

Enfermedades priónicas en humanos

Drs. Alipio A. Hernández F., Ghislaine Céspedes C., Jesús E. González A.

Sección de Neuropatología. Instituto Anatomopatológico "Dr. José A. O'Daly".
Universidad Central de Venezuela. Caracas, Venezuela.

RESUMEN

Las enfermedades priónicas comprenden entidades neurodegenerativas fatales en humanos y animales. La extensión de la encefalopatía espongiforme bovina en diferentes países de Europa y la aparición de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en humanos por la ingesta de productos bovinos contaminados, hacen de las enfermedades priónicas un verdadero problema de salud pública mundial en la actualidad. En este artículo se tratan los aspectos generales de estas enfermedades y se presenta la casuística venezolana acumulada durante los últimos 30 años.

Las enfermedades priónicas (EP) comprenden entidades neurodegenerativas en humanos y animales (Cuadro 1) que son producidas por el metabolismo aberrante de la proteína priónica (PrP) y se caracterizan por un período de incubación prolongado, transmisibilidad a animales de experimentación y evolución clínica fatal (1-3). La forma esporádica o idiopática de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) comprende el 85-90% de las EP en humanos, con una incidencia mundial de 1-2 nuevos casos por millón de habitantes por año y una distribución geográfica amplia (2-4). Suele presentarse alrededor de los 60 años de edad bajo la forma clásica de un cuadro demencial rápidamente progresivo asociado a mioclonos y electroencefalograma (EEG) periódico (5-7). Histopatológicamente, existe afectación difusa de la sustancia gris superficial y profunda del sistema nervioso central (SNC), con degeneración espongiforme, astrogliosis y pérdida neuronal en ausencia de infiltrado inflamatorio (2,3,6). La sobrevida suele ser de un año y no existe hasta la actualidad un tratamiento médico efectivo contra la enfermedad (2,5,6).

Cuadro 1

Enfermedades priónicas
(Prusiner SB. Brain Pathol 1998;8:499-513)

En humanos

Infeciosas*

- Kuru
- ECJ iatrogénica
- Nueva Variante

Hereditarias

- ECJ Familiar
- Enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker
- Insomnio familiar fatal

Idiopática

- ECJ Esporádica

En animales

- Scrapie de ovejas y cabras
- Encefalopatía espongiforme bovina
- Encefalopatía transmisible del visón
- Enfermedad de desgaste crónico de venados y alces
- Encefalopatía espongiforme felina
- Encefalopatía de ungulados exóticos (*gran kudu, nyala, oryx*)

* El Kurú es una enfermedad prevalente de la tribu Fore de Nueva Guinea y prácticamente ha desaparecido con el cese de sus rituales canibalistas (ingestión de cerebro y ojos humanos). La ECJ iatrogénica se produce por transmisión de priones a través de transplantes de córnea, neurocirugía y electroencefalografía estereotáxica con el uso de instrumentos y objetos contaminados, injertos de duramadre e inoculación de hormona de crecimiento y gonadotropina coriónica humana cadavérica obtenida de humanos con la enfermedad. La nueva variante de la ECJ es ocasionada por el consumo de productos bovinos contaminados con la EEB.

En el pasado, las EP fueron conocidas como enfermedades por virus lento, dada la sospecha de que respondían a un agente viral con un período de

incubación muy prolongado (8-10). Ante la imposibilidad de demostrar tal agente, se adoptó el término de encefalopatía espongiforme transmisible (EET) por el criterio histopatológico diagnóstico de estas enfermedades (degeneración espongiforme) y la transmisibilidad a animales de experimentación mediante el uso de inóculos de tejido cerebral infectado (8,11,12). Desde hace unas dos décadas, ya descubierta y caracterizada molecularmente la PrP como agente causal de las EET, se emplea el término general de EP (8,11,13).

PrP Celular y Prión.

La isoforma normal de la PrP (PrP celular o PrP^C) es expresada como glicoproteína de membrana por las neuronas de todos los mamíferos y algunas aves (2,12,14). En humanos, está constituida por 253 aminoácidos y es codificada por el gen de la (PRNP) localizado en el cromosoma 20 (2,10,15). También ha sido aislada en células de tejidos extraneurales (14,16,17). Su función biológica es desconocida (9,10,12,14), aunque se ha señalado puede tratarse de una molécula de adhesión, señalización celular o receptor de membrana (2,12,14,18). Estudios recientes indican que la PrP^C actúa como una proteína unidora de cobre y de esta manera ejerce un rol protector de la sinapsis al prevenir la toxicidad por cobre y contrarrestar el estrés oxidativo (2,19,20).

El término “prión” denota la partícula proteinácea infecciosa carente de ácido nucléico que produce las EP en humanos y animales (3,12,21). Esta PrP infecciosa, denominada PrP del scrapie en animales (PrP^{Sc}) y de la ECJ en humanos (PrP^{ECJ}), difiere estructuralmente de cualquier microorganismo conocido, incluyendo a virus y viroides (PrP^{ECJ}), difiere estructuralmente de cualquier microorganismo conocido, incluyendo a virus y viroides, siendo resistente al calor (hasta 100°C o 212°F), congelamiento, radiación ionizante y ultravioleta, desinfección química convencional y fijación prolongada en formol (2,14,22). También se ha señalado que la PrP^{ECJ} puede persistir durante años en el ambiente (23).

La PrP^C y la PrP^{ECJ} pueden ser similares desde el punto de vista bioquímico (9,10,12). Son codificadas por el mismo gen, sufren glicosilación en sitios similares y presentan un residuo fosfatidilinositol idéntico para el anclaje a la membrana celular (9,10,12,24). La diferencia fundamental entre ambas proteínas radica en su estructura terciaria (3,9,24).

