

¹Departamento de Ciencias Neurológicas Oriente. Facultad de Medicina de la Universidad de Chile. Santiago, Chile.

²Servicio de Neurología del Hospital del Salvador. Santiago, Chile.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 26 de agosto de 2018, aceptado el 8 de julio de 2019.

Correspondencia a:

Luis Cartier Roviroso
Av. Salvador 364, Providencia,
Santiago, Chile.
lcartiermed.uchile.cl

Enfermedad por priones, encefalopatía espongiiforme humana y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

LUIS CARTIER ROVIROSA^{1,2}

Prion induced spongiform encephalopathy of Creutzfeldt-Jakob disease

The infectious protein or prion (PrP^{Sc}) is a transmissible and replicable polypeptide, which arises from an abnormal folding of the PrP protein, by unknown mechanisms and without changes in the primary sequence of its amino acids. Its new spatial disposition arises from the substitution of its alpha helices by beta bands, which increase its structural stability, avoiding its complete proteolysis, resulting in a residual accumulation of prions. These prions induce the misfolding of normal PrP protein, generating their exponential increase, leading to a disturbance of neuronal homeostasis which results in the development of the fatal spongiform encephalopathy of the Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). This is the most prevalent human prion disease, and 90% of cases are sporadic, suggesting the endogenous genesis of prions. There are different types of prions, identified based on the genetic variance of codon 129 amino acids of the prion protein. Methionine (M) and Valine (V)), associated with the result of their enzymatic proteolysis, define prions type 1 (21 kDa) and type 2 (19 kDa). The Classical form of CJD produced by MM1 prion occurs in 70% of the cases. The Cerebellar form originated by the VV2 prion occurs in 15% of cases, the form with Kuru plates, associated with the prion MV2 occurs in 5%, and the Vacuolar, related to the MM2 prion occurs in 4%. CJD is always characterized by behavioral, motor, cognitive, and vision alterations and by findings in magnetic resonance imaging, electroencephalogram and cerebrospinal fluid that define each clinical and neuropathological form.

(Rev Med Chile 2019; 147: 1176-1183)

Key words: Creutzfeldt-Jakob Syndrome; Prions; Prion Diseases.

La historia de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) se inicia en 1920 cuando Hans-Gerhard Creutzfeldt describió una paciente de mediana edad, que desarrolló deterioro cognitivo-motor de evolución subaguda, cuyo estudio neuropatológico mostró alteraciones degenerativas del SNC. En los años subsiguientes Alfons María Jakob logró comunicar cinco nuevos pacientes de esta encefalopatía fatal, que mostraban gliosis y pérdida neuronal, coincidente con lo descrito por Creutzfeldt. Esta convergencia clínico-patológica permitió a Jakob definir la

“encefalopatía diseminada con pseudo-esclerosis espástica”. Sin embargo, la degeneración espongiiforme, actual paradigma de la ECJ, no estaba consignada en las descripciones originales. La revisión del material de Jakob mostró que sólo el tercero y el quinto de sus casos tenían espongiosis. El material histológico de Creutzfeldt, desapareció en la segunda guerra mundial¹.

Hadlow en 1959 estableció similitud neuropatológica entre el Scrapie y el Kuru². El Scrapie (temblor de las ovejas) considerado viral desde su transmisión experimental en 1936³, y el Kuru

(temblor) endémico entre los habitantes de Papúa Nueva Guinea, sin etiología⁴. Esto indujo a Gajdusek y cols. a intentar su transmisión experimental. Inocularon macerado cerebral de pacientes fallecidos por Kuru en cerebro de primates, que después de varios meses desarrollaron la enfermedad⁵. Basados en idéntica premisa Gibbs y cols. comunicaron en 1969 la exitosa transmisión de la ECJ al chimpancé⁶. La transmisión de estas encefalopatías creó un nuevo concepto etiopatogénico, infecciones por “virus lentos no convencionales”, por la prolongada incubación y evolución de estas encefalopatías, diferente a la producida por virus convencionales⁷. Hipótesis que se desdibujó, cuando se estableció que el agente infeccioso de la ECJ carecía de nucleoproteínas⁸. Aumentó la incertidumbre, cuando a partir de los depósitos amiloides infecciosos, se secuenció una proteína que fue identificada como PrP^C, idéntica a una proteína neural de origen sináptico¹⁰.

