

# Enfermedad por priones: Revisión de la literatura.

## Prion disease: Review of the literature.

Jonattan Hernández<sup>1,a</sup>, Miliza Zaninovich-Ruiz<sup>2,a</sup>, Henry Valencia<sup>3,a</sup>

1. Médico, Residente de Medicina Familiar.
  2. Estudiante de medicina, Semillero de Innovadores en Salud ISSEM.
  3. Médico, Especialista en Psiquiatría.
- a. Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

Miliza Zaninovich Ruiz  
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5335-1168>  
Facultad de Ciencias de la Salud  
Pontificia Universidad Javeriana Cali (Colombia).  
E-mail: [milizazr14@javerianacali.edu.co](mailto:milizazr14@javerianacali.edu.co)

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 24 de agosto de 2020.  
ACEPTADO: 04 de noviembre de 2021.

### RESUMEN

La enfermedad por priones, son entidades de origen genético desconocido que ocasiona en los seres humano un sin número de manifestaciones neurológicas que llevan a los pacientes a estados de inmovilidad y deterioro severo, con muy mal pronóstico y con tasas curativas inciertas. Es difícil encontrar en la literatura hallazgos importantes para determinar el diagnóstico clínico y metodología farmacológica para contrarrestar el deterioro de los pacientes que sufren dicha afección. Por lo anterior Se realizó una búsqueda sistemática en la base de datos PubMed. Se incluyeron investigaciones desde 1990 hasta 2020 que abordaran los criterios diagnósticos de la enfermedad por Creutzfeldt-Jackobs en adultos, sus manifestaciones clínicas, diagnóstico y manejo, recomendaciones y guías de manejo para evidenciar la situación de los pacientes quienes presentan este tipo de alteraciones y deterioro neurológico de difícil diagnóstico, para determinar criterios clínicos que puedan dar una orientación clínica para el diagnóstico de estas entidades.

**Palabras clave:** Deterioro neurológico, priones, manifestaciones clínicas, encefalitis.

### ABSTRACT

Prion disease are entities of unknown genetic origin that cause in human beings a number of neurological manifestations that lead patients to states of immobility and severe deterioration, with a very poor prognosis and uncertain cure rates. It is difficult to find in the literature important findings to determine the clinical diagnosis and pharmacological methodology to counteract the deterioration of patients suffering from this condition. Therefore, a systematic search was carried out in the PubMed database. Research from 1990 to 2020 that addressed the diagnostic criteria of Creutzfeldt-Jackobs disease in adults, its clinical manifestations, diagnosis and management, recommendations and management guidelines were included to demonstrate the situation of patients who present this type of alterations and deterioration neurological diagnosis of difficult diagnosis, to determine clinical criteria that can give a clinical orientation for the diagnosis of these entities.

**Key words:** Neurological deterioration, prions, clinical manifestations, encephalitis.

Hernández J, Zaninovich-Ruiz M, Valencia H. Enfermedad por priones: Revisión de la literatura. *Salutem Scientia Spiritus* 2022; 8(1):66-72.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución – No comercial – Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

## INTRODUCCIÓN

Aproximadamente hace más de 200 años se describió en Inglaterra enfermedades de animales que presentaban comportamientos extraños asociado probablemente a cambio de alimentación de los mismos.<sup>1,2</sup> Estas enfermedades se caracterizaban por presentar prurito en ovejas pequeñas y cabras asociado a episodios convulsivos y muerte, esto llamo la atención de un sin número de investigadores tratando de buscar la explicación de dichos hallazgos clínicos de estos animales.<sup>3,4</sup> Esta enfermedad fue reproducible en los años setenta y ochenta en el ganado denominándola enfermedad de las vacas locas, dichos hallazgos de fatalidad en el ganado y cambios de comportamiento de dichos animales fue la base para el reporte de estos casos, ya que no se encontró un agente etiológico.<sup>5</sup> Carleton Gajdusek describió la enfermedad en humanos por primera vez, en investigaciones observacionales en la tribu Fore que habitaba islas de Nueva Guinea, quienes presentaban los síntomas anteriormente descritos en animales, con pronósticos más severos en este tipo de tribus, se le denominó Kuru.<sup>3,6</sup> Dichos hallazgos eran más frecuentes en mujeres y niños en dicha tribu, posterior a años de investigación Gajdusek identifico que esta población consumía la carne de tejidos cerebrales y de hígado de los cadáveres previamente infectados.<sup>7,8</sup>