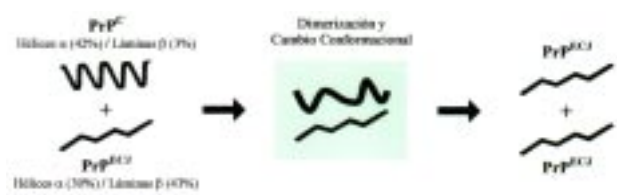


Figura 1. Modelo de replicación priónica: mediante acoplamiento o dimerización, la PrP^{ECJ} induce la conversión postranslacional de la PrP^C en otra molécula de PrP.

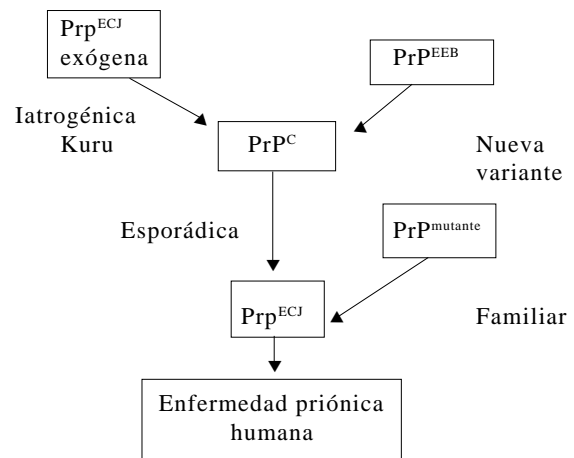


Figura 2. Vías de conversión de la PrP^C en PrP^{ECJ} en las diferentes variantes de la enfermedad priónica humana. (Ironsides JW. J Pathol 1998;186:227-234).

La PrP^C es más hidrofóbica por tener un contenido rico en hélices (42%) y bajo en láminas β (3%), en contraste con la PrP^{ECJ} que tiene un mayor contenido de láminas β (43%) y menor de hélices α (30%) (3,12,25) (Figura 1). Esta disposición espacial diferente de la PrP^{ECJ} le confiere resistencia parcial a la digestión con proteasas, lo que explicaría su depósito anormal en los lisosomas secundarios de las neuronas afectadas (1,3,12).

Replicación priónica y barreras de especies

Toda vez que una molécula de PrP^{ECJ} se pone en contacto con una molécula de PrP^C provoca pérdida de hélices α y ganancia de láminas β en esta última, convirtiéndola en un prión infectante (1,3,12) (Figura

1). A este fenómeno biológico de auto-replicación proteica se le conoce como transformación post-translacional, siendo la PrP^C y la PrP^{ECJ} isoformas conformacionales (2,3,12). Sea cual sea la forma mediante la cual se adquieren los priones infectantes, el mecanismo de auto-replicación de la PrP^{ECJ} es idéntico (8,26). En humanos, la PrP^{ECJ} puede originarse por mutaciones en el PRNP (priones endógenos), por conversión espontánea de la PrP^C en PrP^{ECJ} o por una transformación postranslacional de la PrP^C ocasionada por priones exógenos (8,26) (Figura 2). Una vez formada en la membrana plasmática de la célula, la PrP^{ECJ} sigue la ruta metabólica de la PrP^C: es introducida al citoplasma de las neuronas a través de endocitosis mediada por receptor, continúa replicándose en todo el sistema endocíticolisosomal y no es degradada en los lisosomas secundarios, donde finalmente se acumula por tener una vida media infinita, aunque una parte de la PrP^{ECJ} también puede pasar al aparato de Golgi y vía vesículas transportadoras ser devuelta a la membrana plasmática (12,24,27). Es importante señalar que la localización subcelular precisa donde tiene lugar la acumulación de la PrP^{ECJ} sigue siendo motivo de investigación (12,28). Existe evidencia científica acerca de la existencia de un transporte de PrP^C y PrP^{ECJ} a todo lo largo del axón de las neuronas y, en sistemas de cultivo celular, se ha demostrado que la PrP^{ECJ} se acumula fundamentalmente en los lisosomas secundarios de las células o en estructuras relacionadas (cuerpos multivesiculares y estructuras túbulo-reticulares) (12,27). Dado el patrón granular fino de tipo sináptico que se observa con el marcaje de la PrP^{ECJ} mediante inmunohistoquímica e inmunomicroscopia electrónica (25,28), algunos autores han señalado que la diseminación de los priones en el SNC no ocurre por difusión simple una vez producida la muerte y desintegración celular, sino que los priones se propagan por continuidad entre las células infectadas siguiendo sus sinapsis y afectando de esta manera vías neuroanatómicas bien específicas (14,28).

Los ratones Prnp^{0/0} (que no expresan PrP^C) no desarrollan scrapie ni propagan los priones luego de su inoculación con PrP^{Sc} (11,12,29). La ausencia de la PrP^C no representa la causa de la diseminación neuronal en la EP, aunque es necesaria como sustrato para que ocurra la replicación del prión (2,14). Por otra parte, la transmisión de la EP es más efectiva en la medida en que estructuralmente son más parecidas la PrP^{Sc} infecciosa y la PrP^C del huésped (12,24,30).

En condiciones normales, el prión que produce el scrapie en hamsters sirios no provoca la enfermedad en ratones CD-1 (12,31). Sin embargo, la creación de ratones transgénicos hídricos que expresan la PrP^C del hamster sirio y no la del ratón (ratones ShaPrP/Prnp^{0/0}), desarrollan scrapie luego de la inoculación con PrP^{Sc} de hamster, pero no con la PrP^{Sc} de ratón (3,12). De esto se concluye que los priones que provocan enfermedad en una determinada especie animal no son patógenos para otras especies, debido a diferencias en la secuencia de aminoácidos entre la PrP^C y la PrP^{Sc} (3,24). A esto se refiere la “barrera de especies” (12,24,31) y explica por que los humanos no han adquirido la EP a partir del scrapie de ovejas y cabras en regiones del mundo donde esta EET animal es frecuente (4,9). La única EP animal a la cual el hombre es susceptible es la encefalopatía espongiiforme bovina (EEB), lo que pudiera explicarse por el hecho de que la PrP^C bovina contiene regiones estructuralmente muy parecidas a dominios claves de la PrP^C humana (1,3,32).

