

---

# Enfermedades prion

## Prion Diseases

José Antonio Santillán Muñoz \*  
Manuel Joaquín Sotomayor Álvarez \*\*

---

### RESUMEN

Las enfermedades prion son un grupo de desordenes degenerativos del sistema nervioso central que comparten características patológicas crónicas y progresivas. Los agentes causales son un grupo de proteínas infectantes sin presencia de ácidos nucleicos. El objetivo de realizar esta revisión es dar a conocer: qué son las enfermedades priónicas, además de aportar datos sobre su fisiopatología, clasificación, modos de transmisión a si como cuadro clínico, diagnóstico y posible tratamiento para lograr una mayor comprensión de estas patologías. Normalmente en nuestro organismo existen proteínas llamadas proteínas priónicas (PrP) las mismas que poseen un nivel de estructuración de tipo hélice alfa que es susceptible a la lisis por proteasas; la patogénesis de estas proteínas se producen cuando aparece una mutación o un cambio conformacional inducido por PrP patógena de otro individuo lo cual altera su estructura tridimensional haciendo imposible su lisis enzimática y su consecuente acumulación en los tejidos afectados, originando así las enfermedades priónicas.

**Palabras clave:** Prion. Desorden degenerativo. Proteasas. Mutación. Lisis enzimática. Proteínas priónicas.

### SUMMARY

The prion diseases are a group of degenerative disorders of the central nervous system that have chronic and progressive pathological characteristics in common. These diseases are caused by infectious agents called prion. A prion is a small proteinaceous infectious particle which resists inactivation by procedures that modify nucleic acids. The objective of this article is to understand the different aspects of these diseases and to contribute data about its physiopathology, classification, clinical signs and symptoms, diagnosis and treatment to.

There exists a cellular protein known as cellular prion protein PrP that have alpha helix structure susceptible to lysis by protease. The pathogenesis of these proteins are produced when the mutation causes a change in the folding pattern of these protein which makes it resistant to the action of proteases and causes it to precipitate as insoluble amyloid. It accumulates in the affected tissue and causes the disease.

**Key words:** Prion, degenerative disorder, proteases, mutation, enzymatic lysis.

---

### Introducción

Las encefalopatías espongiformes transmisibles (EET o enfermedades por priones) comprenden un grupo de síndromes neurodegenerativos poco frecuentes de progresión rápida que se caracterizan por degeneración neural, alteraciones espongiformes, gliosis y acumulación de una proteína anormal resistente a las proteasas (PrPsc) que se encuentra difusamente distribuida en todo el cerebro, aunque no se ha demostrado que en otras estructuras del cuerpo humano estén

involucrados anatomopatológicamente o clínicamente, se ha informado la acumulación de PrPsc en ciertas EET de animales<sup>6,20,15</sup>.

Un momento clave en la historia de estas enfermedades fue la demostración en los años setenta de su carácter transmisible conseguido por Carleon Gagdusek y sus colaboradores<sup>1,8,10</sup>. Actualmente organizaciones tales como la Organización Mundial de la Salud (OMS) y Food and Drug Administration (FDA), han establecido medidas de prevención sobre las

---

\* Doctor en Medicina y Cirugía, Universidad Católica Santiago de Guayaquil, Ecuador.

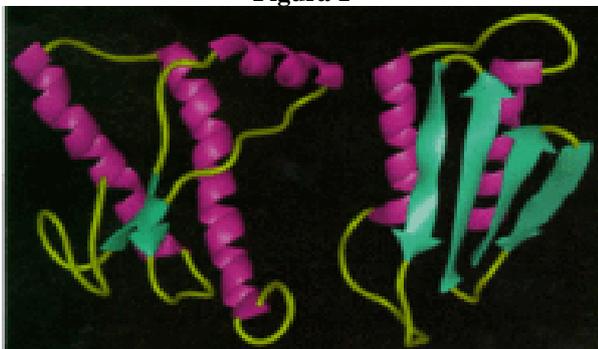
\*\* Doctor en Medicina y Cirugía Universidad Católica Santiago de Guayaquil, Ecuador y Ayudante de Cátedra de Biología.

cuales se basa el éxito de la disminución en la frecuencia de estas enfermedades ya que no existe tratamiento farmacológico para ellas y su pronóstico es fatal<sup>1,13</sup>.