Posteriormente el neurólogo Hans Gerhard Creutzfeldt<sup>9</sup> describió el primer caso y luego Alfons Maria Jacob reportó cinco casos más. Esta enfermedad descrita por ellos ha sido llamada de la forma clásica, para diferenciarla de la nueva variante, esto desarrollando un gran avance científico para la identificación de los casos de encefalopatía espongiiforme desde la época.<sup>1,10</sup> Entre 1960 y 1980 se comprobó la existencia de una proteína con plegamiento patológico entre las sinapsis neuronales, a esta cadena de aminoácidos se le denominó prion (PrP). La ingeniería genética permitió caracterizar la ultra-estructura secundaria de la molécula priónica aislada en lesiones corticales, subcorticales y en líquido céfaloaraquídeo (LCR) de pacientes con demencias rápidamente progresivas. En general las enfermedades causadas por priones poseen características comunes, como son: pérdida progresiva de neuronas, reducida respuesta inflamatoria, vacuolización del neuropilo (provocando la llamada encefalopatía espongiiforme), depósitos de proteína priónica con conformación anómala y la capacidad de transmitir la enfermedad<sup>11</sup> (por lo que también son llamadas encefalopatías espongiiformes transmisibles).<sup>12</sup>

## MATERIALES Y MÉTODOS

Pregunta de investigación y criterios de selección: La revisión busca responder a la pregunta “¿Qué se sabe y cómo es el comportamiento de las enfermedades por priones en los adultos?”. Se incluyeron todos los estudios de investigación empírica (independientemente de su enfoque), realizados en el ámbito de la enfermedad por priones reportados desde enero de 1990 hasta el

1 de abril de 2020. Se incorporaron estudios publicados en lengua española e inglesa. Se excluyeron las cartas a los editores, los artículos de opinión o reflexión, los editoriales y las presentaciones en congresos o conferencias, así como los estudios incompletos.

## Estrategias de búsqueda

La búsqueda fue desarrollada de forma independiente por tres investigadores y se centró en la base de datos PubMed. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: enfermedad por priones, enfermedad de Creutzfeldt-Jakobs en adultos y Síndrome de deterioro neurológico rápidamente progresivo, manifestaciones clínicas por enfermedad por priones, complicaciones de la enfermedad por priones. Simultáneamente, se hizo una búsqueda en los registros de protocolos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Instituto Nacional de Salud (INS) y el Ministerio de Protección Social en Colombia, ya que estos, pese a que no se encuentren indexados en una base de datos, publican diversos comunicados importantes que implican el seguimiento, epidemiología y protocolos para los pacientes adultos con deterioro neurológicos severos y sospechas de pacientes con enfermedad por priones.

## Selección de los estudios

Se inició el proceso de búsqueda en la base de datos con un resultado inicial de 250 artículos. Se revisaron los artículos a través del título y el resumen; se clasificaron los documentos como irrelevantes, potencialmente relevantes o relevantes. Dentro de los irrelevantes se identificaron artículos duplicados o que no cumplían con alguno de los criterios de inclusión. Los potencialmente relevantes fueron aquellos cuya lectura del resumen fue insuficiente y se requería una lectura integral para tomar decisiones. Los artículos relevantes fueron aquellos que cumplieron con todos los criterios. Se seleccionaron 60 artículos (Figura 1), que fueron analizados de forma descriptiva.

## DISCUSIÓN

### Fisiopatología

Los priones son proteínas que reemplazan otras proteínas en procesos mitóticos realizando traslocaciones a nivel genético, lo que a través de la historia ha generado estas complicaciones neurológicas, que producen algún grado de severidad e inclusive a la muerte sin diagnósticos certeros.<sup>13</sup> Contrario a lo que se pensaba antes que era por la contaminación de la carne. En humanos el gen que produce la proteína priónica se encuentra en el brazo corto del cromosoma 20, en el sitio 20p12.17,<sup>14</sup> ocupando el locus llamado PRNP; este gen codifica para una proteína de 253, esta proteína se configura en un octapéptido que realiza las variaciones genéticas correspondientes a cambios de prolina por valina y configura a

## Enfermedad por priones

su vez estos trastornos genómicos en poblaciones homocigotas, que podrían tener variaciones en cuanto a la presentación clínica de la enfermedad.<sup>15,16</sup>

