicas ha sido un logro notable para el conocimiento de estas entidades. A la luz de estos avances nos parece oportuno revisar brevemente la patogenia, clínica y diagnóstico de estas enfermedades, así como sus implicaciones en el ámbito de la salud pública y de su eventual terapéutica.

Epidemiología

Las enfermedades por priones tienen una distribución mundial, con una incidencia anual de 1-2 casos por millón de habitantes^{1,2,4}. Pueden aparecer de forma esporádica (un 85-90% de los casos) o por transmisión genética (un 10-15%)^{1,2}. Además, hay una tercera forma de presentación, la adquirida o «infecciosa» (<1%), ya sea por consumo dietético de carne contaminada con priones, ya sea por transmisión iatrogénica¹⁻³.

Los casos esporádicos afectan a sujetos en un intervalo de edad muy variable, entre los 16 y los 98 años². No obstante, típicamente tienen una incidencia en edades avanzadas de la vida, con un pico en la década de los 70. La incidencia mayor de las formas genéticas es en la década de los 50 años¹⁻³.

Ha habido 2 brotes transmitidos a través de la ingesta: el kuru y la variante de la ECJ. La primera fue una enfermedad epidémica entre los aborígenes de lengua Fore en Papúa Nueva Guinea. La enfermedad probablemente aparecería de forma esporádica y se difundió debido a las prácticas rituales de canibalismo. Esta costumbre se prohibió en la década de 1950, por lo que los últimos casos observados de kuru han sido en 2009 (período de incubación, de al menos, 50 años)^{1,2,5}.

La variante de la ECJ, conocida en los medios de comunicación de la época como «enfermedad de las vacas locas», apareció en Reino Unido en 1994, debido al consumo de carne de ternera contaminada por priones de la encefalopatía espongiforme bovina³, enfermedad neurológica del ganado vacuno que puede transmitirse a los bóvidos o al hombre por consumo de partes del animal infectado con priones. Este brote apareció 10 años después de una epidemia masiva de esta enfermedad en el ganado vacuno^{2,3}. A pesar de que fueron millones de personas las que consumieron esta carne, solo 228 pacientes presentaron la enfermedad hasta 2016¹⁻³. Actualmente, la incidencia de la variante de ECJ ha disminuido ostensiblemente debido al control de la encefalopatía espongiforme en el ganado y a la vigilancia para evitar que la carne contaminada se introduzca en la cadena alimentaria humana¹⁻³. Además, se ha comunicado un caso en 2020 relacionado posiblemente con exposición ocupacional⁶.

Por último, se han producido casos iatrogénicos de ECJ por injertos de duramadre (228 casos) y por inyecciones de hormona del crecimiento (226 casos) anterior al uso de hormona del crecimiento recombinante, introducida hacia 1980². Hay 3 casos documentados de transmisión de la variante de ECJ a receptores de transfusión sanguínea¹⁻³. Son los únicos casos demostrados de transmisión por este mecanismo; curiosamente, la transfusión de hemoderivados de pacientes con ECJ esporádico o enfermedades por priones genéticas no ha transmitido la enfermedad^{1-3,5}. Otras formas iatrogénicas de transmisión son excepcionales. Por ejemplo, 6 casos de ECJ elusivamente transmitidos a partir de instrumentos quirúrgicos y médicos; y 2 casos por trasplante de córnea^{2,5}.

Patogenia

La PrP es una proteína de la superficie celular que se encuentra en el cerebro y algunos otros tejidos, y cuya función es desconocida⁷. La estructura primaria de la PrP consta de 253 residuos de aminoácidos, y contiene una región inestable en el dominio

N-terminal, denominada *octapeptide repeat region* (OPR, «región de repetición de octapéptidos»), que consta de un nonapéptido (R1) seguido de 4 octapéptidos de repetición (R2, R2, R3, R4)^{8,9}. Después de la traducción, se produce en la proteína la eliminación de 22 residuos de aminoácidos de la región N-terminal y 23 del dominio C-terminal, así como la unión de un anclaje de glucosilfosfatidilinositol en este último dominio (residuo 230) para la fijación a la membrana plasmática de la célula⁸⁻¹⁰. La PrP puede también internalizarse y reciclarse entre la membrana celular y el endosoma⁸. El dominio globular de la proteína se extiende desde los residuos de aminoácidos 125 hasta el 228, y contiene 3 hélices α (aminoácidos 144-154, 173-194, y 200-228) y 2 plegaduras β antiparalelas (residuos 128-131 y 161-164)⁸. La PrP puede estar glucosilada en los residuos de asparagina 181 y 197; resultando en 3 isoformas de la proteína: no-, mono-, o diglucosilada^{8,9}.