Se comprobó que el gen de PrP estaba en el brazo corto del cromosoma 20 y era una proteína formada por 253 aminoácidos¹¹, semejante a la proteína de la ECJ. Luego se estableció que el carácter patogénico de PrP derivaba de su diferente configuración espacial¹². La proteína natural o celular (PrP^C), posee un plegamiento en base a hélices alfa, sensibles a una completa proteólisis (PrP^{sen}) en cambio el prión (PrP^{SC}, SC de scrapie) está configurado con un predominio de bandas beta, que lo hace parcialmente resistente a la proteólisis (PrP^{res})¹³. Los depósitos amiloides del Scrapie, impulsaron a Prusiner y cols. a realizar su aislamiento y purificación con el objeto de reproducir la enfermedad en otros animales sólo con esa proteína. El éxito experimental les permitió identificar este agente como proteína infecciosa o prión^{14,15}. La PrP^{SC} debido a su mal plegamiento muestra mayor estabilidad estructural, condición que le permitiría la inducción mimética del mal plegamiento de PrP^C. Por ello la génesis de priones está sujeta a la indispensable presencia de PrP^C, como se demostró en ratas transgénicas con *knock out* del gen de PrP^C a las que se les inoculó priones que no indujeron la enfermedad, sólo la reintroducción del gen de PrP^C activó la producción de priones¹⁶.

Finalmente, ha parecido pertinente comunicar una síntesis de los aspectos más relevantes de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, como orientación para los no especialistas, debido a que

siendo una patología infrecuente, es altamente prevalente en Chile y su identificación clínica es dificultosa por su variada expresividad. Asimismo parece oportuno poner en evidencia la insólita existencia de priones, extraña etiología, producto del mal plegamiento de una proteína, alteración que curiosamente no ha sido identificada en otras enfermedades. También resulta sorprendente la facilidad con que esta enfermedad aqueja a los chilenos, sugiriendo la posible existencia de algún factor ambiental en su génesis.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

La Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es la encefalopatía espongiforme humana más prevalente¹⁷, anualmente mata a una persona por cada millón de habitantes, salvo en Chile donde mueren cuatro personas por millón de habitantes¹⁸. Noventa por ciento de casos son esporádicos, sin embargo, la forma familiar representa más de un tercio de los enfermos en Chile¹⁸. Es difícil identificar la etapa inicial de la ECJ debido a su incomparable heterogeneidad, expresada por variadas formas de comienzo, ello hizo desarrollar definiciones y clasificaciones que buscaron orientar el diagnóstico¹⁹. Después que Parchi y cols. lograran identificar isoformas de priones²⁰, se pudieron asociar con hallazgos clínicos y neuropatológicos que permitieron la clasificación de 1999, sustentada en 300 casos esporádicos de la ECJ, confirmados histológicamente²¹. Esta clasificación implica el genotipo del prión, los síntomas clínico y los hallazgos neuropatológicos, diferenciándose de anteriores clasificaciones clínico-descriptivas¹⁹. El genotipo se establece desde la varianza genética de los aminoácidos que integran el codón 129 del prión, valina (V) y metionina (M), alelos que se expresan como VV, MM y MV y se vinculan al tipo de prión que surge de la proteólisis enzimática de PrP^{SC}, que de acuerdo a su plegamiento define priones tipo 1 (21 kDa) y tipo 2 (19 kDa)²¹.

Clasificación de Parchi y cols. de 1999

M M1 Clásica	70%	Subtipo 1
M V1 Heidenhain	3%	Subtipo 1
V V 2 Cerebelosa	15%	Subtipo 2
M V 2 Placas Kuru	5%	Subtipo 3
M M 2 Vacuolar	4%	Subtipo 4
V V 1 Precoz	1%	Subtipo 5
M M 2 Talámica	2%	Subtipo 6

Como resulta evidente, Parchi y cols. asignaron a cada fenotipo sólo un prión, sin embargo, estudios posteriores han demostrado la simultánea presencia de más de un tipo de prión al menos en 35% de los pacientes^{22,23}. También se puso en evidencia que la expresión clínica no siempre era concordante con el genotipo previsto. En una serie de enfermos de comienzo cerebeloso, comunicada por Cooper y cols., el clásico VV del codón 129 se observó sólo en la mitad de los casos²⁴. En otra serie de la forma clínica de Heidenhain, ningún caso tenía el M/V1 previsible²⁵, sugiriendo que la expresión clínica es el mejor identificador, hasta que no se esclarezcan estas inconsistencias clínico-genéticas.

Por el modo cómo se desarrolla la enfermedad, todos los pacientes de ECJ tienen aspectos clínicos comunes, independientes de la forma evolutiva, que permiten orientar el diagnóstico de esta encefalopatía cognitivo-motora lúcida. Debe analizarse: a) conducta; b) motricidad, c) compromiso cognitivo y vigilancia; d) visión; e) clonías²⁶. En todos los casos la anamnesis y el examen neurológico de rutina basado en los parámetros antedichos permiten orientarse. El estudio debe complementarse con resonancia magnética de cerebro, examen de líquido cefalorraquídeo y electroencefalograma. Si las sospechas clínicas de la enfermedad son fundadas, debe confirmarse la etiología con técnicas de multiplicación priónica. Se pueden multiplicar priones de cualquier secreción o tejido. El procedimiento conocido como *real-time quaking-induced* conversión (RT-Qul C), tiene una especificidad de 100% y sensibilidad de 95,8% y puede resolver en pocas horas el diagnóstico etiológico, especialmente si se realiza en LCR²⁷.