En animales de experimentación, el “fenotipo” de la EP está determinado por el período de incubación de la enfermedad y el patrón de lesión cerebral que se produce (12,33,34). Según la teoría del “prión único” o “modelo priónico de un componente”, se esperaría que el fenotipo de la EP fuera el mismo para una determinada especie una vez ocurrida la infección priónica, puesto que la autoreplicación proteica tendría lugar a partir de la PrP^C del huésped (3,9,35). Sin embargo, el fenotipo de la EP (animal o humana) es variable y depende de la influencia de 3 factores: el tipo de prión, la vía de la infección y el genotipo del huésped (12,35,36).

EP y tipos de priones

En ratones transgénicos híbridos que expresan al mismo tiempo PrP^C de hamster sirio y de ratón, la inoculación con priones de hamster sirio (Sc237) conduce a la producción de PrP^{Sc} de hamster sirio, en tanto que los priones de ratón (RML) inducen la formación de PrP^{Sc} de ratón (11,12,21). Este resultado es el esperado, si se toma en cuenta que la homología estructural PrP^C/PrP^{Sc} es necesaria para una replicación efectiva del prión (12,21,31). Lo interesante del experimento es que los dos tipos de priones dan lugar a diferentes patrones de lesión cerebral: la PrP^{Sc} de hamster cursa con formación de placas amiloides y no afecta a la sustancia blanca cerebral, en tanto que la PrP^{Sc} de ratón afecta a la sustancia blanca y no se asocia a placas amiloides

(11,12,37). De todo esto se desprende que existen diferentes “tipos o clases” de priones que determinan diferentes fenotipos de EP (33,36,38,39). Se ha demostrado además que un determinado fenotipo de EP se mantiene estable a través de la inoculación sucesiva de priones en diferentes huéspedes, aún ante la presencia de PrP^C con una secuencia de aminoácidos diferente (1,12,21,34). De esta manera, se puede señalar que la PrP^C juega un rol fundamental en la replicación priónica, pero es en definitiva el prión infectante el que determina el tipo de enfermedad que se desarrollará (3,12,36,40). Esto fue lo que hizo pensar durante mucho tiempo que las EP eran de etiología viral, puesto que el prión actúa como un virus llevando consigo la información necesaria para provocar un fenotipo determinado de EP (3,24,33). Ante la ausencia de un ácido nucléico, se cree que esta información reside en el estado conformacional y grado de glicosilación del prión (39-41).

EP y vía de infección

El período de incubación y las manifestaciones clínicas de la EP también son influenciados por la vía mediante la cual se produce la infección priónica (38,42). Esto ha sido demostrado en pacientes con la ECJ iatrogénica, en quienes es posible determinar el período de incubación de la enfermedad. En aquellos casos en los cuales la infección priónica se produce por vía central o intracraneal (neurocirugía, EEG estereotáxica, transplantes de córnea e injertos de duramadre), la demencia representa la manifestación clínica inicial y predominante de la enfermedad, con un período de incubación variable entre los 1,5 y 7 años (43). En contraste, aquellos pacientes que se infectan por vía periférica (uso intramuscular de hormona de crecimiento o gonadotrofina coriónica humana cadavérica contaminada con priones) inician el cuadro con trastornos cerebelosos y muestran un período de incubación mucho más prolongado (alrededor de 12 años) (43).

La vía de la infección también determina la efectividad con la cual los priones provocan la EP (9). En comparación con la vía central (intracraneal), se requiere de un mayor número de unidades infecciosas para producir una transmisión efectiva en animales de experimentación luego de la inoculación de tejidos infectados por rutas periféricas (intraperitoneal, intramuscular, oral, etc.) (9). Así por ejemplo, se ha establecido que la infección intragástrica es aproximadamente 1/40

000 veces tan efectiva como la infección intracerebral directa para provocar EP (9) y que la simple ingestión de priones (ruta oral) es 10⁹ veces menos eficiente en producir la enfermedad que la vía central de la infección (44).

EP y Genotipo del huésped

Existen 20 mutaciones del PRNP que producen EP familiar siguiendo un patrón de herencia autosómico dominante, de las cuales 13 ocurren por sustitución puntual de un aminoácido por otro y 7 por inserción de pares de bases en la región del octapéptido repetido del PRNP (2,3,15). La EP familiar más frecuente (90% de los casos) es la ECJ familiar que se produce por una sustitución de ácido glutámico por lisina en el codon 200 del PRNP, la cual es designada bajo la nomenclatura E200K, 200^{Lis} o ECJ²⁰⁰ (45). El fenotipo de la EP familiar varía según el tipo de mutación que ocasiona la enfermedad (2,3,15,37). Las mutaciones puntuales D178N (con valina en el codon 129 del alelo mutado), V108I, T183A, E200K, R208K, V210I y M232R dan lugar a la variante familiar de la ECJ (2,8,46). La enfermedad de Gertsman-Schinker (GSS) es producida por las mutaciones A117V, P102L, P105L, Y145*, F198S y Q217R (2,3,21). Las mutaciones por inserción de octapéptidos repetidos en la PrP^C están relacionadas con manifestaciones clínicas atípicas, una duración prolongada de la enfermedad y grados variables de cambio espongiiforme (8,45,47).