En las enfermedades por priones se acumulan en el cerebro agregados de una forma anómala de PrP, conocida como PrP^{Sc} (*scrapie prion protein*). La PrP está constituida principalmente por hélices α , mientras que la PrP^{Sc} tiene una proporción alta de plegaduras β . Este cambio conformacional afecta a las propiedades bioquímicas de la PrP; así, la PrP^{Sc} es relativamente resistente a la degradación por proteasas⁸⁻¹⁰. La PrP^{Sc} tiene la propiedad de 'reclutar' a la proteína normal (PrP) para incorporarse al agregado proteico anómalo. No se conoce con exactitud ni la estructura de la PrP^{Sc}, ni los mecanismos para la propagación de los priones. Un modelo conceptual básico propone que la estructura helicoidal normal de las regiones en hélice α de la PrP interaccionan directamente con las regiones de la PrP^{Sc} en plegadura β , perdiendo su estructura normal en hélice α y entonces se une al agregado². El agregado proteico, durante su crecimiento, puede fracturarse en algún punto, apareciendo por tanto partículas adicionales para la agregación. De esta forma, el agregado de PrP^{Sc} puede propagarse como un agente infeccioso. Los agregados de PrP^{Sc} constituyen un material fibrilar proteico, rico en proteínas con plegadura β , que se denomina 'amiloide', que producen toxicidad en el sistema nervioso central (SNC)^{1,2,9,10}.

En las enfermedades por priones, la aparición de la proteína con conformación anómala puede producirse por conversión espontánea debido a una modificación tras la síntesis (traducción) de la proteína normal (PrP); por mutación en el gen que la codifica o por adquisición exógena de la proteína. En las formas infecciosas o adquiridas de transmisión alimentaria, los priones, en primer lugar, se replican en el sistema linfático entérico y en las placas de Peyer^{2,3}. Posteriormente, a través de los nervios simpáticos del tejido linfóide alcanzan el SNC. En el SNC los priones se diseminan por vía sináptica².

Anatomía patológica

En estos pacientes no suelen observarse alteraciones macroscópicas en el SNC, excepto grados variables de atrofia si el proceso tuvo una larga evolución. El cuadro histopatológico característico de las enfermedades por priones consiste en una combinación de vacuolización (*status spongiosus*) de la sustancia gris, gliosis astrocítica y pérdida de las neuronas, sin inflamación^{2,11}. Los cambios espongiformes consisten en la aparición de espacios vacíos vacuolados pequeños, redondos u ovales, en el neuropilo que rodea las neuronas¹¹. Algunas formas de enfermedades por priones tienen características anatomopatológicas propias, tal como la «placa florida» que aparece en la variante de ECJ, y que consiste en una placa amiloide eosinófila rodeada por un halo de vacuolización (espongiosis)³. Los agregados de PrP^{Sc} (amiloide) en el SNC pueden formar placas o depósitos en las sinapsis neuronales¹⁰. La detección de priones se basa en la resistencia de los agregados de PrP^{Sc} a la proteólisis enzimática. El tejido nervioso se trata con proteínaasa K y posteriormente se realiza *Western blot* para la detección

de PrP^{Sc}, que en caso de existir no se habrá desintegrado por la enzima. Hay 2 tipos principales de PrP^{Sc} en el tejido nervioso de los pacientes con enfermedades por priones y que se observan en el *Western blot* como bandas no glucosiladas de 21 KDa (tipo 1) o 19 KDa (tipo 2)^{9,12}. La mayoría de los pacientes con ECJ solo tienen un tipo de PrP^{Sc}, aunque en un tercio de los casos pueden coexistir ambos^{8,9}. Estos tipos de PrP^{Sc} combinados con el polimorfismo del codón 129 constituyen la base para la clasificación molecular de la ECJ esporádica (ver más adelante)^{1,4,8,12–14}.

Genética

Todas las formas genéticas de enfermedad por priones están causadas por mutaciones en la secuencia del gen *PRNP* que codifica la proteína PrP². Este gen se localiza en el cromosoma 20p13 humano; y consta de 2 exones, aunque el marco de lectura abierto completo del gen se encuentra en el exón 2 (fig. 1)^{8,9}. Los codones 51 a 91 contienen normalmente las secuencias que codifican un nonapéptido y 4 octapéptidos de repetición (región OPR)¹⁵. Entre los codones polimórficos del gen *PRNP*, el codón 129, con 2 alelos que codifican para metionina o valina, es el que presenta una mayor relevancia por sus implicaciones clínicas^{2,8,15}. El codón 129 es un factor que modifica las características clínicas de las enfermedades genéticas por priones. Por este motivo, se han clasificado las enfermedades por priones genéticas en haplotipos basado en la mutación del gen *PRNP* y el codón polimórfico 129 del alelo mutado¹⁵.

Se han identificado alrededor de 50 mutaciones asociadas a enfermedades genéticas por priones^{8,9}. Se considera generalmente que la mutación del gen *PRNP* confiere a la proteína una mayor susceptibilidad para su conformación anómala^{8,10}. Las mutaciones conocidas en relación con las enfermedades por priones comprenden más de 35 mutaciones puntuales (*missense*) que conducen a sustituciones de aminoácidos; 5 mutaciones que condicionan la aparición de un codón de detención prematura (*nonsense*) de la síntesis proteica; e inserciones de 24 pares de bases en la región OPR que codificarán entre 2 y 12 octapéptidos^{2,8,9,11,15}. Además, se han descrito en 3 enfermos deleciones de 2 octapéptidos en la región OPR^{14–16}. La inserción o deleción de un solo octapéptido no se considera patogénica^{8,9,15}. Entre todas estas mutaciones, se considera que 5 mutaciones puntuales son responsables de 785% de las enfermedades genéticas por priones: E200K, V210I, V180I, D178N y P102L⁹. Las formas genéticas de las enfermedades por priones se transmiten con un patrón autosómico dominante, en general de alta penetrancia, aunque habitualmente incompleta^{2,8–10,15–17}.