En el espectro patológico que afecta especialmente a la especie humana podemos encontrar un sin número de enfermedades descritas por priones entre ellas encontramos las más comunes como: kuru, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob<sup>17</sup> clásica (ECJ), enfermedad de Creutzfeldt-Jakob<sup>18</sup> nueva variante (nvECJ), síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS),<sup>19</sup> insomnio fatal familiar (IFF),<sup>20</sup> insomnio fatal esporádico (sIF), demencia atípica y paraparesia espástica con demencia.<sup>21</sup> A su vez, con la ECJ pueden considerarse otras dos variantes que son la forma familiar (fECJ) y la forma infecciosa, sin embargo hay enfermedades comunes relacionadas con cambios genómicos por proteínas asociadas como el Alzheimer y la enfermedad de Parkinson, altamente asociados a estos cambios genéticos y estudiados a profundidad.<sup>22,23</sup> La clínica de dichas patologías es variable y tiene a confundir al examinador, por eso es de vital importancia reportar estos casos que epidemiológicamente son raros sobre todo en nuestro medio, estos factores clínicos implican cambios demenciales tempranos,<sup>24</sup> cambios de comportamientos y alteraciones cognitivas, con posterior deterioro neurológico, como pérdida de fuerza y habilidades motoras en extremidades de forma simétrica, asociado a trastornos de la deglución y posteriormente afectación de sistema límbico y propiamente del sistema nervioso central.<sup>25,26</sup> Hay variaciones importantes en cuanto a afectación del sistema del vermix cerebeloso y algunas afecciones del tallo que podrían implicar relaciones en cuanto a manifestaciones como temblores, mioclonías y convulsiones.<sup>27,28</sup> Con periodos de incubación de aproximadamente de 7 a 10 años y con tasas de mortalidad mucho más alta en pacientes mayores de 50 años.<sup>29,30</sup> Afecta clínicamente en proporción más a las adultas mujeres que hombres y en menor proporción a menores de edad.<sup>31,32</sup>

### Manifestaciones clínicas

El comportamiento de la enfermedad de SCRAPIE33 en animales se conoce como la enfermedad de vacas locas, con un diagnóstico mucho más sencillo por el comportamiento inusual en dichos animales, en los seres humanos las manifestaciones clínicas de dicha enfermedad son muchísimo más variadas y la sospecha clínica es aún más compleja.<sup>34,35</sup> el tiempo de incubación de la enfermedad podría durar aproximadamente entre 7 y 10 años,<sup>36</sup> en los cuales los pacientes son normales, no presenta ningún tipo de manifestaciones clínicas ni neurológicas que hagan sospechar sobre dicha enfermedad. en la encefalitis por ECJ<sup>37</sup> las manifestaciones podrían incurrir iniciando con síntomas demenciales, inclusive podrían ser alteraciones muy superficiales a nivel neurológico o cognitivo como cambios de comportamiento actitudes de agresión, o formalización en algunos casos más moderados. sin embargo, la identificación de estos síntomas es sumamente

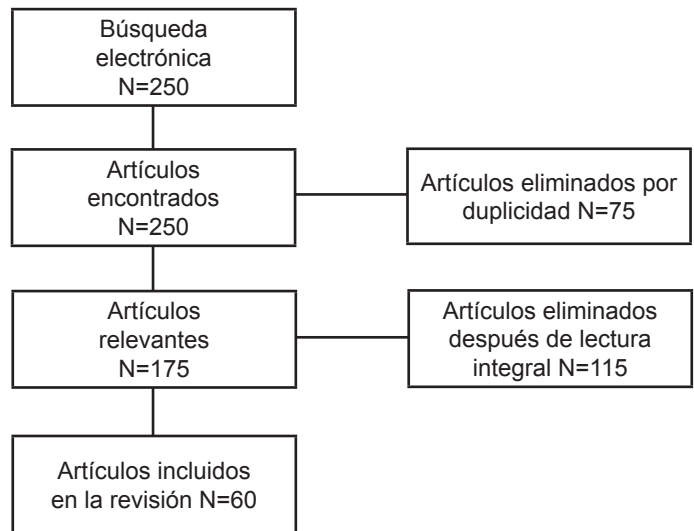


Figura 1. Estrategia de selección de los artículos.

importante para incluirlos en el diagnóstico de los pacientes.<sup>38,39</sup> la mayoría de los reportes clínicos asociados a la enfermedad, son pacientes entre 50 y 70 años de edad, afectando más frecuentemente a la población femenina y con manifestaciones esporádicas que llegan a casos severos de inmovilidad.<sup>40,41</sup> Los hallazgos más comunes suscitados en la literatura van desde síntomas neurológicos leves demenciales que podrían confundir al médico en cuanto a descartar otras posibilidades orgánicas que puedan explicar el evento.<sup>42,43</sup> sin embargo, los pacientes van rápidamente al deterioro neurológico, y cursan a su vez con mioclonías, convulsiones tónico clónicas focales, nistagmos y desviación de globo ocular. disartria disfagia y postración severa de los pacientes, con pronósticos muy malos en dichos pacientes.<sup>44-46</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico de estas entidades asociado a enfermedades por priones no es una tarea sencilla, sin embargo, se han optado por estrategias clínicas y paraclínicas para tener en cuenta cuando sospechamos esta enfermedad.<sup>47,48</sup> La prevalencia de la misma no es común en países latinoamericanos sin embargo se han realizado algunos reportes de enfermedades asociados a pronósticos muy malos en cuanto a la enfermedad por priones.<sup>49,50</sup> El *Gold Standard* para el diagnóstico de enfermedades por priones es la neuropatología sin embargo en nuestro medio dicho estudio complica más la situación porque dicha disposición debería realizarse postmortem. Sin embargo, hay una serie de paraclínicos que nos pueden determinar de manera rápida el diagnóstico del paciente entre estos estudios encontramos los exámenes imagenológicos, el examen de líquido cefalorraquídeo, el EEG, el estudio genético

Tabla 1. Criterios diagnósticos basados en los consensos de la OMS 1999.