**Fisiopatología**

El principal problema radica en el cambio estructural que sufre la proteína PrP de hélice alfa a hoja plegada beta, figura 1; se desconoce en su totalidad el mecanismo por el cual se daría este cambio por lo que se han propuesto varias hipótesis.

**Figura 1**



Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Modelos moleculares: estructuras de PrP (izquierda) Y PrPsc (derecha).

**Fuente:** Revista Panamericana Salud Pública vol.6, www.scieisp.org/cielo.php?script=sci\_issuetto&pid=1020-49891999009&ing=en&nrm=iso

La teoría pura del prión de Prusiner menciona que habría una interacción entre una molécula de PrPc y una PrPsc; que ésta última induciría la conversión de PrPc en una segunda molécula de PrPsc.

Sin embargo aun no se han detectado agregados PrPc-PrPsc.

En la teoría del holoprion de Weissmann, la conversión de PrPc en PrPsc puede ser mediada por un holoprion o por la unión de un coprion a PrPc.

Otros investigadores apoyan la intervención de chaperonas, las cuales modificarían el plegamiento de PrPc o de su precursor<sup>18,25</sup>.

**Modo de transmisión.**

En general se habla de tres modos de transmisión (tabla 1):

**Tabla 1**

Modos de transmisión	Enfermedad
Esporádica	Creutzfeldt-Jakob Insomnio familiar fatal
Hereditario	Creutzfeldt-Jakob Insomnio familiar fatal Gertsmann-Strausser-Scheinker
Infección adquirida	Creutzfeldt-Jakob yatrogénico* Kuru** Nueva variante Creutzfeldt-Jakob***

Enfermedades priónicas y sus modos de transmisión.

\*Creutzfeldt-Jakob, la enfermedad puede ser transmitida por trasplantes, instrumentos quirúrgicos contaminados y preparados hormonales.

\*\*El Kuru es transmitido por la ingesta de alimentos contaminados.

\*\*\*La nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob también puede ser adquirida al igual que el Kuru por la ingesta de alimentos contaminados.

**Fuente:** autores.

**Genético.-** Que puede ser por mutación esporádica, que corresponde del 85 al 90% de los casos y hereditaria, 5 al 10%.

**Iatrogénico.-** (5%) se han observado transmisión por uso de electrodos cerebrales, trasplantes de córnea, inyecciones de hormonas, etc.

**Infeccioso.-** (1%) el cual sería por la ingesta de alimentos contaminados con la PrPsc<sup>18,19</sup>.

**Cuadros clínicos de las enfermedades prión.**

En los humanos se han descrito los siguientes cuadros clínicos.

- Síndrome de Creutzfeld-Jakob (CJD).
- Síndrome de Gertsmann-Straussler-Sheinker (GSS).
- Kuru.
- Insomnio fatal familiar (FFI).
- Síndrome de Alpers<sup>3</sup>.

**Síndrome de Creutzfeld-Jakob (CJD).**

El término enfermedad de Creutzfeld-Jacob fue utilizado por primera vez por Spielmeyer en 1922. La incidencia de esta enfermedad se cita en 1caso/millón de habitantes; la afectación hombre/mujer presenta una frecuencia similar (0,83), la edad media de presentación son los 61,5 años.

Hay tres clases principales de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ).

**ECJ esporádica.-** Siendo este es el tipo más común de ECJ, manifestándose en, al menos, un 85% de los casos<sup>5</sup>.

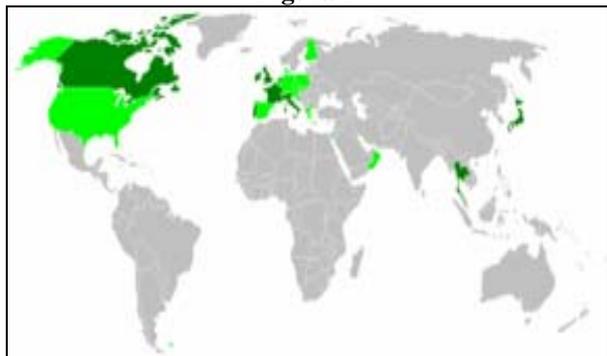
La sintomatología comienza de manera lenta y progresiva con alteraciones de la personalidad y deterioro de las funciones intelectuales y de la memoria, reciente a estos se suman contracciones mioclónicas frecuentemente desencadenadas por estímulos sensoriales; otros síntomas raros incluyen la cefalea, vértigo y afectación de la motoneuronas. A medida que el mal progresa la demencia avanza y aparecen síntomas neurológicos; posteriormente se instalan signos de descerebración hasta entrar en un estado vegetativo.