Históricamente, las enfermedades por priones genéticas se han clasificado en 3 fenotipos clinicopatológicos: a) ECJ genética, b) síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker y c) insomnio familiar fatal^{1,2,8}. Las inserciones de pares de bases pueden asociarse con fenotipos clínicos atípicos difíciles de clasificar entre ECJ o síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker; al igual que las mutaciones con codón de detención, pueden presentarse como síndrome de demencia con evolución variable^{8,15}.

Se conocen 23 mutaciones puntuales asociadas a la ECJ genética^{8,9}. La mutación más frecuente en todo el mundo en relación con las enfermedades por priones genéticas es la sustitución de ácido glutámico (E) por lisina (K) en el codón 200 (E200K), que clínica e histológicamente resulta indistinguible de la ECJ esporádica^{1,8,9,11,15,17}. Su transmisión es autosómica dominante, con una penetrancia estimada entre el 54% y el 100%^{5,8,9,15}.

El síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker de carácter familiar se debe a más de 20 mutaciones puntuales descritas e inserciones en el gen *PRNP*. La más frecuente de ellas es la sustitución para la codificación de leucina en lugar de prolina en el codón 102 (P102L)^{2,8,9,16}. La incidencia de esta enfermedad es difícil de

determinar, pero se ha estimado en 1-10 casos por 100.000.000 de población⁸. Desde un punto de vista histopatológico, esta mutación determina la aparición de placas de amiloide cerebrales de PrP^{Sc} multifocales, especialmente en el cerebelo^{2,8,16}.

El insomnio familiar fatal está producido por la mutación D178N (ácido aspártico sustituido por asparagina) asociada al alelo que codifica metionina en el codón 129 del alelo mutado (es decir: en *cis*)^{2,8–10,15}. Histopatológicamente, estos pacientes presentan pérdida neuronal, gliosis y acumulación de PrP^{Sc} en el tálamo y núcleo olivar inferior. Puede haber gliosis aislada en el mesencéfalo e hipotálamo^{8,9}. En contraste, los cambios espongiiformes característicos de las enfermedades por priones se encuentran habitualmente ausentes. Sin embargo, la mutación D178N asociada al alelo que codifica para valina en el codón 129 produce una enfermedad clínica e histológicamente indistinguible de la ECJ esporádica^{8–10,15}. Actualmente, se piensa que el efecto del haplotipo no es tan absoluto, y que la mutación D178N puede presentarse como un espectro clínico que va desde la ECJ al insomnio familiar fatal^{8,9,18,19}.

Por último, existe una relación entre el genotipo del codón 129 y la susceptibilidad para padecer enfermedades por priones. Así, las personas homocigotas (129MM o 129VV) en este alelo tienen una representación mayor entre los enfermos con ECJ esporádica^{2,8–10}, y todas las víctimas de la variante de ECJ (menos 1) tienen 129M en ambos alelos del gen *PRNP*^{1,3,8,10,20}.

Clínica

En las enfermedades por priones de los seres humanos se distinguen 4 entidades y algunas variantes clínicas. Estas son: el kuru, la ECJ, el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, y el insomnio familiar fatal.

La ECJ esporádica es la forma más frecuente de enfermedad por priones en el hombre^{1–3}. Desde un punto de vista clínico, se caracteriza por demencia rápidamente progresiva, ataxia y mioclonías¹. En general, puede considerarse demencia rápidamente progresiva aquel síndrome de demencia instaurado en 1-2 años desde el comienzo de los síntomas o un síndrome de demencia con una duración total de la enfermedad ≤ 2 años⁴. Aproximadamente en el 25% de los casos, los pacientes o sus familiares refieren una fase prodrómica con síntomas psiquiátricos, tales como ansiedad, depresión o alteraciones del sueño². El trastorno cognitivo es el signo neurológico de mayor expresividad clínica, con decrementos claros en la función neurológica en un período de semanas². Las alteraciones neurológicas motoras son prominentes en forma de ataxia, bradicinesia o espasticidad². Un signo característico de la ECJ, aunque no patognomónico, es la presencia de mioclonías². Las alteraciones visuales son frecuentes, en forma de déficit de visión, distorsión en la percepción visual o alucinaciones debido a la afectación de la corteza occipital^{1,13}. En la variante de Heidenhain, los síntomas visuales aislados, sin enfermedad ocular, preceden al resto de la sintomatología neurológica¹³. La muerte del enfermo, tras una fase de mutismo acinético, se produce en 4-6 meses desde la aparición de los síntomas^{1,4}.

