

Genética de las enfermedades priónicas

Petra Yescas-Gómez¹, Marisol López-López², José Luis Franco¹,
María Elisa Alonso-Vilatela¹

RESUMEN

Las enfermedades priónicas son padecimientos neurodegenerativos incurables que pueden ser esporádicos, hereditarios y transmisibles, lo cual los hace únicos. En este trabajo se realizó una revisión bibliográfica para actualizar el conocimiento de estos padecimientos, con especial énfasis en las formas hereditarias. El gen *PRNP* se localiza en el cromosoma 20 y contiene 2 exones y un intrón. Codifica para la proteína prión (PrP^c) que contiene 253 aminoácidos y tiene un polimorfismo en el codón 129 (valina o metionina) que puede modificar el fenotipo del padecimiento. La característica de las enfermedades priónicas es el plegamiento anormal de la proteína prión que se observa en el cerebro de los individuos afectados (hipótesis de la "proteína única"). La enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (ECJ) puede ser esporádica, iatrogénica existiendo una nueva variante. Las formas con herencia autosómica dominante incluyen a la ECJ familiar, al síndrome de Gertsman-Straüssler-Scheinker y al insomnio familiar fatal que se deben a mutaciones germinales en el gen *PRNP*. Existen tres tipos de mutaciones patogénicas: mutaciones puntuales de sustitución de un aminoácido o producción de un codón de paro prematuro, e inserciones de octapéptidos repetidos. En todas las formas hereditarias existe la posibilidad de realizar un diagnóstico presintomático. A pesar de que las enfermedades priónicas

se conocen desde hace varios años continúan siendo un enigma en biología por lo que es indispensable elucidar los mecanismos que las producen.

Palabras clave: demencia, enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, prión, síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker.

PRIONIC DISEASES GENETICS

ABSTRACT

Prion diseases are a group of fatal neurodegenerative disorders that occur in inherited, acquired and sporadic forms, a characteristic that makes them unique. Herein, we review the literature to update the current knowledge of these diseases, with particular emphasis on the inherited forms. The *PRNP* gene is located on chromosome 20 and contains two exons and one intron. It encodes the prion protein (PrP^c) that comprises 253 aminoacids and exhibits a polymorphism on the codon 129 (valine or metionine) that can modify the disease phenotype. The hallmark of prion diseases is the misfolding of the prion protein observed in the brain of affected individuals (prion-only hypothesis). Creutzfeldt-Jacob disease (CJD) can be sporadic or iatrogenic and there is a new variant. Dominantly inherited forms include familial CJD, Gerstmann-Straussler-Scheinker disease, and fatal familial insomnia that arise from germline mutations in the *PRNP* gene. There are three types of pathogenic *PRNP* mutations: point mutations leading to an aminoacid substitution or premature stop codon, and insertion of additional octapeptide repeats. Predictive diagnosis is possible in all inherited prion diseases, resulting in ethical issues. Even though prion diseases have been known for several years they are an enigma in biology, thus a better understanding of

Recibido: 8 febrero 2008. Aceptado: 3 marzo 2008.

¹Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Departamento de Genética. ²Departamento de Sistemas Biológicos. Universidad Autónoma Metropolitana. Unidad Xochimilco. Correspondencia: María Elisa Alonso. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Departamento de Genética. Insurgentes Sur # 3877. Col. La Fama, 14296 México D. F. México E-mail: elisaav@servidor.unam.mx

the underlying mechanisms that generate them is needed.

Key words: dementia, Creutzfeldt-Jacob disease, Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome.

Las enfermedades priónicas o encefalopatías espongiformes transmisibles (EET) son padecimientos neurodegenerativos subagudos o crónicos que se caracterizan por cúmulo de isoformas anormales de la proteína prión PrP y, en algunos casos, por depósito de amiloide en el sistema nervioso¹. Hace varios años a estos padecimientos se les denominó enfermedades por virus no convencionales, virus lentos, encefalopatías subagudas transmisibles y amiloidosis transmisibles²; sin embargo, esta terminología ya está en desuso.

El prión fue definido en 1982, por Stanley B. Prusiner como el agente infeccioso que causa las EET o enfermedades priónicas. La palabra prión es un acrónimo de las siglas en inglés *proteinaceous infections only*, ya que es una molécula proteica carente de ácidos nucleicos informacionales³.