La muerte sobreviene unos meses después de la aparición de la sintomatología clínica.

La confirmación definitiva requiere de una biopsia de cerebro o se obtiene por autopsia<sup>2,17</sup>.

Su alcance es mundial y a pesar de que la mayoría de los casos se han dado en Europa, Asia y América del Norte, figura 2; fue de nuestro interés averiguar que tan difundida estaba esta enfermedad en América del Sur encontrando una casuística venezolana muy interesante de esta enfermedad.

**Figura 2**



Distribución Mundial de EEB y ECJv.

Verde oscuro: regiones donde se han confirmado casos humanos de la ECJv; el verde claro señala sitios donde se registraron casos de EEB.

**Fuente:** Revista Panamericana Salud Pública vol. 6, [www.scielosp.org/cielo.php?script=sci\\_issuetto &pid=1020-49891999009](http://www.scielosp.org/cielo.php?script=sci_issuetto&pid=1020-49891999009) & ing=en&nrm=iso.

Un total de 16 casos de la ECJ esporádica se han confirmado en Venezuela durante el período 1972-2000, tabla 2.

**Tabla 2**

Caso	Sexo/edad en años	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

**ECJ Esporádica: casuística venezolana**

**Fuente:** Revista Panamericana Salud Pública vol. 6 [www.scielosp.org/cielo.php?script=sci\\_issuetto&pid=1020-49891999009](http://www.scielosp.org/cielo.php?script=sci_issuetto&pid=1020-49891999009) & ing=en&nrm=iso.

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.

**ECJ hereditaria.-** Se puede determinar en la historia del paciente algún antecedente familiar de la enfermedad o pruebas positivas de mutación genética asociada con el gen productor del prion causante de la ECJ. En los Estados Unidos de América, entre el 5 y el 10% de los casos de ECJ son de origen genético y hereditario. En 1981, otro estudio sobre 73 familias determinó un historial consistente con un patrón de herencia autosómica dominante. El fenotipo clínico es semejante al observado en el ECJ esporádico, aunque esta forma suele presentarse a edades más tempranas<sup>8,5</sup>.

**ECJ adquirida.-** La enfermedad es transmitida por exposición directa al prion, mediante contacto con tejidos cerebrales o del sistema nervioso infectados, Se ha probado el contagio mediante ciertos procedimientos médicos; sin embargo, no hay pruebas de que la ECJ pueda contagiarse mediante un contacto casual con los enfermos.

Desde que la ECJ se describiera por primera vez, menos de 1% de los casos se han probado como adquiridos más allá de toda duda. Si bien la ECJ puede transmitirse de persona a persona, el riesgo de que esto ocurra es sumamente bajo<sup>5</sup>.

### **Síndrome de Gertsmann–Straussler–Sheinker (GSS).**

En 1928 Gertsmann describió por primera vez la enfermedad que luego se conoció como GSS; la frecuencia es de 2 casos por cien millones de habitantes: las manifestaciones clínicas se presentan entre la tercera y sexta décadas de vida en forma de un cuadro atáxico de inicio insidioso y curso progresivo al que se añade de forma tardía un deterioro cognoscitivo. La duración de la enfermedad es más larga que el CJD oscilando entre 1-10 años; con respecto a la demencia solo aparece en los últimos estadios, luego de una duración habitual de cinco años<sup>2,21</sup>.