Una de las particularidades más fascinantes en el estudio de la EP familiar tiene que ver con los “polimorfismos” en el PRNP, los cuales determinan no sólo el fenotipo de la EP familiar sino también el grado de susceptibilidad que se tiene ante la infección priónica (3,48-50). El ejemplo clásico está representado por la relación existente entre uno de los tipos de ECJ familiar y el insomnio familiar fatal (IFF) (2,3). La mutación puntual D178N representa la lesión molecular en ambas entidades, pero un polimorfismo en el codon 129 del PRNP determina cuál de ellas se desarrollará (2,3,12). Si en el alelo mutado del PRNP el codon 129 es ocupado por metionina (M) se produce IFF (ausencia de demencia y compromiso casi exclusivo del tálamo), en tanto que si es valina (V) la que ocupa tal posición se desarrolla ECJ familiar (demencia progresiva y afectación difusa de la corteza cerebral y núcleos subcorticales) (2,3,12). Este polimorfismo también se ha estudiado en la población normal y en pacientes con otras variantes de la ECJ. El 50% de las personas

normales muestran un estado heterocigoto M/V en el codon 129 del PRNP, seguido por los homocigotos M/M (37%) y V/V (13%) (11,12,51). Si se toma en cuenta que el 80% de los pacientes con la ECJ esporádica (12,25,43) y todos aquellos con la nueva variante de la ECJ (nvECJ) (51-53) son homocigotos M/M en el codon 129 del PRNP, se puede concluir entonces que la condición de heterocigoto proporciona cierta “protección” contra la infección priónica, en tanto que la condición de homocigoto M/M otorga un mayor grado de susceptibilidad para contraer la enfermedad (2,49,54).

PrP y tejidos extraneurales

En humanos, la PrP^C ha sido aislada en tejidos extraneurales como pulmones, hígado, riñones, aparato reproductor, glándulas salivales, sistema linfóide, corazón, músculo esquelético, páncreas y diferentes componentes de la sangre (1,55,56). Si se toma en cuenta que la PrP^C representa el substrato sobre el cual se multiplican los priones, se supone entonces que todos los tejidos extraneurales de un paciente con EP pueden ser potencialmente infecciosos. De hecho, la EP humana se ha transmitido a primates con el uso de inóculos de tejido pulmonar, hepático, renal, esplénico, de ganglios linfáticos, sangre y orina (42,57,58). Además, en pacientes con la nvECJ los priones infecciosos se han aislado desde las amígdalas palatinas y todo el tejido linfático (2,16).

Dentro de la patogenia de la EP, el rol que juegan las células dendríticas foliculares del sistema linfático en casos de infección por vía periférica ha sido bien establecido (17,55,59,60). En ratones inoculados con la PrP^{Sc} por vía intraperitoneal, intravenosa y subcutánea se ha demostrado un paso previo de replicación priónica en el tejido linfático (especialmente en el bazo, placas de Peyer y amígdalas palatinas) antes de producirse la afectación del SNC (16,17,59). Este paso previo de replicación parece facilitar la entrada de los priones al SNC (14,59,60). De hecho, se ha encontrado que los ratones esplenectomizados y posteriormente inoculados con priones (vía periférica) muestran un período de incubación a la enfermedad mucho más prolongado que aquellos ratones no esplenectomizados (55). Lo que todavía sigue siendo un enigma es el mecanismo mediante el cual los priones infecciosos que se multiplican en el bazo invaden posteriormente al SNC, aunque se piensa lo hacen vía fibras nerviosas autonómicas y médula espinal

(14,16,61).

EEB y nueva variante de la ECJ

La nvECJ es ocasionada por el consumo de tejidos infectados con la PrP de la EEB y está relacionada con la epidemia de las “vacas locas” ocurrida en Gran Bretaña entre 1989-92 (32,38,62,63). A diferencia de la ECJ clásica, afecta a pacientes jóvenes (alrededor de los 30 años) y su evolución clínica es de mayor duración (5,51,53,64). Se manifiesta inicialmente por síntomas psiquiátricos (cambios de conducta, ansiedad o depresión) y trastornos sensoriales periféricos (51,53,64,65). La demencia, ataxia progresiva y movimientos anormales (mioclonos o corea) se desarrollan tardíamente y no se observa el EEG periódico característico (53,64-66). Aparte de los hallazgos habituales, el examen neuropatológico muestra abundantes placas tipo Kuru y “floridas” en la corteza cerebral y cerebelosa (2,34,53). No existen mutaciones en el PRNP y todos han sido homocigotos M/M en el codon 129 (53,64,67,68). Hasta el 2000, 91 casos de la nvECJ habían sido confirmados (87 en el Reino Unido, 3 en Francia y 1 en Irlanda) (51,69) y, aunque han pasado más de 10 años desde la epidemia de las “vacas locas”, no se conoce a ciencia cierta el verdadero impacto poblacional que tendrá en el futuro el consumo del ganado infectado durante los años de la misma (1,51,70,71), con el agravante de los nuevos brotes de EEB que han aparecido recientemente en diferentes países de Europa (13,72,73).