A la proteína prión normal se le llama PrP^c (el superíndice c viene de celular) o simplemente PrP, y la isoforma anormal se denota PrP^{Sc}; el superíndice Sc se refiere a la proteína prión asociada a *scrapie*, por la enfermedad del rascado de ovejas y cabras denominada en inglés *scrapie*. Entre ambas formas existen diferencias estructurales importantes.

Se han descrito diversas enfermedades priónicas en animales como la enfermedad del rascado en ovejas y cabras (*scrapie*) y encefalopatía bovina espongiforme (enfermedad de las vacas locas).

Los padecimientos priónicos en humanos son raros pero también únicos ya que pueden ser hereditarios, esporádicos y transmisibles, la transmisión puede ser por inoculación o ingestión de material contaminado por priones. Esta última característica los hace únicos y diferentes de otros padecimientos neurodegenerativos.

En la actualidad, el único sistema en el cual se ha podido demostrar daño histopatológico, tanto en animales como en humanos, como consecuencia de la infección por priones es el sistema nervioso central. Sin embargo, los priones pueden colonizar otros órganos además de los sistemas nerviosos central (SNC) y periférico y pueden encontrarse en compartimentos extracelulares⁴.

Es interesante señalar que algunas de las enfermedades priónicas se inician o acompañan por la replicación de priones en localizaciones extracere-

brales incluyendo órganos linfoides, músculo y en ocasiones en sangre pero se desconoce el mecanismo por el cual los priones del SNC viajan a la periferia⁵. En humanos, la neuropatología de las enfermedades priónicas se caracteriza por cambios espongiformes en la sustancia gris, proliferación de la microglia y, en pocos casos, placas amiloides y varias clases de pequeños depósitos que se marcan con anticuerpos para la PrP⁶⁻⁸.

La transmisión de enfermedades priónicas en humanos se demostró en el *kuru*, enfermedad descrita en 1957 por Gajdusek y Zigas² que alcanzó proporciones epidémicas entre la tribu Fore de Papúa en Nueva Guinea, porque entre ellos existía un ritual de canibalismo en el que consumían cerebros de sus familiares muertos⁹. La palabra *kuru* en lengua nativa significa temblor o escalofríos y este padecimiento no se ha observado en individuos que nacieron después de que el ritual de canibalismo dejó de practicarse en esta zona. En 1968 se demostró la transmisión de un padecimiento por priones (enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, ECJ) de humanos a chimpancés¹⁰.

Gen de la proteína prión (PRNP)

En 1985 se aisló una clona de DNAC de cerebro de hámster infectado de *scrapie*¹¹. El análisis reveló la existencia de un gen único con el mismo patrón de restricción tanto en DNA aislado del cerebro infectado con *scrapie* como del normal. Este gen (*PRNP*) se detectó también en DNA proveniente de ratón y humano. Codifica para una proteína que cuando se digiere con proteínasa K produce una PrP de 27-30 aminoácidos (aa) si proviene de extractos de cerebros infectados pero es completamente degradada en extractos de cerebros normales¹².

El gen *PRNP* está en el cromosoma 20 pter-p12, contiene 2 exones y un intrón. El exón 1 no se traduce y está formado por 136 pares de bases (pb), el intrón comprende 12693 pb, y el exón 2 contiene el marco abierto de lectura completo de 2354 pb. La región cinco del sitio de inicio transcripcional tiene un sitio rico GC. El promotor también es rico en GC, no tiene caja TATA, contiene una caja CCAAT y tiene un número putativo de sitios de unión a factores de transcripción como SPI, API y AP2. Este gen se encuentra altamente conservado y se ha identificado en más de 13 especies de mamíferos¹³⁻¹⁴.