Posible	Sospechoso	Definitivo
<ul style="list-style-type: none"> <li>Síntomas psiquiátricos tempranos sin otra explicación de origen psiquiátrico.</li> <li>Manifestaciones sensitivas o motoras, que no correspondan a enfermedades diferentes del SNC, y en las cuales se descarte neuroinfección.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ausencia de historia de potencial exposición iatrogénica</li> <li>Duración clínica mayor a 6 meses</li> <li>Edad de inicio menor a los 50 años</li> <li>Ausencia de mutación del gen prP.</li> <li>La RMN muestra una señal alta de anomalía simétrica y bilateral en los pulvinares en axial T2 o por escáner de densidad de protón pesado.</li> </ul>	<p>Para el diagnóstico definitivo de nvECJ es mandatorio el estudio neuropatológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>El uso de biopsia cerebral en pacientes vivos debe ser descartado a menos que el propósito sea aclarar el diagnóstico alternativo de una enfermedad tratable.</li> <li>La autopsia o biopsia cerebral post mortem es fuertemente recomendada en cualquier caso sospechoso.</li> </ul>

para el gen PRNP y la detección de proteínas específicas para la enfermedad como la proteína 14-3-3 y la proteína S100.<sup>6</sup> Estos exámenes, y otros como hemograma (en enfermedades priónicas no muestra alteraciones) o imagenología de tórax y abdomen (por posibles neoplasias), son importantes para descartar diagnósticos diferenciales.<sup>51</sup>

Una de las herramientas importantes para el diagnóstico es la obtención de las proteínas 14-3-3, S100β, tau, y la enolasa específica de neuronas (NSE) con sensibilidad del 90% y una especificidad del 87% ya que dichos marcadores también podrían elevarse por condiciones como encefalitis y algunos eventos isquémicos cerebrales recientes, sin embargo, si se realiza un buen ejercicio clínico en los pacientes con demencias rápidamente progresivas se podría llegar al diagnóstico de manera certera.<sup>12</sup> Además, que dichos marcadores hacen parte de los criterios diagnósticos de la OMS importantes para llegar al diagnóstico de los pacientes, además son directamente proporcionalidad su cantidad al daño de la celularidad del sistema nervioso central en dichos pacientes.<sup>7</sup>

El electroencefalograma también es muy útil para el diagnóstico de las enfermedades priónicas y es fundamental considerar que como es una herramienta operador dependiente tenga gran habilidad en el diagnóstico de dicha patología, ya que los cambios son sutiles y tiene una sensibilidad del 60%, con una especificidad del 86% un porcentaje gratamente importante para llegar al diagnóstico y diferenciarlo de otras enfermedades que cursen con similitud clínica.<sup>1</sup> Dentro de los hallazgos del electroencefalograma podríamos encontrar alteración por actividad de ondas lentas, la actividad característica de las enfermedades priónicas son los complejos de ondas agudas periódicas de uno o dos hertz.

Hay que tener en cuenta que durante la fase aguda de la enfermedad posiblemente no se podrán ver los cambios anteriormente mencionados, por eso es recomendable si hay alta sospecha del diagnóstico de enfermedad por priones, realizar este tipo de exámenes de manera periódica por lo menos una vez por semana.<sup>15</sup>

En la Resonancia Magnética los cambios que normalmente se observan en este tipo de entidades son: hiperintensidades en las secuencias T2 de los ganglios basales (generalmente en caudado y putamen) y en el área cortical, especialmente en las áreas occipitales y temporales; con el uso de secuencias como la DWI (diffusion-weight imaging) y la FLAIR (*fast fluidattenuated inversion recovery*), las alteraciones en ganglios basales y en corteza son más fácilmente identificables, mejorando notoriamente la sensibilidad y especificidad de la técnica. Estos hallazgos tienen una sensibilidad del 70% y una especificidad que llega alrededor del 90%, esto depende de la etapa en que se tomen y deberían estar acompañados de criterios o lecturas de los departamentos de neuroradiología que tienen más experiencia en estos cambios a nivel cerebral.<sup>13</sup> Otras imágenes diagnósticas como la tomografía no muestran grandes cambios a nivel del tejido cerebral en muchas ocasiones se reportan como normales, sin embargo, en pacientes que ingresan a los servicios con alteraciones neurológicas es protocolo tomar este tipo de imágenes para descartar algunos eventos orgánicos distintos. Las imágenes con positrones y los SPECT no son muy característicos en nuestro medio sin embargo podrían mostrar algunos estados de hipermetabolismo en áreas cerebrales específicas que ayudan a orientar el diagnóstico (Tabla 1).<sup>5</sup>