Adelantos en el tratamiento de la EP

En la actualidad, múltiples modalidades de tratamiento anti-EP están siendo objeto de evaluación experimental (26,74). Como descubrimiento prometedor, los péptidos bloqueadores de láminas β han demostrado en cultivos celulares y en animales de experimentación su capacidad para inhibir la replicación de la PrP^{Sc} y revertir los cambios estructurales ocurridos durante la transformación postranslacional de la PrP^{Sc} (75-77). Otros compuestos con un efecto similar comprenden colorantes aniónicos (rojo Congo) (78), polianiones sulfatados (26,79), antibióticos polienos (anfotericina B y derivados) (80-82), antraciclinas (83), tetrapirroles cíclicos (84,85), poliaminas ramificadas (86), quinacrina e inhibidores de la cisteína proteasa (87). Sin embargo, la eficacia de la mayoría de estos compuestos ha sido mayor sólo cuando son adminis-

ENFERMEDADES PRIÓNICAS

trados en el momento en que ocurre la infección priónica (lo cual es difícil de determinar en humanos) y los resultados obtenidos han variado según el tipo de prión y otros factores inherentes al compuesto (dosis, ruta y tiempo de administración, etc.) (84,86,87). La citotoxicidad, metabolismo fisiológico de la droga, generación de respuesta inmune y permeabilidad de la barrera hematoencefálica, son sólo algunos de los obstáculos que *in vivo* deben salvar las investigaciones futuras antes del inicio de la experimentación de estas modalidades terapéuticas en seres humanos (76,85).

ECJ en Venezuela

Un total de 16 casos de la ECJ esporádica se han confirmado en Venezuela durante el período 1972-2000 (Cuadro 2 y Figura 3). Con la excepción de un paciente cuyo diagnóstico estuvo basado en datos clínicos y electroencefalográficos, la ECJ esporádica fue confirmada por examen neuropatológico en el resto de los pacientes (biopsia cerebral en 3 casos y autopsia en 12) e inmunohistoquímica en 5 casos. La mayoría de los pacientes (12 casos) fueron estudiados en el Instituto Anatomopatológico de la Universidad Central de Venezuela y los restantes en la Universidad del Zulia. Los primeros 14 pacientes del Cuadro 2 han sido objeto de publicaciones previas (88-91).

Cuadro 2

ECJ Esporádica: casuística venezolana

Caso	Sexo Edad	Año de muerte
1	F/50	1972
2	M/42	1979
3	M/60	1982
4	F/61	1986
5	M/75	1986
6	F/64	1989
7	F/42	1990
8	F/64	1991
9	M/32	1991
10	F/48	1994
11	M/60	1994
12	F/72	1995
13	M/69	1998
14	F/63	1999
15	F/48	2000
16	F/71	2000



Figura 3. Distribución Geográfica de los Casos de ECJ en Venezuela (período 1972-2000)*

*El número de casos por estado se indica dentro de los círculos. La F indica el grupo familiar con la ECJ^{T183A} del Estado Falcón. Dos de los pacientes con ECJ esporádica no aparecen en el mapa: uno procedía de Chile y falleció poco después de su llegada al país; en el otro paciente no se informó su lugar de residencia.

El promedio de edad de los pacientes con ECJ esporádica fue de 57,6 años (rango de 35-72 años) y el intervalo de tiempo hasta la muerte de 5,6 meses (rango de 1-24 meses). Todos desarrollaron un síndrome demencial rápidamente progresivo asociado a trastornos piramidales/extrapiramidales, mioclonos y cambios en el EEG. El examen neuropatológico reveló degeneración espongiiforme, astrocitosis y pérdida neuronal en la sustancia gris de la corteza cerebral, núcleos basales y cerebelo. La distribución geográfica según el lugar de residencia de los pacientes está representada en la Figura 3. La mayoría de los casos eran residentes de la Región Capital (7 casos) y 3 pacientes procedían del Estado Zulia. Los estados Trujillo, Aragua, Miranda y Sucre están representados por un caso cada uno. Uno de los pacientes era procedente de Chile y en otro no se conoció su lugar de residencia. Como puede notarse en la Figura 3, existe una vasta extensión del territorio nacional donde no se han registrado casos de la ECJ y sobre este respecto se sospecha un subregistro por desconocimiento de la enfermedad y/o falta de confirmación neuropatológica de casos sospechosos. En el Cuadro 2 se observa que los casos de ECJ esporádica se han ido presentando paulatinamente durante los últimos 30 años y, si se considera que la población general del

país ha variado entre los 15 y 22 millones de habitantes durante este período de tiempo, se puede concluir entonces que la frecuencia de la ECJ esporádica en Venezuela es baja al compararla con las cifras informadas en otros países (1-2 casos nuevos por millón de habitantes por año).

Aparte de los casos esporádicos antes descritos, en el Estado Falcón se detectaron 2 hermanos con la ECJ familiar, en quienes fue posible confirmar la mutación puntual T183A en el PRNP (92). Como antecedentes de importancia en estos pacientes, la madre y un hermano habían fallecido previamente por la enfermedad y otro hermano (todavía vivo) está siendo objeto de seguimiento clínico.

Con base en las manifestaciones clínicas y hallazgos neuropatológicos de los pacientes estudiados hasta la fecha, se concluye que no existen en Venezuela casos relacionados con la EEB. Además, según información recabada en la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Central de Venezuela, en el Instituto de Investigaciones Agrícolas del Ministerio de Ciencias y Tecnología y en el Servicio Autónomo de Sanidad Agropecuaria del Ministerio de la Producción y el Comercio, no se ha registrado hasta este momento ningún caso de EP animal en nuestro país.