Proteína PRIÓN

La proteína prión se considera el único agente infeccioso de las enfermedades priónicas (hipótesis de

la "proteína única"). La PrP es una proteína de 253 aa, los primeros 22 codifican para un péptido señal que se elimina al entrar al retículo endoplásmico. Los residuos 51 a 91 contienen un nonapéptido seguido de 4 octapéptidos idénticos que pueden funcionar como sitios de unión a cobre. Un péptido de 23 aa en el C-terminal se elimina durante la unión al ancla glicosilfosfo-tidilinositol (GP1) en el residuo 230. La proteína tiene un dominio N-terminal poco estructurado de aproximadamente 100 aa y un dominio C-terminal estructurado de tamaño similar que incluye una sola unión disulfuro y 2 sitios de glicosilación (asparaginas 181 y 197); además contiene 3 hélices- α y 2 regiones de plegamientos en láminas- β antiparalelas cortas¹⁵. La PrP presenta un polimorfismo en el codón 129, en el cual puede existir metionina (M) o valina (V) (figura 1). Este polimorfismo controla muchas características de las enfermedades priónicas incluyendo tiempo de incubación, barrera entre especies, susceptibilidad a enfermedades priónicas y recuperación de la cepa prión específica.

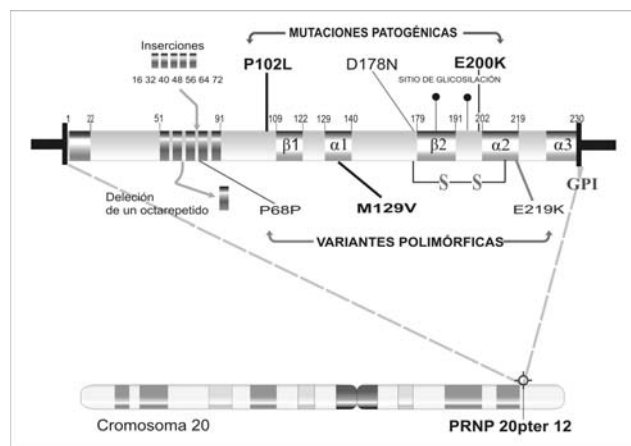


Figura 1. Localización del gen *PRNP* en el cromosoma 20 pter12. Se señalan las mutaciones patogénicas y las variantes polimórficas más frecuentes.

La PrP celular se expresa abundantemente en neuronas pero puede estar presente en una gran variedad de otros tipos celulares. Aún no se conoce bien la función de esta proteína pero existen evidencias que está relacionada con el estrés o tiene una función de señalización que puede estar involucrada en la protección neurológica. Se piensa que el estrés oxidativo juega un papel importante en la patogénesis de las enfermedades priónicas, por ejemplo los niveles de marcadores de estrés oxidativo como malondialdehído (MDA) y heme oxigenasa 1 (HO-1) están significativamente elevados en el cerebro de ratones infectados de *scrapie* y generación de radicales libres está aumentada. La función más observada de PrP es la unión a

cobre mediante la región de octapéptidos repetidos y se cree que interviene en el metabolismo del cobre en el cerebro normal¹⁶.

La PrP normalmente es sensible a digestión por proteasas. Sin embargo, en homogenados de cerebro de pacientes con ECJ se encuentra una forma de proteína prión que es resistente a proteasa (PrP^{res} o PrP^{Sc}). La acción de la proteasa produce un corte N-terminal de esta forma anormal que da lugar a un fragmento resistente a proteasa. Mediante *Western blot* se ha determinado que el tamaño de este fragmento varía entre los casos: un fragmento (tipo 1) de aproximadamente 20kDa resultado de un fragmento resistente a proteasa localizado en el N-terminal y con frecuencia localizado en la posición 82 glicina, o un fragmento (tipo 2) de aproximadamente 19kDa que resulta en un fragmento serina 97. Estos dos tipos de PrP^{Sc} indican la existencia de 2 variantes conformacionales, pero el sitio de corte en el N-terminal no es uniforme ni en el tipo 1 ni en el tipo 2. Las 3 glicofomas (mono, di y no glicosilada de PrP) están presentes en la PrP resistente produciendo el patrón característico de 3 bandas en el *Western blot*. La proporción relativa de cada glicofoma también se ha visto que difiere según los casos¹⁵.