Hay casos esporádicos de ECJ que muestran manifestaciones clínicas atípicas². En algunos enfermos, sin presentar mutaciones en el gen *PRNP*, se manifiestan desde el punto de vista clínico de manera indistinguible del insomnio familiar fatal². Otro ejemplo de clínica atípica lo constituye la prionopatía variablemente sensible a proteasas, que se presenta con demencia del lóbulo frontal^{2,8}. Estas variantes pueden estar causadas por lo que se ha denominado, haciendo un símil con las enfermedades infecciosas, «cepas» diferentes de priones. Las «cepas» de priones se refieren a agregados de PrP^{Sc} con un perfil bioquímico y neuropatológico diferente, y que producirían neurotoxicidad diferencial, presumiblemente a través de la interacción con otros factores^{2,10,13,21}. El resultado sería

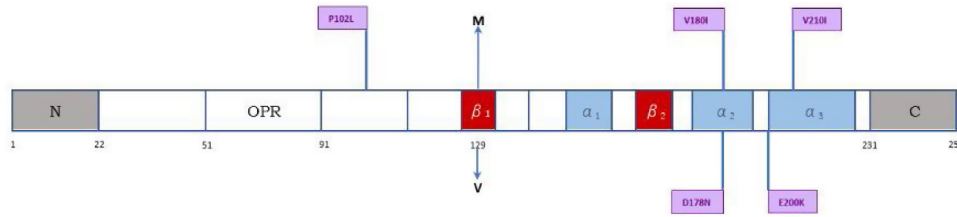


Figura 1. Representación esquemática del exón 2 del gen *PRNP*. En el esquema se muestran las mutaciones puntuales (*missense*) con más de 100 casos publicados en la literatura médica y el codón polimórfico 129. Estas 5 mutaciones son responsables, aproximadamente, del 85% de las enfermedades genéticas por priones. D: ácido aspártico; E: glutamato; I: isoleucina; K: lisina; L: leucina; M: metionina; N: asparagina; P: prolina.

Tabla 1
Características clinicopatológicas de las variantes moleculares de la enfermedad de Creutzfeld-Jakob esporádica

Variante ECJe	Frecuencia (%)	Signos clínicos	Neuropatología
MM1/MV1	65-70	Demencia rápidamente progresiva, mioclonos precoz y prominente, EEG típico, afectación visual frecuente	Distribución clásica de la espongiosis (corteza cerebral, estriado, tálamo y cerebelo), afectación corteza occipital prominente
VV2 MV2	15-20 10	Ataxia de comienzo, demencia tardía, no EEG típico Ataxia, demencia progresiva, no EEG típico, larga duración enfermedad	Afectación espongiiforme cortical y subcortical Similar a VV2, pero con placas de amiloide en el cerebelo
MM2-T	2	Insomnio, agitación psicomotriz, ataxia, demencia progresiva, no EEG típico	Atrofia talámica y de la oliva inferior, espongiosis puede estar ausente
MM2-C	2	Demencia progresiva, no EEG típico	Vacuolas confluentes grandes y tinción de PrP ^{Sc} perivacuolar. Afectación corteza cerebral y estriado, pero no en cerebelo
VV1	1	Comienzo frecuente con síntomas psiquiátricos, demencia progresiva, no EEG típico, evolución larga (frecuentemente > 2 años)	Afectación corteza cerebral y estriado, con cerebelo preservado. No vacuolas confluentes

ECJ: enfermedad de Creutzfeld-Jakob; EEG: electroencefalograma; MM2-C: MM2-cortical; MM2-T: MM2-talámica.

la presentación de fenotipos clínicos también diferentes^{2,10,13,21}. Algunos investigadores han señalado que el tipo de PrP^{Sc} junto con el genotipo en el codón 129 del gen *PRNP* condiciona 6 subtipos clinicopatológicos de ECJ esporádica^{1,4,8,12-14}, que se resumen en la **tabla 1**. Como se indica en dicha tabla, los subtipos MM2 talámico y cortical no se diferencian desde el punto de vista molecular (en ambos el depósito de PrP^{Sc} es tipo 2), pero sí se diferencian en cuanto a la neuropatología y su fenotipo clínico^{1,4,8,12-14}. El subtipo MM2-talámico se llama también insomnio esporádico fatal, y se caracteriza clínicamente por insomnio, agitación psicomotriz, ataxia y demencia progresiva. Desde un punto de vista histopatológico, presenta atrofia talámica y de la oliva inferior (similar al insomnio familiar fatal) y los cambios espongiiformes pueden encontrarse ausentes. El subtipo MM2-cortical cursa clínicamente con demencia progresiva, en tanto que la degeneración espongiiforme puede observarse en la corteza cerebral y en el estriado, pero no en el cerebelo.