REFERENCIAS

- Prusiner SB. Prion diseases and the BSE crisis. *Science* 1997;278:245-250.
- Ironside JW. Prion diseases in man. *J Pathol* 1998;186:227-234.
- Prusiner SB. The prion diseases. *Brain Pathol* 1998;8:499-513.
- Brown P, Cathala F, Raubertas RF, Gajdusek DC, Castaigne P. The epidemiology of Creutzfeldt - Jakob disease: Conclusion of a 15 - year investigation in France and review of the world literature. *Neurology* 1987;37:895-904.
- World Health Organization. Public health issues and clinical and neurological characteristics of the new variant of Creutzfeldt-Jakob disease and other human and animal transmissible spongiform encephalopathies: memorandum from two WHO meetings. *Bull World Health Organ* 1996;74:453-463.
- Kretzchmar HA, Ironside JW, DeArmond SJ, Tateishi J. Diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1996;53:913-920.
- Will R, Zeidler M. Diagnosing Creutzfeldt-Jakob disease [letter]. *BMJ* 1996; 313: 833-834.
- Lantos PL. From slow virus to prion: A review of transmissible spongiform encephalopathies. *Histopathology* 1992;20:1-11.
- Haywood AM. Transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1997;337:1821-1828.
- Brown P, Bradley R. 1755 and all that: A historical primer of transmissible spongiform encephalopathy. *BMJ* 1998;317:1688-1692.
- Prusiner SB, Hsiao KK. Human prion diseases. *Ann Neurol* 1994;35:385-395.
- DeArmond SJ, Prusiner SB. Etiology and pathogenesis of prion diseases. *Am J Pathol* 1995;146:785-811.
- Collec JG, Bradley R. BSE: A decade on-part 1. *Lancet* 1997;349:636-641.
- Aguzzi A, Klein MA, Montrasio F, Pekarik V, Brandner S, Furukawa H, et al. Prions: Pathogenesis and reserve genetics. *Ann NY Acad Sci* 2000;920:140-157.
- Goldmann W. PrP gene and its association with spongiform encephalopathies. *Br Med Bull* 1993;49:839-859.
- Brandner S, Klein MA, Frigg R, Pekarik V, Parizek P, Raeber A, et al. Neuroinvasion of prions: Insights from mouse models. *Exp Physiol* 2000;85:705-712.
- McBride PA, Eikelenboom P, Kraal G, Fraser H, Bruce ME. PrP protein is associated with follicular dendritic cells of spleens and lymph nodes in uninfected and scrapie-infected mice. *J Pathol* 1992;168:413-418.
- Reilly CE. Nonpathogenic prion protein (PrPc) acts as a cell-surface signal transducer. *J Neurol* 2000;247:819-820.
- Brown DR. Prion and prejudice: Normal protein and the synapse. *Trends Neurosci* 2001;24:85-90.
- Wong BS, Pan T, Liu T, Li R, Petersen RB, Jones IM, et al. Prion disease: A loss of antioxidant function? *Biochem Biophys Res Commun* 2000;275:249-252.
- Prusiner SB. Molecular biology of prion disease. *Science* 1991;252:1515-1522.
- Van der Valk P. Prion diseases: What will be next? *J Clin Pathol* 1998;51:265-269.
- Bell JE, Ironside JW. Neuropathology of spongiform encephalopathies in humans. *Br Med Bull* 1993;49:738-777.
- Prusiner SB. Transgenetics and cell biology of prion diseases: Investigations of PrPSc synthesis and diversity. *Br Med Bull* 1993;49:873-912.
- Tateishi J. Prion diseases. *Microbiol Immunol* 1995;39:923-928.

ENFERMEDADES PRIÓNICAS

26. Head MW, Ironside JW. Inhibition of prion-protein conversion: A therapeutic tool? *Trends Microbiol* 2000;8:6-8.
27. Lazlo L, Lowe J, Self T, Kenward N, Landon M, Mcbride T, et al. Lysosomes as key organelles in the pathogenesis of prion encephalopathies. *J Pathol* 1992;166:333-341.
28. Kitamoto T, Shin R-W, Doh-ura K, Tomokane N, Miyazono M, Muramoto T, et al. Abnormal isoform of prion proteins accumulates in the synaptic structures of the central nervous in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Pathol* 1992;140: 1285-1294.
29. Weissmann C, Büeler H, Fischer M, Sailer A, Aguzzi A, Aguet M. PrP-deficient mice are resistant to scrapie. *Ann NY Acad Sci* 1994;724:235-240.
30. Collinge J, Palmer MS, Sidle KCL, Hill AF, Gowland I, Meads J, et al. Unaltered susceptibility to BSE in transgenic mice expressing human prion. *Nature* 1995;378:779-783.
31. DeArmond SJ, Prusiner SB. Prion protein transgenes and the neuropathology in prion diseases. *Brain Pathol* 1995;5:77-89.
32. Collee JG, Bradley R. BSE: A decade on-part 2. *Lancet* 1997;349:715-721.
33. Aguzzi A, Weissmann C. A suspicious signature. *Nature* 1996;383:666-667.
34. Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttie A, et al. Transmissions to mice indicate that "new variant" CJD is caused by BSE agent. *Nature* 1997;389:498-501.
35. Weissmann C, Büeler H, Sailer A, Fischer M, Aguet M, Aguzzi A. Role of PrP in prion diseases. *Br Med Bull*, 1993;49:995-1011.
36. Bruce ME. Scrapie strain variation and mutation. *Br Med Bull* 1993;49:822-838.
37. DeArmond SJ. Overview of the transmissible spongiform encephalopathies: Prion protein disorders. *Br Med Bull* 1993;49:725-737.
38. Collinge J, Sidle KC, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of "new variant" CJD. *Nature* 1996;383:685-690.
39. Aucouturier P, Kascsak RJ, Frangione B, Wisniewski T. Biochemical and conformational variability of human prion strains in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci Lett* 1999;274:33-36.
40. Caughey B, Raymond GJ, Bessen RA. Strain-dependent differences in β -sheet conformations of abnormal prion protein. *J Biol Chem* 1996;48:32230-32235.
41. Parchi P, Capellari S, Ghetti SG, Petersen RB, Gambetti P, Kropp N, et al. Typing prion isoforms [letter]. *Nature* 1997;386:232-233.
42. Brown P, Gibbs CJ, Rodgers-Jonson P, Asher DM, Sulima MP, Bacote A, et al. Human spongiform encephalopathy: The National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 1994;35:513-529.
43. Will RG. Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease. *Br Med Bull* 1993;49:960-970.
44. Diringer H, Beekes M, Oberdieck U. The nature of the scrapie agent: The virus theory. *Ann NY Acad Sci* 1994;724:246-258.
45. Richardson EP, Masters CL. The nosology of Creutzfeldt-Jakob disease and conditions related to the accumulation of PrP^{CJD} in the nervous system. *Brain Pathol* 1995;5:33-41.
46. Hsiao KK. The genetics and transgenetics of human prion disease. *Ann NY Acad Sci* 1994;724:241-245.
47. Skworc KH, Windl O, Schulz-Schaeffer WJ, Giese A, Bergk J, Nägele A, et al. Familial Creutzfeldt-Jakob disease with a novel 120-bp insertion in the prion protein gene. *Ann Neurol* 1999;46:693-700.
48. Tateishi J, Kitamoto T. Inherited prion diseases and transmission to rodents. *Brain Pathol* 1995;5:53-59.
49. Palmer MS, Dryden AJ, Hughes JT, Collinge J. Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature* 1991;352:340-342.
50. Zimmermann K, Turecek PI, Schwarz HP. Genotyping of the prion protein gene at codon 129. *Acta Neuropathol* 1999;97:355-358.
51. Brown P, Will RG, Bradley R, Asher DM, Detwiler L. Bovine spongiform encephalopathy and variant Creutzfeldt-Jakob disease: Background, evolution, and current concerns. *Emerg Infect Dis* URL: <http://www.cdc.gov/ncidoc/eid/vol7no1/brown.htm>.
52. Cervenáková L, Goldfarb LG, Garruto R, Lee H-S, Gajdusek DC, Brown P. Phenotype-genotype studies in kuru: Implications for new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:13239-13241.
53. Will RG, Zeidler M, Stewart GE, Macleod MA, Ironside JW, Cousens SN, et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2000;47:575-582.
54. Collinge J, Palmer MS, Dryden AJ. Genetic predisposition to iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1991;337:1441-1442.
55. Mabbott NA, Farquhar CF, Brown KL, Bruce ME. Involvement of the immune system in TSE pathogenesis.