### **Kuru**

El Kuru fue descrito por primera vez en 1956 por Gajduse. La afectación fue frecuente entre miembros de algunas tribus (Fore Papao), Nueva Guinea. Varias publicaciones manifestaban que era responsable del 50% de las muertes en algunas aldeas (más común en mujeres jóvenes y niños), Y que el riesgo de padecerla era de siete a ocho veces mayor en la mujer que en el hombre. Se propagaba debido a prácticas canibalísticas funerarias, cuyo ritual tradicional establecía que mujeres y niños de la tribu comían el cerebro y otros órganos de miembros fallecidos. Como no existe un patrón de herencia con la abolición del canibalismo en 1956, casi está desaparecida. Consistía en una degeneración progresiva del cerebelo; las primeras manifestaciones clínicas eran trastornos en la coordinación de los movimientos y sólo en estadios finales llegaba la demencia. La muerte en la mayoría de los casos se presentaba a los seis meses de la aparición de los primeros síntomas<sup>3,6,7</sup>.

### **Insomnio familiar fatal.**

En 1986 Lugaresi y Col. descubrieron un nuevo cuadro clínico patológico familiar caracterizado por pérdida progresiva del sueño, trastornos del sistema nervioso autónomo, ataxia, mioclonías seguidas de daño del sistema piramidal; también

hay alteraciones de la memoria, alucinaciones, estupor hasta llegar a un estado de coma donde la muerte se presenta antes del año de comenzado los síntomas (generalmente antes de los 9 meses).

La enfermedad se debe a una mutación en el codon 178 de la proteína PrP; consiste en la sustitución de un ácido aspártico por una asparagina.

El sustrato neuropatológico consiste en la pérdida neuronal y gliosis a nivel de los núcleos talámicos dorsomedial y ventral anterior<sup>12,14</sup>.

### **Síndrome de Alpers**

Es una enfermedad que se presenta en niños; fue descrita por primera vez por B.J. Alpers en 1931; presenta las siguientes manifestaciones clínicas: desorden neural degenerativo y progresivo caracterizado por convulsiones, espasmos además de presentar demencia acompañada de ictericia y cirrosis hepática. Histológicamente presenta una condición similar a la que se registra en CJD<sup>16</sup>.

### **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 1989-1992. A diferencia de la ECJ clásica, afecta a pacientes jóvenes (alrededor de los 30 años) y su evolución clínica es de mayor duración. Se manifiesta inicialmente por síntomas psiquiátricos (cambios de conducta, ansiedad o depresión) y trastornos sensoriales periféricos. La demencia, ataxia progresiva y movimientos anormales (mioclonos o corea) se desarrollan tardíamente y no se observa el EEG periódico característico (53,64-66). Hasta el 2000, 91 casos de la nvECJ habían sido confirmados (87 en el Reino Unido, 3 en Francia y 1 en Irlanda)<sup>5,21</sup>. Desde 1995 y hasta la mitad del año 2002 se han registrado 110 casos de este tipo, ocurridos mayormente en Gran Bretaña<sup>5</sup>.

### **Otros cuadros clínicos priónicos**

La demencia por prion sin patología característica.

La demencia con paraparesia espástica.

La demencia familiar con placas de amiloide PrP positivas.

La encefalopatía espongiiforme familiar asociada a una nueva mutación en el gen de la proteína priónica<sup>3,25</sup>.

## Diagnóstico

El diagnóstico de las enfermedades priónicas presenta dificultades debido a que los agentes etiológicos de esta enfermedad no inducen una respuesta inmune que permita detectar Ac. específicos en el suero y la ausencia de ácidos nucleicos, hace inservible la PCR, por lo que el diagnóstico se basa en los siguientes datos:

- Detección de alteraciones histopatológicas producidas por la enfermedad.
- Detección de la isoforma infectiva de la proteína priónica PrP<sup>sc</sup>.

La baja sensibilidad de estos métodos y la ausencia de alteraciones histopatológicas antes de que aparezcan las manifestaciones clínicas, los convierte en poco eficaces. Actualmente disponemos de otros métodos inmunodiagnósticos (ELISA) basados en el uso de Ac anti-PrP y la propiedad de resistencia a la digestión por proteasas de la isoforma patógena de la PrP. (PrP<sup>sc</sup>)<sup>6,22</sup>.

## Tratamiento

Ningún tratamiento detiene o retarda los síntomas neurodegenerativos progresivos de las enfermedades por priones. El tratamiento de sostén está dirigido al manejo de la demencia fulminante, espasticidad, la rigidez y las convulsiones que pueden aparecer en el curso de la patología. En la enfermedad familiar está indicado el asesoramiento genético.