Formas clínicas de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Forma Clásica (MM1) 70%: Se desarrolla entre la quinta y sexta década (25-91 años), la sobrevivida es de seis meses, (2-18 meses). Suele iniciarse con cambios afectivo-conductuales: se ponen silenciosos, pensativos, ensimismados o distraídos, irritables, habitualmente insomnes, simulando una depresión. Simultáneamente comienza inestabilidad de la marcha, temblor en extremidades superiores, eventuales distonías,

paresias o rigideces no sistematizadas, hiperreflexia osteotendinea sin Babinski y posibles signos cerebelosos. Los trastornos motores se imbrican con fallas némsicas, alteraciones del lenguaje que se puede expresar como síndrome ideofugal. En corto período llegan a un déficit cognitivo global, suelen mantener la vigilancia. La pérdida sucesiva de funciones cerebrales los lleva a una condición que preludia el mutismo-akinético^{19,28}. Pueden presentar “visión borrosa” que en ellos sugiere ceguera cortical. Algunos pacientes con pérdida de la visión presentan sobre-apertura palpebral, que define la “mirada hierática” de la ECJ²⁹. El diagnóstico suele confirmarse con la aparición de mioclonías de cara y/o extremidades, generalmente plurisegmentarias.

La resonancia magnética (RM) de cerebro después del segundo mes muestra en secuencia FLAIR hiperintensidad en núcleos caudados y putamen y la circunvolución límbica³⁰, que la difusión refuerza³¹, también pueden verse hiperintensidades en la corteza frontal o parietal. Las formas familiares definen idénticas imágenes³². El examen citoquímico del líquido cefalorraquídeo (LCR) siempre es normal, aunque expresa elevación de la proteína 14-3-3³³, que se incrementa en el curso de la enfermedad. Su aumento se puede identificar histológicamente en neuronas y glía³⁴. Electroencefalograma (EEG) inicialmente sin alteraciones, puede variar a lentitud inespecífica y en 80% a descargas periódicas de espiga-onda³⁵. La neuropatología define una fina espongirosis en cuerpos estriados, corteza frontal y occipital, pérdida neuronal y gliosis concordante. Con anti-prión se visualizan depósitos sinápticos de proteína prión^{26,36}. La ECJ es una sinaptopatía que produce desaferentación neural particularmente en el núcleo de Meynert, principal núcleo colinérgico activador de la corteza cerebral, cuya desconexión genera la reducción del tamaño del núcleo, con menor número de neuronas y atrofia de las remanentes³⁷.

Forma de Heidenhain (MV1) 3%: Meyer en 1954, basado en su caso de ceguera cortical, le puso el nombre al compararlo con el publicado por Heidenhain en 1929³⁸. Suele iniciarse a los sesenta años (55-75) y tiene dos formas evolutivas: Rápida (3 meses) comienza con insomnio, alteraciones de la visión, desequilibrio de la marcha, síndrome cerebeloso, mioclonías plurisegmentarias y deterioro

cognitivo³⁹. Forma lenta con progresiva alteración de la visión de colores, seguida de simultanagnosia y alucinaciones visuales, de difícil interpretación patogénica después de varios meses, hasta la aparición del compromiso cerebeloso y el daño cognitivo⁴⁰. En la RM el 77%, de los casos muestra una solitaria hiperintensidad de los núcleos caudados que suele asociarse a hiperintensidades parietooccipitales³⁹. LCR normal, no siempre tiene aumentada la proteína 14-3-3. El EEG en las formas rápidas expresa precozmente actividad espicular pseudoperiódica y puede acompañarse de crisis convulsivas⁴¹. El estudio neuropatológico define una espongiosis gruesa que predomina en corteza occipital, tálamo y cerebelo³⁶. Es un síndrome cerebelo-visual.

Forma cerebelosa (VV2) 15%: Se inicia a los cincuenta años (40-80 años) y la sobrevida supera los ocho meses (6-18 meses), parece predominar en hombres. Comienzan con inestabilidad de la marcha y evoluciona a un florido síndrome cerebeloso con ataxia, dismetría, crisis oculógiras y ataxia óptica. Precoces alteraciones de memoria, sin mioclonías, mantienen la vigilancia hasta el final^{24,42}. Se puede confundir con un síndrome paraneoplásico, pero la RM muestra hiperintensidad en núcleos caudados, putamen y tálamos, además corteza cerebelosa³⁹. LCR normal y proteína 14-3-3 elevada en la mayoría de los casos. EEG inespecífico. En la neuropatología: espongiosis de calibre mediano que afecta la capa molecular de la corteza cerebelosa, tálamo y núcleos basales, puede comprometer núcleos del tronco cerebral y corteza frontal³⁶.