La variante de ECJ, adquirida por consumo de carne de reses con encefalopatía espongiiforme bovina, se distingue clínicamente de la ECJ esporádica por la edad de presentación en pacientes mucho más jóvenes (media, 26 años; intervalo, 11-74 años)^{2,3}, las alteraciones psiquiátricas son más prominentes y las alteraciones sensitivas son de aparición precoz en forma de dolor en las extremidades o parestesias^{2,3}. Las alteraciones motoras, trastornos visuales y la demencia se instauran con posterioridad³. La duración media de la enfermedad es de 14 meses aproximadamente³. La ECJ iatrogénica es semejante a la forma esporádica, pero hay una forma atáxica que desde un punto de vista clínico e histopatológico se asemeja al síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker². El kuru comenzaba por dolores en las extremidades, seguido por ataxia cerebelosa y temblor («kuru» significa temblor en lengua Fore). La aparición de demencia franca era más tardía en el curso de la enfermedad².

En el síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, la forma de presentación más frecuente es la de un síndrome cerebeloso lentamente progresivo y los signos cerebelosos son casi universales

con la progresión de la enfermedad⁸. Un grupo de pacientes puede tener un comienzo con síntomas psiquiátricos prominentes⁸. Las alteraciones cognitivas son frecuentes con la evolución de la enfermedad, pero raras como síntomas de presentación^{8,16}. La evolución es habitualmente más lenta que en la ECJ esporádica, y el lapso de tiempo entre el comienzo de los síntomas y la muerte suele ser de 5-6 años². La cuarta entidad de enfermedad por priones es el insomnio familiar fatal. En España, hasta 2008 se habían diagnosticado 35 casos, de los cuales 16 procedían de la comunidad autónoma vasca¹⁸. Clínicamente, la enfermedad se caracteriza por insomnio grave, disautonomía y alucinaciones en los estadios precoces, seguido de ataxia, mioclonías y signos de afectación piramidal, tales como hiperreflexia^{2,8}. Esta sintomatología puede ir precedida de ansiedad y depresión. La demencia es de aparición relativamente tardía². Algunas formas familiares de enfermedades por priones tienen un curso evolutivo muy lento que se asemeja a la enfermedad de Alzheimer familiar o a la enfermedad de Huntington^{2,9,15}.

Diagnóstico

Desde un punto de vista clínico, se debería sospechar enfermedad por priones en cualquier paciente con alteraciones cognitivas de rápida evolución. Sin embargo, su diagnóstico es difícil, pues entran en consideración en su diagnóstico diferencial muchos procesos neurológicos superponibles clínicamente y muchos de ellos tratables (**tabla 2**). Como norma general, debe tenerse en cuenta que cualquier dato de inflamación en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es contraria a un diagnóstico de enfermedad por priones y debe investigarse un diagnóstico alternativo^{2,4}. Sin embargo, un tercio de los pacientes con ECJ pueden mostrar un ligero incremento de las proteínas en el LCR y ocasionalmente bandas oligoclonales⁴.

Ciertos hallazgos en las exploraciones complementarias indican enfermedad por priones. La resonancia magnética (RM) constituye una prueba fundamental ante la sospecha de enfermedad por priones. El estudio de RM debería incluir secuencias en T1 con contraste

Tabla 2
Diagnóstico diferencial de la demencia rápidamente progresiva

<i>Enfermedades neurodegenerativas</i>
Enfermedades por priones
Enfermedad de Alzheimer rápidamente progresiva
Demencia con cuerpos de Lewy rápidamente progresiva
Demencia frontotemporal
Degeneración ganglionar corticobasal
Parálisis supranuclear progresiva
<i>Enfermedades Inflamatorias</i>
Encefalitis autoinmunes
Encefalitis infecciosas
Encefalopatía séptica
<i>Enfermedades vasculares</i>
Accidentes cerebrovasculares
Vasculitis cerebral
Angiopatía amiloide cerebral
<i>Encefalopatías toxicometabólicas</i>
Síndrome de Korsakoff-Wernicke
Encefalopatía hepática
Encefalopatía urémica
Intoxicaciones (litio, bismuto, metotrexate)
<i>Neoplasias cerebrales</i>
Linfoma primario cerebral
Linfoma intravascular

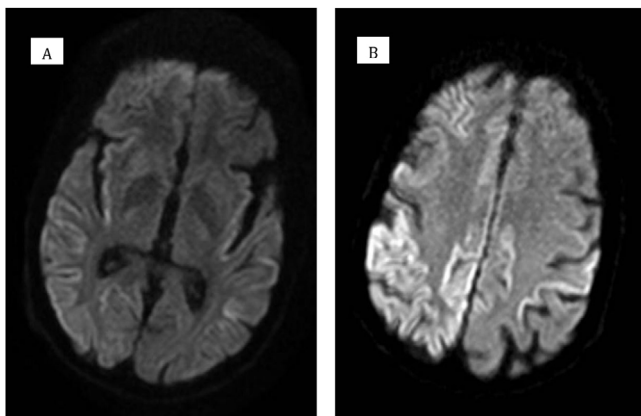


Figura 2. Resonancia magnética de un paciente con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob probable. Aumento de señal en la sustancia gris cortical, más acentuada en el hemisferio derecho, en secuencia FLAIR (A) y en secuencia de difusión (B).