Como ya se mencionó en cada una de las enfermedades, la resolución de las mismas generalmente es fatal. En la actualidad, múltiples modalidades de tratamiento anti-EP están siendo objeto de evaluación experimental.

Como descubrimiento prometedor, los péptidos bloqueadores de láminas  $\beta$  han demostrado en cultivos celulares y en animales de experimentación su capacidad para inhibir la replicación de la PrP<sup>sc</sup> y revertir los cambios estructurales ocurridos durante la transformación postranslacional de la PrP<sup>sc</sup>. Sin embargo, la eficacia de la mayoría de estos compuestos ha sido mayor sólo cuando son administrados 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)<sup>21</sup>.

Un grupo de investigadores de la universidad de San Francisco, encabezados por el Dr. Prusiner, han demostrado y publicado un estudio en el cual, un grupo de ovejas infectadas con scrapie fue tratada con clorpromazina y quinacrina dando buenos resultados y han propuesto que, ya que las drogas mencionadas si son capaces de pasar la barrera encefálica, estas drogas serían las primeras candidatas en el tratamiento de los humanos, pero aún no se ha autorizado su uso, el régimen sería: quinacrina 600mg cada 6 horas, 5 dosis de entrada y de mantenimiento 100mg tres veces al día, dosis de clorpromazina aún no está establecida<sup>6,7,18</sup>.

## Prevención

Existen medidas generales y medidas específicas para la prestación de asistencia a pacientes con EET o con sospecha de padecerla.

Dentro de las medidas generales se recomienda la utilización de material de un solo uso en cualquier tipo de actividad; para la extracción de muestras de sangre, administración de medicación parenteral y manipulación de fluidos y muestras químicas se han de aplicar las precauciones universales. En el caso de biopsias cerebrales y toma del LCR añadir la protección ocular.

Debido a la resistencia de los priones a múltiples procedimientos de inactivación y desinfección tanto químicos como físicos, se debe destruir por incineración todo material desechable utilizado en la atención y en la realización de las autopsias<sup>1</sup>.

Dentro de las medidas específicas en función del servicio o procedimiento diagnóstico o terapéutico empleado. También llevan cuidados especiales los servicios quirúrgicos, servicios médicos especialmente en neurología y electrofisiología; obstetricia-maternidad; en laboratorios de virología los cuales deben tener nivel de seguridad biológica 2, material de un solo uso, entre otros requerimientos más específicos; en los bancos de sangre seguir las recomendaciones de FDA y OMS respecto al manejo de las transfusiones y la selección de los donantes<sup>1</sup>.

En cuanto a la utilización de carnes y de productos cárnicos por la población se recomienda evitar el consumo de los mismos procedentes de aquellos países donde existe la EEB así como la utilización de productos elaborados como salchichas, embutidos, fiambres, etc. donde sus ingredientes contengan carne o algún derivado de vísceras de bovinos, ovinos y caprinos y que provengan de los países considerados de riesgo por la OMS<sup>1</sup>.

## Conclusiones

Las enfermedades priónicas, son un conjunto de síndromes generalmente de resolución fatal, no se dispone de inmunización contra éstas y tampoco se ha demostrado una respuesta inmune. La anatomía patológica sigue siendo el único método de diagnóstico concluyente; no existe un tratamiento establecido para estas enfermedades, de ahí que es importante que se siga investigando para su futura prevención y tratamiento.