Conversión de la proteína PRIÓN

El contenido de las estructuras de lámina- β plegadas de la PrP^{Sc} es mucho mayor (43%) que el de PrP (3%). Se sabe que la conversión de PrP en PrP^{Sc} en las células infectadas por priones es un proceso postraduccion. Para poder explicar cómo la forma mal plegada de PrP^{Sc} induce al replegamiento de la forma natural normal PrP en moléculas con una conformación anormal se han propuesto dos modelos¹⁵. En el primero, el cambio conformacional está cinéticamente controlado y la activación de una barrera de alta energía previene la conversión espontánea en proporciones detectables. La interacción de la PrP^{Sc} introducida exógenamente causa que la PrP realice un cambio conformacional inducido que produce PrP^{Sc}. Esta reacción puede involucrar desplegamiento y replegamiento de la proteína que explique la barrera de alta energía y podría depender de una enzima o chaperona provisionalmente designada como proteína X¹⁷. En el segundo modelo, PrP y PrP^{Sc} están en un fuerte equilibrio que favorece a PrP^c. PrP^{Sc} sólo se estabiliza cuando forma un agregado tipo cristal de PrP^{Sc} que actúa como una semilla en el proceso de polimerización dependiente de nucleación. Los estudios de conversión en los sistemas libres de células indican que los agregados PrP^{Sc} pueden convertir a PrP en la

isoforma PrP resistente a proteasa^{15,18}.

Para que se produzca la proteína anormal es indispensable la presencia de la normal, ya que se ha visto que en ratones *knoc kout* para PrP no hay desarrollo de la enfermedad después de la inoculación con priones¹⁹.

Barrera de especies en enfermedades por priones

La transmisión de priones de una especie a otra usualmente se acompaña de un periodo de incubación prolongado en el primer pase y de penetrancia incompleta de la enfermedad. Los pases subsecuentes en la misma especie, ocurren con una frecuencia alta y periodos de incubación más cortos. Es crucial que las propiedades de los priones producidos sean compatibles con las especies de priones usadas para incubación, la infección con priones de hámster permite la producción de priones de hámster, mientras que la infección con priones de ratón produce priones de ratón. Es interesante que la susceptibilidad de otras especies a priones de ratón aumenta cuando el transgene PrP correspondiente se introduce en un ratón PrP *knockout*, sugiriendo que el gen murino residente inhibe la propagación de priones extraños¹⁹⁻²¹.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (ECJes)

La forma esporádica (ECJes) es la más común de las enfermedades priónicas y tiene una incidencia en promedio un caso por millón al año. En un estudio epidemiológico realizado en Europa, Australia y Canadá de los años 1993 a 2002 que incluyó todos los casos fallecidos con diagnóstico definitivo o probable de ECJ, se encontraron 4,441 casos, de los cuales 3,720 correspondían a esporádicos, 455 a hereditarios, 138 a iatrogénicos y 128 a variantes. La mortalidad total anual entre 1992 y 2002 fue de 1.67 por millón de todos los casos y 1.30 por millón para los esporádicos. La mortalidad anual fue similar en todos los países participantes. Hubo un exceso de casos hereditarios en Italia y Eslovaquia, de iatrogénicos en Francia y el Reino Unido y de la variante en el Reino Unido²²⁻²³.

En México en 1989, se publicaron dos casos de ECJes confirmados por biopsia cerebral²⁴, en 1995 tres casos, sólo uno confirmado por autopsia²⁵ y en 2001 otro originario del noreste de México confirmado por biopsia cerebral²⁶.

En las formas esporádicas el fenotipo es variable pero se caracteriza de forma fundamental por una demencia rápidamente progresiva que lleva a la muerte en menos de 12 meses del inicio. Los síntomas iniciales son déficit cognitivo, alteraciones del sueño y

conducta. Conforme progresa la enfermedad aparecen otras manifestaciones clínicas como síntomas piramidales y extrapiramidales, ataxia, alteraciones visuales y mioclonía. En estadios finales los pacientes se encuentran en un estado de mutismo acinético que precede a la muerte. La presencia de ondas trifásicas periódicas en el electroencefalograma (EEG) ha sido incluida en los criterios diagnósticos de clasificación de la ECJ por la Organización Mundial Salud (OMS) y se presentan en 2/3 partes de los casos esporádicos^{27,28}. La determinación de la proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo²⁹ también es de ayuda diagnóstica; sin embargo, puede encontrarse elevada en otras patologías como encefalitis, infarto cerebral y enfermedades neurológicas paraneoplásicas. Se observan cambios de señales corticales en la difusión por resonancia magnética que son útiles en el diagnóstico³⁰. En una serie de 230 casos de ECJes con verificación neuropatológica³¹ encontraron una edad media de presentación de 61.5 años \pm 9.7. La duración media de la enfermedad fue de 7.6 meses, aunque se han descrito casos con varios años de evolución.