(para descartar otras enfermedades neurológicas alternativas), así como FLAIR y secuencia de difusión con el mapa del coeficiente de difusión aparente^{4,22}. En dos tercios de los pacientes con ECJ, en la RM se observa aumento de señal en los ganglios basales, tálamo, y en ocasiones, en la sustancia gris cortical en las secuencias T2, FLAIR o difusión^{1,2,13,22} (fig. 2). Por otra parte, se ha señalado que la RM típica de la ECJ mostrará restricción de la difusión en 2 áreas corticales al menos (temporal-parietal-occipital); y/o en la región del caudado, caudado-putamen, o caudado-putamen-tálamo²², sin afectación de la sustancia blanca.

El electroencefalograma (EEG) puede mostrar complejos periódicos trifásicos de gran amplitud con una frecuencia aproximada de 1 por segundo (*periodic sharp wave complexes*)^{2-4,11,22}. Estos hallazgos típicos del EEG se observan en fases tardías de la enfermedad y pueden presentarse en otros cuadros de demencia. En conjunto, las alteraciones en el EEG presentan una sensibilidad del 64% y una especificidad del 80-91%^{2,22}. En el LCR pueden encontrarse niveles elevados de las proteínas neuronales 14-3-3 (sensibilidad: 61-95%; especificidad: 40-92%)⁵ y tau, que también ocurre en otros procesos neurológicos con lesión neuronal^{2,4,5,22}. Por otro lado, la sensibilidad de estos biomarcadores disminuye en los estadios iniciales de la enfermedad y con los diferentes subtipos moleculares de ECJ, siendo más baja en el subtipo MV2 y MM2²².

Actualmente, se dispone de procedimientos para la detección de priones *in vitro* en muestras clínicas, tales como la *real-time quaking-induced conversion* (RT-QuIC) o la *protein-misfolding cyclic amplification* (PMCA), que han supuesto un avance notable en el diagnóstico ante-mórtem de las enfermedades por priones^{5,11,22,23}. El fundamento de la RT-QuIC consiste en que si el LCR contiene priones, al incubarlo con PrP recombinante (con tioflavina T) se producirá un cambio conformacional de la PrP *in vitro* que conduce a la formación de amiloide^{5,22,23}. La formación de amiloide se detecta por la emisión de fluorescencia por la tioflavina T. En esta técnica se utilizan ciclos repetidos de incubación de los sustratos y agitación para la fragmentación del conglomerado proteico formado; para que pueda actuar como molde ('simiente') para nuevas plegaduras anómalas de la PrP recombinante^{5,22,23}. De esta manera se amplifican los priones de forma continuada. La RT-QuIC aplicada a muestras de LCR tiene una sensibilidad en pacientes sintomáticos entre 92-97%^{5,10,22} y una especificidad cercana al 100%; por lo que su positividad deja poco margen a un diagnóstico falso positivo^{2,5,10,22,23}. La sensibilidad de la prueba es mayor en los subtipos moleculares MM1/MV1 y VV2 que en otros subtipos de ECJ esporádica^{22,23}. De igual modo, la sensibilidad es mayor en la ECJ genética asociada a las mutaciones E200K y V210I que en otras mutaciones^{22,23}. La RT-QuIC se ha aplicado también a muestras cutáneas y de mucosa olfatoria con alta sensibilidad^{22,23}. Dado el rendimiento de la RT-QuIC, un comité internacional de expertos ha recomendado esta prueba en el LCR u otras muestras clínicas como un procedimiento diagnóstico esencial ante la sospecha de ECJ^{4,11,22,23}.

La variante de la ECJ puede ser difícil de diagnosticar, debido a que los marcadores previamente señalados, como la proteína 14-3-3 o la amplificación de priones en LCR con RT-QuIC, así como las alteraciones en el EEG pueden estar ausentes. Un hallazgo característico en enfermos con la variante de ECJ es el aumento de señal en la RM en el núcleo posterior del tálamo, que será más brillante que el putamen anterior (signo del pulvinar), y que se observa en más del 90% de los casos^{1,3,22}. Una prueba diagnóstica de gran utilidad para el diagnóstico de la variante de ECJ es la PMCA, que muestra una sensibilidad excelente en LCR (100%), plasma (100%) y orina (93%) en estos pacientes, mientras que su rendimiento en otras enfermedades por priones es baja^{3,22,23}. En la PMCA, la fragmentación del conglomerado proteico para que actúe como 'simiente' de la plegadura anómala en los ciclos de la prueba es la sonicación^{11,22,23}.