## Referencias bibliográficas

1. Alom J.: Clínica de las enfermedades priónicas humanas. [www://neurolic.redris.es/](http://www://neurolic.redris.es/). 31/01/2007.
2. Berkow R, Fletcher A J.: Manual Merck de diagnóstico y terapéutica 9ª ed. Ed. Océano/Centrum España 228, 1994.
3. Brooks G F, Butel JS, Morse S A.: Microbiología Médica de Jawetz, Melnick, Adelberg 17ed. Manual moderno México DF 619, 2002.
4. Bhushan V., Le T., Chandwani R. Oztoruk A: First Aid for the USMLE step 1 .2005 ed. Ed. Mc. Graw-Hill, New York 199, 2005.
5. De Wikipedia, la Enciclopedia libre.: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. [http://es.wikipedia.org/wiki/Enfermedad\\_de\\_Creutzfeldt-Jakob.](http://es.wikipedia.org/wiki/Enfermedad_de_Creutzfeldt-Jakob.), 31/01/2007.
6. Enfermedades Infecciosas en Pediatría: Red Book 25ª ed, Ed Médica Panamericana, Argentina 462, 2001.
7. Fauci AS, Martín JB, Braunwald E, Isselbacher KJ.:Harrison Principios de Medicina Interna 14ª ed, Ed McGraw-Hill, Interamericana, España 1220, 1998.
8. Hernandez A.: Enfermedades priónicas en humanos. [www.scielo.org.ve/scielo.php?Ing=es.](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?Ing=es.), 31/01/2007.
9. Jiménez V.: Alerta por las enfermedades producidas por priones. [www.websalud.com.](http://www.websalud.com.), 31/01/2007.
10. López G.: Enfermedades priónicas. [www.biomedes.net/biomedes/r18/index.htm.](http://www.biomedes.net/biomedes/r18/index.htm.),31/01/2007.
11. Mamula M., O Neil J. Kaplan Medical USMLE step 1 review series Microbiology-Immunology, 2000 ed, Ed. Kaplan Medical, USA 111, 2000.
12. Mastrianni J A: Prion protein conformation in a patient with sporadic fatal insomnia. Rev. NEJM USA 21 (340): 1630-1638, 1999.
13. Medical serono, New Release .:Nuevos avances en los tests del mal de las vacas locas y otras enfermedades priónicas. [www.noonanrusso.com](http://www.noonanrusso.com),<http://www.serono.com>, <http://www.seronousa.com>.31/01/2007.
14. Medori R.: Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. Rev. NEJM USA 7 (326): 444-449, 1992.
15. Mora F.: Cuestiones sobre las enfermedades priónicas. <http://www.revneurolog.com/3102/ia3102.htm.>, 31/01/2007.
16. Mosby.: Diccionario de Medicina y Ciencias de la Salud 2ª ed, Ed Harcourt Brace, España 330, 1998.
17. Murray R K, Granner D K, Mayers P. A.: Bioquímica de Harper 15a ed, Ed El Manual Moderno, S.A., México DF 69, 2001.
18. Prusiner S B: Prion Biology and Disease. Rev. NEJM USA 13 (342) 983, 2000.
19. Prusiner S.: El prion en la patología. [www://coli.usal.es/web/articulos/art11/](http://www://coli.usal.es/web/articulos/art11/).,31/01/2007.
20. Revista académica de medicina.: proteínas priónicas. [www://anm.encolombia.com/academ26164-allen.htm.](http://www://anm.encolombia.com/academ26164-allen.htm.),31/01/2007.
21. Revista Panamericana Salud Pública vol. 6.: Posible estrategia terapéutica contra las enfermedades degenerativas del cerebro. [www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_issuetto&pid=1020-9891999009&ing=en&nrm=iso.](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_issuetto&pid=1020-9891999009&ing=en&nrm=iso.), 31/01/2007.
22. Sánchez del Valle R.: Biodiagnóstico de las enfermedades por priones humanos. [www.tesisexnarxa.net/](http://www.tesisexnarxa.net/)., 31/01/2007.
23. Schneider A., Szanto P.: Board Review Series Pathology 1<sup>st</sup> ed., Lippincott Williams & Wilkins Philadelphia Pennsylvania US 361, 1993.
24. Stain M., Hwang G., Zei P., Breden R.:Cracking the Boards USMLE step 1 3<sup>rd</sup> ed. Princeton Review Publishing. New York US. 219,200.
25. Tierney LM, Mc Phee S J, Papadakis MA: Current Medical Diagnosis and Teratment 41<sup>st</sup> Ed, Ed Lange-Mc Grow-Hill, US 1377, 2002.

**Dr. José Santillán Muñoz**

**Correo electrónico: pep92003@yahoo.es**

**Teléfonos: 593-04-2304775; 093566680**

**Dr. Manuel Sotomayor Álvarez**

**Correo electrónico: tutobiolo@yahoo.com**

**Teléfonos: 593-04-2835345; 099573139**

**Fecha de presentación: 11 de diciembre de 2006**

**Fecha de publicación: 26 de marzo de 2007**

**Traducido por: Dra. Janet J. Moreno E.**