Parchi *et al*³² sugirieron una clasificación de la ECJes basada en el análisis molecular y el fenotipo de 300 sujetos con esta enfermedad. Todos los casos eran esporádicos, confirmados por PrP^{Sc} positiva por inmunotransferencia, sin mutaciones patogénicas en el gen *PRNP*, con historia familiar negativa y sin exposición a contaminantes por priones conocidos (extractos de hormonas hipofisarios, electrodos intracerebrales, transplantes corneales o de duramadre), y encontraron que la ECJes tiene dos tipos de PrP^{Sc} con distintas propiedades fisicoquímicas que se asocian a distintos fenotipos. Sugirieron que dos cepas de priones estaban ligadas a la enfermedad, y como ya se había demostrado, observaron la influencia del polimorfismo MV en el codón 129 en el fenotipo de la enfermedad y propusieron que la ECJes se dividía en 6 variantes.

Según datos recientes de la Unidad Nacional de Vigilancia del Reino Unido para la ECJes la forma más frecuente es MM1 con 57% de casos y MV2 y VV2 con 14% de casos, respectivamente¹⁵.

En ratones transgénicos existe evidencia de que a nivel de expresión génica PrP tiene influencia en la iniciación y progresión de las enfermedades priónicas. Además, estudios *in vitro* demuestran que mutaciones en la región reguladora del gen alteran su expresión, por lo tanto el nivel de expresión puede influir en la susceptibilidad para desarrollar ECJ³³. Se han estudiado algunos polimorfismos en la región promotora del gen *PRNP* como es el caso del polimorfismo C/G en posición -101 y se ha visto que está sobre representado

en pacientes con ECJes heterocigotos en el codón 129 y podría ser un factor de riesgo para esta enfermedad³³.

La etiología de ECJes se desconoce aunque una de las hipótesis incluye mutaciones somáticas en el gen *PRNP*³⁴.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob iatrogénica (ECJi)

La transmisión accidental de ECJ a humanos se informó por primera vez en un trasplante de córnea en 1974³⁵. Después también se ha visto transmisión por implantación de electrodos encefalográficos contaminados o en intervenciones quirúrgicas en que se usan instrumentos o aparatos contaminados, por implantación de trasplantes de duramadre, y administración por hormona de crecimiento y gonadotropina humanas preparadas de hipófisis. La mayoría de los casos se deben a la exposición a hormona de crecimiento en la niñez³⁵⁻⁴⁰.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob nueva variante (ECJv)

Esta variante se distingue de otras enfermedades priónicas adquiridas en que representa el único ejemplo de infección que atraviesa la barrera de especies, de bovinos a humanos. Los hallazgos clínicos y patológicos la identificaron como una entidad distinta en 1996⁴¹. El agente infeccioso es un prión BSE (de sus siglas en inglés *bovine spongiform encephalopathy*) y en humanos se presenta en homocigotos para metionina en el codón 129 que tienen el tipo 2 de PrP^{Sc}⁴². En la resonancia magnética de alta resolución se ha encontrado en T2 una señal en el tálamo posterior que se presenta en promedio del 75% de los pacientes con la variante⁴³. De gran importancia es el hecho de que se ha comprobado que esta variante puede ser transmisible por transfusión sanguínea⁴⁴⁻⁴⁶. El único caso por transfusión sanguínea en que no se encontró el polimorfismo MM ocurrió en un paciente heterocigoto MV asintomático que recibió sangre de un donador con la nueva variante, lo que sugiere que la infección es más lenta en el heterocigoto y que algunos individuos heterocigotos podrían tener la infección subclínica⁴⁶. Esta variante se distingue por una edad de inicio mucho más temprana (19 a 39 años) en contraste a la variante esporádica (55 a 70 años), la duración de la enfermedad es mayor (7.5 a 22 meses) *versus* (2.5 a 6.5 meses) en la esporádica, al inicio hay alteraciones psiquiátricas síntomas sensitivos y ataxia, eventualmente produce demencia. En el cerebro se observan placas floridas de amiloide formados con PrP rodeadas por vacuolas. La mayoría de los

casos de la variante se han presentado en el Reino Unido⁴⁷.