### Tratamiento

Actualmente no se ha reportado un tratamiento existente efectivo para ECJ, en estos pacientes la muerte ocurre generalmente posterior a un año del inicio de los síntomas, con una mediana de seis meses de duración de la enfermedad.<sup>32</sup>

En pacientes con enfermedad por priones el tratamiento se enfoca en el apoyo y el tratamiento sintomático, lo cual incluye comunicación temprana y efectiva con la familia, además de la evaluación y asesoría por parte de servicios sociales.<sup>52</sup> Para el tratamiento sintomático iniciando por los síntomas neuropsiquiátricos como la agitación, se ha demostrado la efectividad del uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) especialmente

el citalopram (10 a 20mg), además el uso de trazodona (25mg) se puede iniciar en los pacientes con alteraciones del sueño, en pacientes con ECJ no se ha demostrado la utilidad de inhibidores de la colinesterasa o antagonistas de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA), por ende no se deben administrar.<sup>53</sup>

La mioclonía puede responder ante la administración de un benzodiazepina como clonazepam generalmente se inicia a dosis de 0,25mg dos veces por día, incrementando gradualmente la dosis hasta llegar a 3mg administrados en dos o tres dosis divididas, se conoce que los efectos secundarios más comunes de dicho medicamento son mareos, somnolencia, fatiga y sedación.<sup>54</sup> Se ha mostrado efectividad con la administración de medicamentos anticonvulsivos como el levetiracetam a una dosis media de 3.214 mg/día después de la fase de titulación, por lo general este se inicia a dosis de 500 a 1.000 mg diarios administrados en dosis divididas, lo cual mostró una efectividad en 14 pacientes evaluados según la escala de Calificación de Mioclono Unificado (UMRS), se han reportado efectos secundarios como fatiga somnolencia y mareos ante la administración de dicho medicamento.<sup>55</sup> El valproato es otra opción a considerar este se debe introducir lentamente comenzando con dosis de 15 mg/kg por día en tres dosis divididas las cuales se pueden aumentar hasta 5 a 10 mg/kg por día, teniendo en cuenta que la dosis terapéuticas oscilan entre los 1.200 a 2.000 mg por día, durante el tratamiento con valproato se puede producir malestar gastrointestinal transitorio, náuseas, vómito y en ocasiones dolor abdominal y diarrea.<sup>56</sup>

Debido a la particularidad del ECJ se han planteado diferentes tratamiento que aún se encuentran en fases de investigación, la Flupirtina iniciando a dosis de 100 mg por día aumentando a dosis de mantenimiento de 300 a 400 mg/ día demostró en un estudio europeo aleatorizado de 28 pacientes con ECJ demostró un mejor rendimiento en la parte cognitiva la cual se evaluó con la Escala de evaluación cognitiva de la enfermedad de Alzheimer, además estos pacientes también obtuvieron mejoras en los resultados del Minimental Test, sin obtener un efecto significativo en la supervivencia.<sup>57</sup>

La administración de Polisulfato<sup>31,40</sup> de pentosano vía intraventricular se evaluó en un estudio observacional del Reino Unido, lo cual demostró una supervivencia más larga de lo esperado en algunos pacientes, sin embargo no demostró mejoría en las características clínicas y el tratamiento se complicó por la aparición de derrames subdurales frecuentes.<sup>34,59,60</sup>

Otros tratamientos considerados han sido la Quinacrina<sup>3</sup> en la cual no se encontró un beneficio en la supervivencia, sin embargo se demostró que disminuye la evolución de algunos de los síntomas cognitivos presentes en los pacientes con ECJ, también se considero la administración de Doxiciclina<sup>38</sup> la cual demostró mejoras en la supervivencia de los pacientes si esta se administra al

inicio de la enfermedad, por otro lado se ha considerado como un tratamiento profiláctico en individuos portadores de mutaciones asintomáticas de la mutación del insomnio familiar fatal (FFI).<sup>4,6,7,9</sup>

### CONCLUSIÓN

Se encontró un total de 60 artículos, basado en el objetivo planteado se concluyó que a pesar de la poca especificidad y sensibilidad de los signos síntomas dentro de su presentación clínica de ECJ, esta cuenta con algunas particularidades que podrían orientar el diagnóstico como lo son una demencia de inicio temprano asociada síntomas y signos neurológicos como mioclonías, convulsiones, disartria disfagia y postración severa que no son explicadas por hallazgos comunes en estudios tradicionales como TAC o RM, en este caso el profesional de la salud deberá contar con un criterio clínico claro para detectar la ECJ de manera temprana, contando con el arsenal diagnóstico mencionado anteriormente, recordando que la ECJ es un patología ante la cual se desconoce un tratamiento específico y solo se cuenta con el manejo y control de síntomas, por ende si esta se logra detectar de manera temprana se cree que se podrá impactar positivamente en la progresión de la enfermedad y en la calidad de vida de los pacientes que la padecen.