Forma con placas de Kuru (MV2K) 5%: Suele iniciarse a los sesenta años (45-81), sobrevida de 16 meses y excepcionalmente puede llegar a cuatro años⁴³. Cambios conductuales, realizan actos inadecuados y hasta delictuales, aparece luego inestabilidad de la marcha y síndrome cerebeloso, hiperreflexia, relevante compromiso de memoria y deterioro cognitivo⁴⁴. En RM hiperintensidad de núcleos caudados, putamen, tálamos y cerebelo³⁹. EEG inespecífico, LCR normal con infrecuente elevación de proteína 14-3-3. La neuropatología muestra espongiosis de mediano calibre en núcleos estriados, tálamos y capa molecular del cerebelo, La corteza cerebelosa muestra entre las células de Purkinje placas de Kuru (depósitos fi-

brilares de proteína prión), también se pueden ver en tálamo, con hematoxilina eosina o PAS, pero especialmente con anti-prión²⁶. Se ha establecido que este tipo de priones (MV2 K) es común para esta forma clínica y para el Kuru⁴⁵. Habitualmente es esporádica, aunque se han descrito formas familiares⁴⁶.

Forma vacuolar, cerebral (MM2C) 4%: Se inicia después de los 65 años (60-90) y tienen una sobrevida prolongada, pudiendo superar los dos años. Se expresa por alteraciones del lenguaje (anomias, disartrias), fallas mnésicas y dispraxias que pueden crear confusión con demencias clásicas, porque el compromiso motor es poco expresivo, definiendo cierta rigidez segmentaria con eventuales signos extrapiramidales, hiperreflexia sin Babinski, sin compromiso cerebeloso, ni mioclonías irrelevantemente tardías. Tampoco llegan al mutismo akinético⁴⁷. EEG inespecífico y el LCR es normal con infrecuente aumento de proteína 14-3-3. La RM se caracteriza por la hiperintensidad difusa de todas las áreas corticales, sin compromiso de núcleos basales, sólo los estudios con SPECT demuestran un apagamiento de la corteza⁴⁸. La neuropatología define parches de espongiosis bulosa en corteza fronto-parietal y tálamo, eventualmente rodeadas por depósitos de priones⁴⁷. La formación bulosa podría ser consecuencia de una espongiosis convergente, por la prolongada evolución. Se han descrito casos de evolución semejantes a la forma clásica⁴⁹ y formas que siendo fenotípicamente MM2 muestran además otra mutación en el codón 232, (Meteonina por Arginina)⁵⁰.

Forma precoz (VV1) 1%: Es muy infrecuente, suele desarrollarse en pacientes jóvenes (30-45) y tiene una evolución que supera los quince meses⁵¹. Su comienzo tiene alteraciones cognitivo-conductuales parecidas a la demencia fronto-temporal, sin compromiso motor significativo y sin mioclonías⁵². La RM muestra hiperintensidades en la ínsula, en los lóbulos temporales y ausencia de señales en los núcleos basales⁵³, LCR normal. La neuropatología muestra espongiosis fina localizada especialmente en corteza fronto-temporal⁵².

Forma vacuolar, talámica (MM2 T) 2%: Se inicia entre 40 a 70 años y tienen una sobrevida de 24 meses (15-53). Se inician con insomnio

pertinaz y déficit de memoria progresivo, hasta un deterioro cognitivo global, compromisos autonómicos (pirexias, diaforesis, disfunción esfinteriana), singulares episodios de agitación y alteraciones visuales, tardíamente inestabilidad de la marcha con temblor. La aparición de mioclonías contribuye al diagnóstico⁵⁴. Se conoce como insomnio esporádico fatal o demencia talámica⁵⁵. La RM no muestra alteraciones específicas, salvo atrofia global⁵⁶. El LCR es normal y no tiene aumento de la proteína 14-3-3. El EEG no es relevante. El estudio neuropatológico hace evidente la espongiosis bulosa con importante pérdida de neuronas en el tálamo, oliva bulbar y gliosis de ambas áreas, depósitos sinápticos de proteína prión en la corteza cerebral, pero no en el tálamo^{55,56}.