El diagnóstico definitivo de enfermedad por priones se establece mediante el estudio histopatológico y tinciones inmunohistoquímicas que ponen de manifiesto la presencia de PrP^{Sc} en muestras de tejido cerebral obtenido en la necropsia o mediante biopsia^{2,5,22}. La biopsia tiene una baja sensibilidad (20-60%) y, además, el diagnóstico ante-mórtem no modifica el tratamiento. Por estos motivos, los especialistas solo recomiendan la biopsia cerebral para el diagnóstico de enfermedades neurológicas alternativas^{1,2,5,22}. Aparte del diagnóstico definitivo, existen otras 2 categorías diagnósticas para la ECJ esporádica, la forma más frecuente de enfermedad por priones^{5,22}. Según un Comité Internacional de Expertos²² se considera ECJ esporádica probable cualquier síndrome neuropsiquiátrico progresivo, en ausencia de otros diagnósticos alternativos tras una valoración clínica exhaustiva, con una prueba positiva de RT-QuIC; o un trastorno cognitivo rápidamente progresivo con 2 de los siguientes 4 criterios: a) mioclonías, b) alteraciones visuales o cerebelosas, c) signos piramidales/extrapiramidales y d) mutismo acinético; siempre y cuando presente un EEG típico (complejos de ondas agudas periódicas), o una RM característica, o una prueba positiva de proteína 14-3-3 en el LCR. Se considera una RM característica cuando hay restricción de la difusión en el núcleo caudado o caudado-putamen o caudado-putamen-tálamo, o en al menos 2 regiones corticales (temporal, parietal occipital), sin afectación de la sustancia blanca o restricción de la difusión limitada al tálamo.

Por último, pacientes análogos a los anteriormente señalados, con una duración de la enfermedad menor de 2 años, pero sin EEG, RM o proteína 14-3-3 en LCR se incluyen en la categoría de ECJ esporádica posible²².

Dada la complejidad en el diagnóstico de la enfermedad por priones y la escasez de enfermos, en EE. UU. existe un centro nacional (*National Prion Disorders Pathology Service Center*) que asesora en el estudio histopatológico y facilita la realización de la amplificación de priones y la determinación de proteínas neuronales en el LCR.

Tratamiento

Las enfermedades por priones son incurables en la actualidad y no existe ningún tratamiento que mejore el curso de la enfermedad^{1,2}. La mayoría de los pacientes con ECJ esporádica fallecen en el año del comienzo de los síntomas. Los enfermos con otras variantes de enfermedad por priones pueden tener un curso evolutivo más prolongado. Las medidas terapéuticas deben orientarse a la instauración precoz de cuidados paliativos. Se debería intentar lograr de los pacientes o familiares la autorización para la realización de autopsia clínica. Obviamente, el examen post-mórtem, aún restringido al cerebro, es una operación de riesgo y se precisa extremar las recomendaciones de la OMS²⁴. De igual modo, es aconsejable instalaciones con nivel 3 de bioseguridad para el procesamiento de las muestras histológicas²⁴.

Prevención

Las enfermedades por priones son potencialmente transmisibles. El riesgo de contraer la enfermedad depende de 3 factores: probabilidad de que el enfermo sufra la enfermedad por priones, la infectividad del fluido/tejido y la vía de exposición¹. Recientemente se ha comunicado la detección de priones en un cadáver donado para la práctica anatómica²⁵, lo que suscita la preocupación sobre la exposición accidental a priones por el contacto con tejidos infectados. En general, el material que tiene mayor carga de priones y mayor infectividad es el tejido nervioso (cerebro, médula, ojo). El LCR, la sangre y otros tejidos presentan una infectividad baja. El riesgo de contraer la enfermedad por exposición cutánea es despreciable¹. El contacto social normal o la práctica clínica (incluyendo procedimientos no invasivos) no presentan ningún riesgo¹. Tampoco se requieren medidas de aislamiento o precauciones de contacto para la práctica médica habitual. El material neuroquirúrgico o reutilizable debe destruirse o descontaminarlo según las recomendaciones de la OMS²⁴.

Conclusiones

Las enfermedades por priones constituyen un grupo de enfermedades de patogenia única. La enfermedad aparece de forma esporádica o por transmisión genética. Hay una tercera forma de aparición, la adquirida o infecciosa, por consumo dietético o por contacto con tejidos contaminados con priones. El agente causal de la enfermedad es una proteína con plegadura anómala, que induce a la proteína normal, PrP, a transformarse en la proteína asociada a la enfermedad PrP^{Sc}. La PrP^{Sc} es resistente a la degradación por proteasas y a la descontaminación física o química. Por este motivo, se requieren protocolos especiales para la desinfección completa de PrP^{Sc} de tejidos de alta infectividad. Desde un punto de vista clínico, su diagnóstico es difícil. La familiaridad con la presentación clínica de los diferentes fenotipos junto al uso apropiado de los procedimientos diagnósticos de alta sensibilidad y especificidad, como la RM y la RT-QuIC, permiten un diagnóstico ante-mórtem seguro. No obstante, el diagnóstico definitivo requiere el estudio