- Immunology Today 1998;19:201-203.
56. Brown P, Cervenáková L, Diringer H. Blood infectivity and the prospects for a diagnostic screenig test in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Lab Clin Med* 2001;137:5-13.
 57. Manuelidis EE, Kim JH, Mericangas JR, Manuelidis L. Transmission to animals of Creutzfeldt-Jakob disease from human blood [letter]. *Lancet* 1985;II:896-897.
 58. Tateishi J. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease from human blood and urine into mice [letter]. *Lancet* 1985;II:1074.
 59. Montrasio F, Frigg R, Glatzel M, Klein MA, Mackay F, Aguzzi A, et al. Impaired prion replication in spleens of mice lacking functional dendritic cells. *Science* 2000;288:1257-1259.
 60. Sy M-S, Gambetti P. Prion replication-once again blaming the dendritic. *Nat Med* 1999;5:1235-1237.
 61. Blättler T, Brandner S, Raeber AJ, Klein MA, Voigtländer T, Weissmann C, et al. PrP-expressing tissue required for tranfer of scrapie infectivity from splen to brain. *Nature* 1997;389:69-72.
 62. Brown P. The risk of bovine spongiform encephalopathy ("mad cow disease") to human health. *JAMA* 1997;278:1008-1011.
 63. Hill AF, Desbruslais M, Jonier S, Sidle KCL, Gowland I, Collinge J, et al. The same prion strain causes vCJD and BSE. *Nature* 1997;389:448-450.
 64. Zeidler M, Stewart GE, Barraclough CR, Bateman DE, Bates D, Burn DJ, et al. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: Neurological features and diagnostic test. *Lancet* 1997;350:903-907.
 65. Zeidler M, Johnstone EC, Bamber RWK, Dickens CM, Fisher CJ, Francis AF, et al. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: Psychiatric features. *Lancet* 1997;350:908-910.
 66. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estiberio K, Alperovith A. New variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996;347:921-925.
 67. Ironside JW, Head MW, Bell JE, McCardle L, Will RG. Laboratory diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Histopathology* 2000;37:1-9.
 68. Almond J, Pattison J. Human BSE. *Nature* 1997;389:437-438.
 69. Aldhous P, Abbott A. Battling the killer proteins. *Nature* 2000;408:902-903.
 70. Brown P, Preece M, Brandel J-P, Sato T, McShane L, Zerr I, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 2000;55:1075-1081.
 71. Sardas RHK, Wilesmith JW. Bovine spongiform encephalopathy: Epidemiology, low dose exposure and risks. *Ann NY Acad Sci* 1994;724:210-220.
 72. Schiermeier Q. Testing times for BSE. *Nature* 2001;409:658-659.
 73. Organización Mundial de Sanidad Animal. Situación Sanitaria de la EEB. Office International des Epizzoties 2001. http://www.oie.int/esp/info/es_esbmonde.htm.
 74. Thompson C. In search of a cure for CJD. *Nature* 2001; 409:660-661.
 75. Reilly CE. β -sheet breaker peptides reverse conformation of pathogenic prion proteins [letter]. *J Neurol* 2000;247:319-320.
 76. Soto C, Kascak RJ, Saborío CP, Aucouturier P, Wisniewski T, Prelli F, et al. Reversion of prion protein conformational changes by synthetic β -shet breaker peptides. *Lancet* 2000;355:192-197.
 77. Chabry J, Caughey B, Chesebro B. Specific inhibition of in vitro formation of protease-resistant prion protein by synthetic peptides. *J Biol Chem* 1998;273:13203-13207.
 78. Caughey B, Race RE. Potent inhibition of scrapie-associated PrP accumulation by Congo red. *J Neurochem* 1992;59:768-771.
 79. Farquhar C, Dickinson A, Bruce M. Prophylactic of pentosan polysulphate in transmissible spongiform encephalopathies [letter]. *Lancet* 1999;353:117.
 80. Magné A, Nishida N, Milhavet O, McMahon HEM, Casanova D, Lehmann S. Amphotericin B inhibits the generation of the scrapie isoform of the prion protein in infected cultures. *J Virol* 2000;74:3135-3140.
 81. Pocchiari M, Casaccia P, Ladogana A. Amphotericin B: A novel class of antiscrapie drugs. *J Infect Dis* 1989;160:795-802.
 82. Adjou KT, Demaimay R, Lasmezas C, Deslys J-P, Seman M, Dormont D. MS-8209, a new amphotericin B derivative, provides enhanced efficacy in delaying hamsters scrapie. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2810-2812.
 83. Tagliavini F, McArthur RA, Canciani B, Giaccone G, Porro M, Bugiani M, et al. Effectiveness of anthracycline against experimental prion disease in Syrian hamsters. *Science* 1997;276:1119-1122.
 84. Priola SA, Caughey B, Caughey WS. Novel therapeutic uses for porphyrins and phthalocyanines in the transmissible spongiform encephalopathies [commentary]. *Curr Opin Microbiol* 1999;2:563-566.
 85. Caughey WS, Raymond LD, Horiuchi M, Caughey B. Inhibition of protease-resistant prion protein formation by porphyrins and phthalocyanines. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:12117-12122.