Nueva variante de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (MM4) 1%. Fue comunicada 1995 en el Reino Unido⁵⁷. El prión de la nueva variante tiene similitudes con el prión de la encefalopatía espongiiforme bovina y vinculado a ella aunque no hay evidencias definitivas de una relación directa⁵⁸. Es de inicio juvenil, 26 años promedio⁵⁹ con alteraciones en el ámbito afectivo-conductual, desarrollando estados de ansiedad e hipocondría, con típicas crisis de pánico. Alteraciones ideatorias de perfil esquizomorfo, delirios evanescentes de contenido autorreferente centrados en presuntas deformidades corporales, o ideas de cambio personal. Suelen tener incontenible somnolencia diurna, sustentada en una condición de agobio permanente⁶⁰. Este estado puede durar hasta seis meses, luego aparecen alteraciones de la marcha y un estado distónico-diskinético de apariencia coreica, signos cerebelosos con incidentales mioclonías, progresivo déficit de memoria y alteraciones gnoso-práxicas hasta llegar al mutismo-akinético, en 13 a 15 meses⁵⁹. La RM muestra hiperintensidad de los núcleos posteriores del tálamo especialmente del Pulvinar, toman una apariencia que ha sido comparada a palos de golf⁶¹. La proteína 14-3-3 está elevada. La histopatología muestra pérdida neuronal y gliosis del tálamo y la presencia de las llamadas “placas floridas”, depósitos de priones que rodean una espongiosis bulosa⁵⁹. Frente a la sospecha de una nvCJD se ha recomendado la tonsilectomía en busca de priones⁶², cosa que ya no es necesaria. Esta variante no ha sido identificada en Chile.

Otras enfermedades humanas por priones

La aparente génesis endógena de priones en el 90% de los casos esporádicos, parece ser el modo más prevalente de la ECJ. Aunque cualquier interpretación patogénica debe evaluar factores como los “clúster temporales” de la ECJ, que expresan el desarrollo de varios casos de la enfermedad en un corto período en un área geográfica limitada, sugerente de la intervención de posibles factores ambientales⁶³.

El gran predominio de las formas esporádicas no disminuye el valor de formas que son habitualmente familiares, posiblemente poseedores de factores predisponentes genético-hereditarios. La enfermedad de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS), se constituye en la principal prionopatía familiar crónica, con evoluciones de 7 a 11 años, descrita en 1932 fue transmitida experimentalmente⁶⁴. Desarrolla compromiso de la vía motora central y ataxia de la marcha, asociada a deterioro cognitivo, mioclonías, LCR normal y RM que define una atrofia cerebral inespecífica. El estudio neuropatológico muestra pérdida neuronal, gliosis con depósitos de PrP^{Sc} en la corteza cerebral⁶⁵. Su expresión se ha vinculado al polimorfismo de los codones 102Leu, o 105Leu de la PrP^{Sc}, y menos casos al polimorfismo de los codones 117, 145, 180, 198 o 217⁶⁶. Dentro de las encefalopatías familiares está el Insomnio Fatal Familiar (IFF) asociada al polimorfismo del codón 178Asn, identificada en 1992⁶⁷. Su principal manifestación clínica es el insomnio, que evoluciona asociado a disautonomías y demencia, similar a la forma Vacuolar Talámica de la ECJ⁶⁸. La encefalopatía familiar más frecuente es la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob Familiar (ECJF), reconocida desde mediados del siglo pasado y muy prevalente en Chile⁶⁹, tienen idéntica expresión clínica que las formas esporádicas. Ochenta por ciento de los casos está ligado al polimorfismo del codón 200Lys⁷⁰, en Chile todas las formas familiares se asocian a ese polimorfismo¹⁸ y debido a que representa 35% del total de casos, no resulta sorprendente la presencia de ECJF entre médicos, que pudieron ser interpretados como iatrogénicos⁷¹.

No ha sido infrecuente la transmisión de priones de manera involuntaria o negligente, como ha ocurrido en trasplantes de córnea o de duramadre, también por la inoculación de hormona de crecimiento contaminada⁷².

Distintas especies animales están expuestas a cambios en el plegamiento de su PrP^C y pueden desarrollar enfermedades por priones como el Scrapie de las ovejas, conocido desde hace 250 años. La Encefalopatía Espongiforme Bovina (mal de las *vacas locas*) que fue identificada en los años 80⁷³. Se han comunicado enfermedades por priones en especies domésticas y salvajes, entre ellas la Encefalopatía del Visón, la Encefalopatía del Alce y otros ciervos⁷⁴. Por los antecedentes recogidos es posible que los priones sean adquiridos por vía digestiva⁷⁵. De ello los mejores serían la encefalopatía espongiforme bovina y el canibalismo ritual de los nativos de Papúa Nueva Guinea, donde se mantuvo el Kuru mientras duró la práctica canibal⁷⁶.