histopatológico del tejido cerebral del paciente. La práctica clínica habitual requiere únicamente de medidas de prevención estándar, pero se precisan protocolos especiales cuando se manipula el tejido nervioso. En la actualidad no se dispone de ningún tratamiento que modifique el curso de la enfermedad. Sin embargo, existe una investigación activa para el desarrollo de estrategias terapéuticas eficaces para las enfermedades por priones. Así, por ejemplo, el uso de olinucleótidos antisentido podría prevenir o evitar el acúmulo de priones¹⁷. Por otro lado, en nuestros días se atribuye un papel patogénico fundamental a los mecanismos de neuroinflamación mediados por la activación microglial y la astrogliosis en todas las enfermedades neurodegenerativas, incluyendo las enfermedades por priones²⁶. El estudio de la neuroinflamación abre la posibilidad de modular la activación de las células gliales en las enfermedades por priones, y también, en otras enfermedades neurodegenerativas más comunes como la enfermedad de Alzheimer o el Parkinson.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Wang H, Rhoads DD, Appleby BS. Human prion diseases. *Curr Opin Infect Dis*. 2019;32:272–6.
2. Bosque PJ. Prion diseases. En: Goldmann L, Schafer AI, editores. *Goldman-Cecil Medicine*. 26.ª ed. Filadelfia: Elsevier; 2020. p. 2467–9.
3. Ritchie DL, Peden AH, Barria MA. Variant CJD: Reflections a quarter of a century on. *Pathogens*. 2021;10:1413.
4. Hermann P, Zerr I. Rapidly progressive dementias-aetiologies, diagnosis and management. *Nat Rev Neurol*. 2022;18:363–76.
5. Connor A, Wang H, Appleby BS, Rhoads DD. Clinical laboratory tests used to aid in diagnosis of human prion disease. *J Clin Microbiol*. 2019;57:e00769-19.
6. Brandel J-P, Vlaicu MB, Culeux A, Belondrade M, Bougard D, Grznarova K, et al. Variant Creutzfeldt-Jakob disease diagnosed 7.5 years after occupational exposure. *N Engl J Med*. 2020;383:83–5.
7. Bernardi L, Bruni AC. Mutations in prion protein gene: Pathogenic mechanisms in C-terminal vs. N-terminal domain, a review. *Int J Mol Sci*. 2019;20:3606.
8. Takada LT, Mee-Ohk K, Metcalf S, Illán Gala I, Geschwind MD. Prion disease. *Handb Clin Neurol*. 2018;148:441–64.
9. Kim M-O, Takada LT, Wong K, Forner SA, Geschwind MD. Genetic PrP prion diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018;10:a033134.
10. Scheckel C, Aguzzi A. Prions, prionoids and protein misfolding disorders. *Nat Rev Genet*. 2018;19:405–18.
11. Zerr I. Laboratory diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med*. 2022;386:1345–50.
12. Parchi P, Castellani R, Capellari S, Ghetti B, Young K, Chen SG, et al. Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 1996;39:767–78.
13. Baiardi S, Capellari S, Ladogana A, Strumia S, Santangelo M, Pocchiardi M, et al. Revisiting the Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease: Evidence for prion type variability influencing clinical course and laboratory findings. *J Alzheimers Dis*. 2016;50:465–76.
14. Parchi P, Giese A, Capellari S, Marrón P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol*. 1999;46:224–33.
15. Ladogana A, Kovacs GG. Genetic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol*. 2018;153:219–42.
16. Ghetti B, Piccardo P, Zanusso G. Dominantly inherited prion protein cerebral amyloidosis -A modern view of Gerstmann-Sträussler-Scheinker. *Handb Clin Neurol*. 2018;153:243–69.
17. Stephen CD, Schaefer PW, Appleby BS, Oakley DH. Case 5-2022: A 65-year-old woman with rapidly progressive weakness in the right arm and recurrent falls. *N Engl J Med*. 2022;386:674–87.
18. Rodríguez-Martínez AB, Alfonso-Sánchez MA, Peña JA, Sánchez-Valle R, Zerr I, Capellari S, et al. Molecular evidence of founder effects of fatal familial insomnia through SNP haplotypes around the D178N mutation. *Neurogenetics*. 2008;9:109–18.
19. Zarranz JJ, Digon A, Atarés B, Rodríguez-Martínez AB, Arce A, Carrera N, et al. Phenotypic variability in familial prion diseases due to the D178N mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:1491–6.
20. Mok T, Jaunmuktane Z, Joiner S, Campbell T, Morgan L, Wakerley B, et al. Variant Creutzfeldt-Jakob disease in a patient with heterozygosity at PRNP codon 129. *N Engl J Med*. 2017;376:292–4.
21. Vaquer-Alicea J, Diamond MI. Propagation of protein aggregation in neurodegenerative diseases. *Annu Rev Biochem*. 2019;88:785–810.

22. Hermann P, Appleby B, Brandel J-P, Caughery B, Collins S, Geschwind MD, et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet Neurol.* 2021;20:253–346.
23. Green AJE, Zanusso G. Prion protein amplification techniques. *Handb Clin Neurol.* 2018;153:357–70.
24. WHO infection control guidelines for transmissible spongiform encephalopathies. Report of a WHO consultation, 1999. Disponible en: http://www.who.int/csr/resources/publications/bse/WHO_CDS_CSRAPH_2000_3/en/
25. Nakagaki T, Kaneko M, Satoh K, Murai K, Saiki K, Matsumoto G, et al. Detection of prions in a cadaver for anatomical practice. *N Engl J Med.* 2022;386:2245–6.
26. Li B, Cneh M, Zhu C. Neuroinflammation in prion disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22:2196.