### REFERENCIAS

1. Kühlmann I. Entdeckungsreise. 2020.
2. Krasnianski A, Schulz-Schaeffer WJ, Kallenberg K, *et al.* Clinical findings and diagnostic tests in the MV2 subtype of sporadic CJD. *Brain.* 2006;129(9):2288-2296. DOI: 10.1093/brain/awl123
3. Villar-Piqué A, Schmitz M, Candelise N, Ventura S, Llorens F, Zerr I. Molecular and Clinical Aspects of Protein Aggregation Assays in Neurodegenerative Diseases. *Mol Neurobiol.* 2018;55(9):7588-7605. DOI: 10.1007/s12035-018-0926-y
4. Kraus A, Saijo E, Metrick MA, *et al.* Seeding selectivity and ultrasensitive detection of tau aggregate conformers of Alzheimer disease. *Acta Neuropathol.* 2019;137(4):585-598. DOI: 10.1007/s00401-018-1947-3
5. Monreal J, Collins GH, Masters CL, *et al.* Elsevier / North-Holland Biomedical Press C R E U T Z F E L D T - J A K O B DISEASE IN A N A D O L E S C E N T SUMMARY A 16-year-old boy was stricken with a progressive neurologic disorder characterized primarily by dementia progressing to severe neurol. 1981:341-350.
6. Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, *et al.* Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology.* 2005;64(9):1586-1591. DOI: 10.1212/01.WNL.0000160117.56690.B2
7. Verity C, Winstone AM, Will R, *et al.* Surveillance for variant CJD: Should more children with neurodegenerative diseases have autopsies? *Arch Dis Child.* 2019;104(4):360-365. DOI: 10.1136/archdischild-2018-315458
8. Lasmézas CI, Fournier JG, Nouvel V, *et al.* Adaptation of the bovine