Referencias

- Koehler PJ, Bruyn GW, Pearce JMS. (ed). Neurological Eponyms . New York, Oxford University Press, 2000. Laux, In memoriam Hans-Gerhard Creutzfeldt. Med Klin 1965; 60: 553-4.
- Hadlow WJ. Scrapie and Kuru. Lancet 1959; 2: 289-90.
- Cuille J, Chelle P. La Maladie dite tremblante du mouton, est-elle inoculable? Comptes Rendus De L'Académie Des Sciences 1936; 203: 1552-4.
- Gajdusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea; the endemic occurrence of kuru in the native population. N Engl J Med 1957; 257: 974-8.
- Gajdusek DC, Gibbs CJ jr, Alpers M. Experimental transmission of a kuru-like syndrome to chimpanzees. Nature 1966; 209: 794-6.
- Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC, Asher DM, Alpers MP, Beck E, Daniel PM. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. Science 1968; 161: 388-9.
- Gajdusek DC. Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. Science. 1977;197:943-60.
- Alper T, Cramp WA, Haig DA, Clarke MC. Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid? Nature 1967; 214: 764-6.
- Oesch B, Westaway D, Walchli M, Mackinley MP, Kent SB, et al. A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. Cell 1985; 40, 735-46.
- Collinge J, Wittington MA, Sidle KC, Smith CJ, Palmer MS, et al. Prion protein is necessary for normal synaptic function. Nature 1994; 370: 295-7.
- Bolton DC, Mckinley MP, Prusiner SB. Identification of a protein that purifies with the scrapie prion. Science 1982; 218, 1309-11.
- Borchelt DR, Scott M, Taraboulos A, Stahl N, Prusiner SB. Scrapie and cellular prion proteins differ in their kinetics of synthesis and topology in cultured cells J. Cell Biology 1990; 110: 743-52.
- Pan KM, Baldwin M, Nguyen J, Gasset M, Serban A, Groth D, et al. Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. Proc Natl Acad Sci USA 1993; 90: 10962-6.
- Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science 1982; 216: 136-44.
- Prusiner SB, Stahl N. "The prion diseases". Scientific American 1995; 272: 48-57.
- Legname G, Baskakov IV, Nguyen HO, Riesner D, Cohen FE, Dearmond SJ, et al. Synthetic mammalian prions. Science 2004; 30; 305: 673-6.
- Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta) Classic Creutzfeldt-Jakob Disease. December, 2013.
- Cartier L, Fernández J, Ramírez E. Genetic markers in four Chilean families with familial Creutzfeldt-Jakob disease. Rev Med Chile 2006; 134: 1116-22.
- Gálvez S, Cartier L. Análisis clínico de una serie de 69 casos definitivos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob ocurridos en Chile entre 1960 y 1985. Rev Med Chile 1989; 115: 1148-54.
- Parchi P, Capellari S, Chen SG, Petersen RB, Gambetti P, Kopp N, et al. Typing prion isoforms. Nature 1997; 386: 232-4.
- Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown 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.
- Polymenidou M, Stoek K, Glatzel M, Vey M, Bellon A, Aguzzi A. Coexistence of multiple PrP Sc types in individuals with Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet Neurol 2005; 4: 805-14.
- Parchi P, Strammiello R, Notari S, Giese A, Langeveld JP, Ladogana A, et al. Incidence and spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease variants with mixed phenotype and co-occurrence of PrP Sc types: an updated classification Acta Neuropathologica 2009; 118: 659-71.
- Cooper SA, Murray KL, Heath CA, Will RG, Knight RS. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with cerebellar ataxia at onset in the UKJ Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2006; 77 (11): 1273-5.
- Baiardi S, Capellari S, Ladogana A, Strumia S, Santangelo M, Pocchiari 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 (2): 465-76.
26. Cartier L, Quiroz G, Leiva M, Vergara C. Identificación clínica y patológica de las diversas formas de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob en Chile. *Rev Med Chile* 2012; 140:
 27. Foutz A, Appleby BS, Hamlin C, Liu X, Yang S, Cohen Y, et al. Diagnostic and prognostic value of human prion detection in cerebrospinal fluid. *Ann Neurol* 2017; 81: 79-92.
 28. Pearce JM. Jakob-Creutzfeldt Disease. *Eur Neurol* 2004; 52: 129-31.
 29. Cartier L, Guzmán J, Pasquali R. Retracción palpebral de causa neurológica. Presentación de tres pacientes, interpretación patogénica. *Rev Med Chile* 2017; 145: 264-8.