ENFERMEDADES PRIÓNICAS

86. Supattapone S, Nguyen H-O, Cohen FE, Prusiner SB, Scott MR. Elimination of prions by branched polyamines and implications for therapeutics. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:14529-14534.
87. Doh-ura K, Iwaki T, Caughey B. Lysosomotropic agents and cysteine protease inhibitors inhibit scrapie-associated prion protein accumulation. *J Virol* 2000;74:4894-4897.
88. Faoro A, Filomena MV, de Pernía E, Borges J. Importancia del EEG en el diagnóstico de la enfermedad de Jakob-Creutzfeldt. A propósito de dos casos. *Rev Ven Neurol Neurocir* 1978;1:17-20.
89. Caraballo AJ. Creutzfeldt-Jakob disease in Venezuela: A case report. *Arq Neuro-Psiquiat (São Paulo)* 1991;49:218-221.
90. Méndez O, Luzardo G, Molina O, Cardozo J. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Reporte de 2 casos. *Invest Clín* 1995;36:23-30.
91. Hernández A, Céspedes G, González A, Álvarez A, Lara C, Soto A, et al. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en Venezuela: informe de 10 casos y revisión de la literatura. *Rev Inst Nac Hig "Rafael Rangel"* 1999;30:14-20.
92. Caruzo G, Díaz F, Bohórquez M, Rodríguez L, Gambetti P, Molina O, et al. Encefalopatía priónica familiar. XLIII Jornadas Venezolanas de Anatomía Patológica; nov 18-20; San Cristóbal, Venezuela. 1999.p.17.

Lista de Sociedades Afiliadas a la Red de Sociedades Científicas Médicas de Venezuela

Sociedad Venezolana de Anatomía Patológica

Dirección:

Calle López Avelledo, Edif. Centro Profesional Plaza, Piso 8, Ofic. 6-A Maracay – Edo. Aragua.

Sociedad Venezolana de Anestesiología

Dirección:

Avda. José Ma. Vargas, Torre Colegio de Médicos, PB, Ofic. 1-A. Urb. Santa Fe Norte.

Sociedad Venezolana de Alergia e Inmunología

Dirección:

S/D.

Sociedad Venezolana de Cardiología

Dirección:

Avda. José Ma. Vargas, Torre Colegio de Médicos, Piso 2, Ofic. B-1, Urb. Santa Fe Norte.

Sociedad Venezolana de Cirugía de la Mano

Dirección:

Avda. José Ma. Vargas, Torre Colegio de Médicos, Piso 2, Ofic. B-1. Urb. Santa Fe Norte.

Sociedad Venezolana de Cirugía Plástica, Reconstructiva, Estética y MF

Dirección:

Avda. José Ma. Vargas, Torre Colegio de Médicos, Piso 2, Ofic. B-1 Urb. Santa Fe Norte.

Sociedad Venezolana de Cirugía Ortopédica y Traumatología

Dirección:

Avda. José Ma. Vargas, Torre Colegio de Médicos , Piso 2, Ofic. B-1, Urb. Santa Fe Norte.

Sociedad Venezolana de Dermatología

Dirección:

Avda. José Ma. Vargas. Torre Colegio de Médicos, Piso 2, Ofic B-1, Urb. Santa Fe Norte.

Sociedad Venezolana de Endocrinología

Dirección:

Avda. El Golf. Qta. Setenta y seis, Urb. El Bosque.

Sociedad Venezolana de Geriátría y Gerontología

Dirección:

Calle Caurimare cruce con Caroní, Edif. El Carmen Apto. A-5, Colinas de Bello Monte.

Sociedad Venezolana de Infectología

Dirección:

Avda. José Ma. Vargas, Torre Colegio de Médicos, piso 2 Ofic. 2-E Urb. Santa Fe Norte.

Sociedad Venezolana de Medicina Crítica

Dirección:

Avda. El Golf. Qta. Setenta y seis, Urb. El Bosque.

Sociedad Venezolana de Medicina del Deporte

Dirección:

Avda. Principal Santa Fe Sur, Resd. Araucaria N° 7428*AH

Continúa en pág. 30...