- spongiform encephalopathy agent to primates and comparison with Creutzfeldt-Jakob Disease: Implications for human health. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98(7):4142-4147. DOI: 10.1073/pnas.041490898
9. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RSG, *et al*. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet*. 2004;363(9407):417-421. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15486-X
  10. Moda F, Bolognesi ML, Legname G. Novel screening approaches for human prion diseases drug discovery. *Expert Opin Drug Discov*. 2019;14(10):983-993. DOI: 10.1080/17460441.2019.1637851
  11. Morales R, Duran-Aniotz C, Diaz-Espinoza R, Camacho M V., Soto C. Protein misfolding cyclic amplification of infectious prions. *Nat Protoc*. 2012;7(7):1397-1409. DOI: 10.1038/nprot.2012.067
  12. Giaccone G, Moda F. Pmca applications for prion detection in peripheral tissues of patients with variant creutzfeldt-jakob disease. *Biomolecules*. 2020;10(3). DOI: 10.3390/biom10030405
  13. Bélondrade M, Jas-Duval C, Nicot S, *et al*. Correlation between Bioassay and Protein Misfolding Cyclic Amplification for Variant Creutzfeldt-Jakob Disease Decontamination Studies. *mSphere*. 2020;5(1):1-11. DOI: 10.1128/msphere.00649-19
  14. Murayama Y, Yoshioka M, Okada H, Takata M, Yokoyama T, Mohri S. Urinary excretion and blood level of prions in scrapie-infected hamsters. *J Gen Virol*. 2007;88(10):2890-2898. DOI: 10.1099/vir.0.82786-0
  15. Krance SH, Luke R, Shenouda M, *et al*. Cellular Models for Discovering Prion Disease Therapeutics: Progress and Challenges. Vol 153.; 2020. DOI: 10.1111/jnc.14956
  16. Orrú CD, Bongiani M, Tonoli G, *et al*. A test for Creutzfeldt-Jakob disease using nasal brushings. *N Engl J Med*. 2014;371(6):519-529. DOI: 10.1056/NEJMoa1315200
  17. Notari S, Moleris FJ, Hunter SB, *et al*. Multiorgan detection and characterization of protease-resistant prion protein in a case of variant CJD examined in the United States. *PLoS One*. 2010;5(1). DOI: 10.1371/journal.pone.0008765
  18. Parchi P, De Boni L, Saverioni D, *et al*. Consensus classification of human prion disease histotypes allows reliable identification of molecular subtypes: An inter-rater study among surveillance centres in Europe and USA. *Acta Neuropathol*. 2012;124(4):517-529. DOI: 10.1007/s00401-012-1002-8
  19. Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ, Bernoulli C, Asher DM. Creutzfeldt-Jakob disease: Patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol*. 1979;5(2):177-188. DOI: 10.1002/ana.410050212
  20. Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell PJE, Ironside PJW. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet*. 2004;364(9433):527-529. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16811-6
  21. Prusiner SB. Prions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(23):13363-13383. DOI: 10.1073/pnas.95.23.13363
  22. Rösler TW, Tayaranian Marvian A, Brendel M, *et al*. Four-repeat tauopathies. *Prog Neurobiol*. 2019;180(May):101644. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2019.101644
  23. Puoti G, Bizzi A, Forloni G, Safar JG, Tagliavini F, Gambetti P. Sporadic human prion diseases: Molecular insights and diagnosis. *Lancet Neurol*. 2012;11(7):618-628. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70063-7
  24. Rossi M, Baiardi S, Parchi P. Understanding prion strains: Evidence from studies of the disease forms affecting humans. *Viruses*. 2019;11(4):1-27. DOI: 10.3390/v11040309
  25. Bishop M, Hart P, Aitchison L, *et al*. Predicting susceptibility and incubation time of human-to-human transmission of vCJD. *Lancet Neurol*. 2006;5(5):393-398. DOI: 10.1016/S1474-4422(06)70413-6
  26. Camacho M V., Telling G, Kong Q, Gambetti P, Notari S. Role of prion protein glycosylation in replication of human prions by protein misfolding cyclic amplification. *Lab Investig*. 2019;99(11):1741-1748. DOI: 10.1038/s41374-019-0282-1
  27. Bougard D, Bélondrade M, Mayran C, *et al*. Diagnosis of methionine/valine variant creutzfeldt-jakob disease by protein misfolding cyclic amplification. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(7):1364-1366. DOI: 10.3201/eid2407.172105
  28. Soto C, Pritzkow S. Protein misfolding, aggregation, and conformational strains in neurodegenerative diseases. *Nat Neurosci*. 2018;21(10):1332-1340. DOI: 10.1038/s41593-018-0235-9
  29. Lyon A, Mays CE, Borriello F, Telling GC, Soto C, Pritzkow S. Application of PMCA to screen for prion infection in a human cell line used to produce biological therapeutics. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-6. DOI: 10.1038/s41598-019-41055-x
  30. Saa P. *Reports* 8. 2005;1071(2004):2004-2007.
  31. Brandner S, Whitfield J, Boone K, *et al*. Central and peripheral pathology of kuru: Pathological analysis of a recent case and comparison with other forms of human prion disease. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2008;363(1510):3755-3763. DOI: 10.1098/rstb.2008.0091
  32. Saá P, Castilla J, Soto C. Ultra-efficient replication of infectious prions by automated protein misfolding cyclic amplification. *J Biol Chem*. 2006;281(46):35245-35252. DOI: 10.1074/jbc.M603964200
  33. Saborio GP, Permanne B, Soto C. Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding. *Nature*. 2001;411(6839):810-813. DOI: 10.1038/35081095
  34. Johnson RT, Gonzalez RG, Frosch MP. Case 27-2005: An 80-year-old man with fatigue, unsteady gait, and confusion. *N Engl J Med*. 2005;353(10):1042-1050. DOI: 10.1056/NEJMcpc059024
  35. Saijo E, Metrick MA, Koga S, *et al*. Correction to: 4-Repeat tau seeds and templating subtypes as brain and CSF biomarkers of frontotemporal lobar degeneration (*Acta Neuropathologica*, (2020), 139, 1, (63-77), 10.1007/s00401-019-02080-2). *Acta Neuropathol*. 2020;139(1):79-81. DOI: 10.1007/s00401-019-02092-y
  36. Seeger H, Heikenwalder M, Zeller N, *et al*. Medicine: Coincident scrapie infection and nephritis lead to urinary prion excretion. *Science* (80- ). 2005;310(5746):324-326. DOI: 10.1126/science.1118829
  37. Silveira JR, Raymond GJ, Hughson AG, *et al*. The most infectious prion protein particles. *Nature*. 2005;437(7056):257-261. DOI:

## Enfermedad por priones

- 10.1038/nature03989
38. Brown P, Preece M, Brandel JP, *et al.* Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology*. 2000;55(8):1075-1081. DOI: 10.1212/WNL.55.8.1075
39. De Sousa PA, Ritchie D, Green A, Chandran S, Knight R, Head MW. Renewed assessment of the risk of emergent advanced cell therapies to transmit neuroproteinopathies. *Acta Neuropathol*. 2019;137(3):363-377. DOI: 10.1007/s00401-018-1941-9
40. Castilla J, Saá P, Soto C. Detection of prions in blood. *Nat Med*. 2005;11(9):982-985. DOI: 10.1038/nm1286
41. Tee BL, Longoria Ibarrola EM, Geschwind MD. Prion Diseases. *Neurol Clin*. 2018;36(4):865-897. DOI: 10.1016/j.ncl.2018.07.005
42. Thompson AGB, Mead SH. Review: Fluid biomarkers in the human prion diseases. *Mol Cell Neurosci*. 2019;97:81-92. DOI: 10.1016/j.mcn.2018.12.003
43. Tixador P, Herzog L, Reine F, *et al.* The physical relationship between infectivity and prion protein aggregates is strain-dependent. *PLoS Pathog*. 2010;6(4):1-12. DOI: 10.1371/journal.ppat.1000859
44. Caughey B, Baron GS, Chesebro B, Jeffrey M. Getting a Grip on Prions: Oligomers, Amyloids, and Pathological Membrane Interactions. *Annu Rev Biochem*. 2009;78(1):177-204. DOI: 10.1146/annurev.biochem.78.082907.145410
45. Vanni S, Colini Baldeschi A, Zattoni M, Legname G. Brain aging: A Janus-faced player between health and neurodegeneration. *J Neurosci Res*. 2020;98(2):299-311. DOI: 10.1002/jnr.24379
46. Silva R De, Findlay C, Awad I, Harries R, Knight R, Will R. Medicine in the elderly Creutzfeldt-Jakob disease in the elderly. 1997;559:557-559.
47. Vorberg I, Chiesa R. Experimental models to study prion disease pathogenesis and identify potential therapeutic compounds. *Curr Opin Pharmacol*. 2019;44:28-38. DOI: 10.1016/j.coph.2019.02.002
48. Zaman M, Khan AN, Wahiduzzaman, Zakariya SM, Khan RH. Protein misfolding, aggregation and mechanism of amyloid cytotoxicity: An overview and therapeutic strategies to inhibit aggregation. *Int J Biol Macromol*. 2019;134:1022-1037. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.2019.05.109
49. Concha-Marambio L, Chacon MA, Soto C. Preclinical detection of prions in blood of nonhuman primates infected with variant creutzfeldt-jakob disease. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(1):34-43. DOI: 10.3201/eid2601.181423
50. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, *et al.* Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2009;132(10):2659-2668. DOI: 10.1093/brain/awp191
51. Ferreira C, Caughey B. Proteopathic Seed Amplification Assays for Neurodegenerative Disorders. 2020:59840.
52. Forloni G, Roiter I, Tagliavini F. Clinical trials of prion disease therapeutics. *Curr Opin Pharmacol*. 2019;44:53-60. DOI: 10.1016/j.coph.2019.04.019
53. Noel Gill O, Spencer Y, Richard-Loendt A, *et al.* Prevalent abnormal prion protein in human appendixes after bovine spongiform encephalopathy epizootic: Large scale survey. *BMJ*. 2013;347(7929). DOI: 10.1136/bmj.f5675
54. Gonzalez-Romero D, Barria MA, Leon P, Morales R, Soto C. Detection of infectious prions in urine. *FEBS Lett*. 2008;582(21-22):3161-3166. DOI: 10.1016/j.febslet.2008.08.003
55. Gregori L, Kovacs GG, Alexeeva I, Budka H, Rohwer RG. Excretion of transmissible spongiform encephalopathy infectivity in urine. *Emerg Infect Dis*. 2008;14(9):1406-1412. DOI: 10.3201/eid1409.080259
56. Head MW, Ritchie D, Smith N, *et al.* Peripheral Tissue Involvement in Sporadic, Iatrogenic, and Variant Creutzfeldt-Jakob Disease: An Immunohistochemical, Quantitative, and Biochemical Study. *Am J Pathol*. 2004;164(1):143-153. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63105-7
57. Hill AF, Collinge J. Subclinical prion infection. *Trends Microbiol*. 2003;11(12):578-584. DOI: 10.1016/j.tim.2003.10.007
58. Chatelain J, Cathala F, Brown P, Raharison S, Court L, Gajdusek DC. Epidemiologic comparisons between Creutzfeldt-Jakob disease and scrapie in France during the 12-year period 1968-1979. *J Neurol Sci*. 1981;51(3):329-337. DOI: 10.1016/0022-510X(81)90111-8
59. Fang C, Wu B, Le NTT, Imberdis T, Mercer RCC, Harris DA. Prions Activate a P38 MAPK Synaptotoxic Signaling Pathway. Vol 14.; 2018. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007283
60. Kalia L V. Diagnostic biomarkers for Parkinson's disease: focus on  $\alpha$ -synuclein in cerebrospinal fluid. *Park Relat Disord*. 2019;59:21-25. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2018.11.016