 30. Meissner B, Kallenberg K, Sánchez-Juan P, Collie D, Summers DM, Almonti S, et al. MRI lesion profiles in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2009; 72: 1994-2001.
 31. Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, Martindale JL, Henry RG, Liu S, et al. Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis. *Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1551-62.
 32. Fulbright RK, Hoffmann C, Lee H, Pozmantier A, Chapman J, Prohovnik I. MR imaging of familial Creutzfeldt-Jakob disease: a blinded and controlled study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 1638-43.
 33. Collins S, Boyd A, Fletcher A, Gonzales M, Mclean CA, Byron L, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: diagnostic utility of 14-3-3 protein immunodetection in cerebrospinal fluid. *J Clin Neurosci* 2000; 7: 203-8.
 34. Torres M, Cartier L, Matamala JM, Hernández, Woehlbier U, Hetz C. Altered Prion Protein Expression Pattern in CSF as a Biomarker for Creutzfeldt-Jakob Disease. *PLoS ONE* 2012; 7 (4): e36159.
 35. Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 935-51.
 36. Budka H, Aguzzi A, Brown P, Brucher JM, Bugiani O, Gullotta F, et al. Neuropathological Diagnostic Criteria for Creutzfeldt Jakob Disease (CJD) and Other Human Spongiform Encephalopathies (Prion Diseases).
 37. Cartier L, Verdugo R, Vergara C, Gálvez S. The nucleus basalis of Meynert in 20 definitives cases of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989; 52: 304-9.
 38. Meyer A, Leigh D, Bagg CE. A rare presenile dementia associated with cortical blindness (Heidenhain's syndrome). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1954; 17: 129-33.
 39. Jacobs DJ, Lesser RL, Mourelatos Z, Galetta SL, Balcer LJ. The Heidenhain Variant of Creutzfeldt-Jakob Disease: Clinical, Pathologic, and Neuroimaging Findings. *J Neuro-Ophthalmology* 2001; 21: 99-102.
 40. Cooper SA, Murray KL, Heath CA, Will RG. Isolated visual symptoms at onset in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: the clinical phenotype of the "Heidenhain variant". *Br J Ophthalmol* 2005; 89 (10): 1341-2.
 41. Parker SE, Gujrati M, Pula JH, Zallek SN, Kattah JC. The Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease-a case series. *J Neuroophthalmol* 2014; 34: 4-9.
 42. Cartier L, Gálvez S, Gajduzek DC. Familial clustering of the ataxic form of Creutzfeldt-Jakob disease with Hirano bodies. *J Neurol Neurosurg Psych* 1985; 48: 234-8.
 43. Franco E, Villarreal L, Suárez A, Pérez I, Roldán F, Rivas E. Sporadic Creutzfeld-Jakob Disease: A Four-Year Evolution Case with Heterozygosity at Codon 129 and Kuru Plaques. *J Neurology, Neuroscience* 2015.
 44. Cartier L, Martin S, Gálvez S. Creutzfeldt-Jakob Disease with Kuru-like neuropathological features. *Phronesis* 1982; 3: 137-46.
 45. Zarranz JJ, Rivera Pomar JM, Salisachs P. Kuru plaques in the brain of two cases with Creutzfeldt-Jakob disease. A common origin for the two diseases? *J Neurol Sci* 1979; 43 (2): 291-300.
 46. Vita MG, Gaudino S, Di Giuda D, Sauchelli D. Familial Creutzfeldt-Jakob Disease With an R208H-129V Haplotype and Kuru Plaques *JAMA Neurology* 2006; 63:
 47. Saito Y, Iwasaki Y, Aiba I, Kitamoto T, Yoshida M, Hashizume Y. An autopsy case of MM2-cortical + thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* 2011; 31 (5): 523-30.
 48. Niimi Y, Iwasaki Y, Umemura T, Tanaka F, Yoshida M, Hashizume Y, et al. MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with early stage cerebral cortical pathology presenting with a rapidly progressive clinical course. *Neuropathology* 2008; 28: 645-51.
 49. Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Hatano T, Tatsumi S, et al. Decreased regional cerebral blood flow in the bilateral thalami and medulla oblongata determined by an easy Z-score (eZIS) analysis of (99m) Tc-ECD-SPECT images in a case of MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 2015; 358: 447-52.
 50. Iwasaki Y, Yokoi F, Tatsumi S, Mimuro M, Iwai K, Kitamoto T, et al. An autopsied case of Creutzfeldt-Jakob disease with mutation in the prion protein gene codon 232 and type 1+2 prion protein. *Neuropathology* 2013; 33: 568-75.
 51. Worrall BB, Herman ST, Capellari S, Lynch T, Chin S, Gambetti P, et al. Type 1 protease resistant prion

- protein and valine homozygosity at codón 129 of PRNP identify a subtype of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 671-6.
52. Tanev KS, Yilma M. An unusually presenting case of CJD-The VV1 subtype. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111: 282-91.
 53. Meissner B, Westner IM, Kallenberg K, Krasnianski A, Bartl M, Vargas D, et al. Sporadic Idd-Jakob disease: clinical and diagnostic characteristics of the rare VV1 type. *Neurology* 2005; 65: 1544-50.
 54. Hirose K, Iwasaki Y, Izumi M, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, et al. MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with widespread neocortical pathology. *Acta Neuropathol* 2006; 112: 503-11.
 55. Piao YS, Kakita A, Watanabe H, Kitamoto T, Takahashi H. Sporadic fatal insomnia with spongiform degeneration in the thalamus and widespread PrPSc deposits in the brain. *Neuropathology* 2005; 25: 144-9.
 56. Yamashita M, Yamamoto T, Nishinaka K, Uda F, Kamayama M, Kitamoto T. Severe brain atrophy in a case of thalamic variant of sporadic CJD with plaque-like PrP deposition. *Neuropathology* 2001; 21: 138-43.
 57. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, et al. A New Variant of Creutzfeldt-Jakob Disease in the UK, *The Lancet* 1996; 347: 921-5.
 58. Collinge J, Sidel KCL, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. *Nature* 1996; 383: 685-90.
 59. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2000; 47: 575-82.
 60. Spencer MD, Knight RS, Will RG. First hundred cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease: Retrospective case note review of early psychiatric and neurological features. *BMJ* 2002; 324: 1479-82.
 61. Collie DA, Summers DM, Sellar RJ, Ironside JW, Cooper S, Zeidler M, et al. Diagnosing variant Creutzfeldt-Jakob disease with the Pulvinar sign: MR imaging findings in 86 neuropathologically confirmed cases. *Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1560-9.
 62. Hill AF, Zeidler M, Ironside J, Collinge J. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jacob disease by tonsil biopsy. *Lancet* 1997; 349: 99-100.
 63. Araya G, Gálvez S, Cartier L, Gajdusek DC. A Spatiotemporal clustering of Creutzfeldt-Jakob disease in Chile. *Rev Chil Neuropsiquiatr* 1983; 21:291-295.
 64. Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs CJ. Creutzfeldt-Jakob disease virus isolations from the Gerstmann-Sträussler syndrome. With an analysis of the various forms, of amyloid plaque deposition in the virus-induced spongiform encephalopathies. *Brain* 1981; 104: 559-88.
 65. Itoh Y, Yamada M, Hayakawa M, Shozawa T, Tanaka J, Matsushita M, et al. A variant of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease carrying codon 105 mutation with codon 129 polymorphism of the prion protein gene: a clinicopathological study. *J Neurol Sci* 1994; 127: 77-86.
 66. Wadsworth JD, Joiner S, Linehan JM, Cooper S, Powell C, et al. Phenotypic heterogeneity in inherited prion disease (P102L) is associated with differential propagation of protease-resistant wild-type and mutant prion protein. *Brain* 2006; 129: 1557-69.
 67. Medori R, Tritschler HJ, Leblanc A, Villare F, Manetto V, Chen HY, et al. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med* 1992; 326: 444-9.
 68. Lugaresi E, Medori R, Montagna P, Baruzzi A, Cortelli P, Lugaresi A, et al. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *New Engl J Med* 1986; 315: 997-1003.
 69. Gálvez S, Cartier L, Monari M, Araya G. Familial Creutzfeldt-Jakob disease in Chile. *J Neurol Science* 1983; 59: 139-47.
 70. Brown P, Gálvez S, Goldfarb LG, Nieto A, Cartier L, Gibbs CJ, Gajdusek DC. Familial Creutzfeldt-Jakob disease in Chile is associated with the codon 200 mutation of the PRNP amyloid precursor gene on chromosome 20. *Eur J Epidemiol* 1992; 8: 340-51.
 71. Gálvez S, Cartier L. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en dos médicos pertenecientes a una familia portadora de la mutación en el codon 200 del cromosoma 20. *Rev. Chil. Neuropsiquiatría* 1995; 33: 287-90.
 72. Cochius JJ, Hyman N, Esiri MM. Creutzfeldt-Jakob disease in a recipient of human pituitary-derived gonadotrophin: a second case. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 1094-5.
 73. Wilesmith J, Wells G, Cranwell M, Ryan J. Bovine Spongiform Encephalopathy: Epidemiological Studies. *Veterinary Record* 1988; 123: 638-44.
 74. Kirkwood JK, Wells GAH, Wilesmith JW, Cunningham AA, Jackson SI. Spongiform encephalopathy in the Arabian oryx. *Vet Rec* 1990; 127: 418-20.
 75. Johnson CJ, Pedersen JA, Chappell RJ, McKenzie D, Aiken JM. Oral transmissibility of prion disease is enhanced by binding to soil particles. *PLoS Pathog* 2007; 3 (7): e93.
 76. Matthews JD, Glasse R, Lindenbaum S. Kuru and Cannibalism. *Lancet* 1968; 2: 449-52.