Debe asumirse que existen un número de portadores asintomáticos en la población humana que fueron expuestos a BSE, ya que el periodo de incubación de estos padecimientos es muy largo de varios años, incluso décadas. Muestreos anónimos que buscan infecciones priónicas en algunos tejidos sugieren que la prevalencia de individuos infectados sin síntomas de la ECJv puede ser de 237 casos por millón de personas⁴⁸. Esto aunado a que puede transmitirse por transfusión sanguínea podría permitir que esta variante se mantenga como una condición endémica por lo que la posibilidad de que a futuro pueda convertirse en un grave problema hace importante la búsqueda de una prueba presintomática, que pudiera ser una biopsia de amígdalas en donde se han encontrado depósitos significativos de PrP^{Sc}; en al menos una tercera parte de pacientes con la variante hay depósitos de PrP^{Sc} en músculo y bazo⁴⁹.

Formas hereditarias

En promedio del 10 al 15% de los casos de enfermedades priónicas son hereditarios y presentan una forma de herencia autosómica dominante con diferentes mutaciones en el gen de la proteína prión. Pueden ser mutaciones puntuales que permiten la sustitución de un aa por otro, o producen un codón de paro prematuro o son inserciones adicionales de octapéptidos repetidos (IOPR)⁵⁰⁻⁵². Las expansiones de oligopéptidos repetidos se encuentran asociadas a las formas hereditarias de enfermedades priónicas y en muchas ocasiones este tipo de mutaciones muestran una gran variabilidad fenotípica. Con objeto de estudiar la influencia de estas expansiones se han creado proteínas quiméricas de levadura-mamífero y los experimentos sugieren que la mayor expansión de repetidos confiere una mayor propensión a la auto propagación y mayor flexibilidad conformacional⁵³. Se han descrito cerca de 30 mutaciones diferentes, algunas se asocian con un tipo clínico particular y otros se asocian con un amplio espectro de fenotipos clínicos⁵¹.

Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob familiar (ECJf)

El gen *PRNP* tiene una región inestable de 5 variantes de octapéptidos en *tándem* codificadas entre los codones 51 y 91. En esta región se localizaron inserciones⁵⁰, y después^{54,55} se encontraron inserciones de 144 pb en 4 familias con inicio temprano de demencia. Todos los pacientes de estas familias provenían de 4 hermanos cuyos padres nacieron a finales

del siglo XVIII en el *sudeste* de Inglaterra. Los pacientes homocigotos para el alelo M129 tenían una edad de inicio significativamente más temprana que los heterocigotos MV129. Algunos miembros de estas familias en diferentes épocas habían recibido diagnóstico de enfermedad de Alzheimer, Huntington, Parkinson, epilepsia mioclónica, demencia atípica, Pick, ECJ y síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker⁵² lo que habla de la dificultad diagnóstica que pueden representar estas enfermedades.

La mutación más común encontrada en todo el mundo para ECJf es la E200K. El polimorfismo en el codón 129 puede influir en el fenotipo del padecimiento y también el polimorfismo E219K puede modificarlo^{51,55,56}.

La ECJf ha sido descrita en diferentes países. En vista de que la mutación 200K es la más común y que tiene elevada frecuencia en Eslovaquia, Chile e Italia, así como en poblaciones libanesas y de judíos de Túnez, se estudió el origen ancestral de esta mutación usando microsatélites que flanquean al gen *PRNP* y el polimorfismo intragénico en el codón 129. Se estudiaron haplotipos de 62 familias originarias de 11 poblaciones y se encontró que los libaneses, tunecinos, italianos, chilenos y españoles compartían un haplotipo sugiriendo que en estas poblaciones la mutación tenía un origen común, quizás español, y que se había extendido a otras poblaciones quizás por la migración de judíos sefarditas desde España. Las familias de Eslovaquia y una de Polonia compartían un haplotipo diferente y las familias de Alemania, Sicilia, Austria y Japón tenían haplotipos diferentes al mediterráneo por lo que se concluyó que tanto un efecto de fundador como mutaciones independientes son la causa de la distribución geográfica de esta mutación⁵⁷.

También se han encontrado mutaciones puntuales en la ECJf acoplados con diferentes polimorfismos en el codón 129⁵¹. La penetrancia de estas mutaciones es alta pero la existencia de octogenarios portadores asintomáticos de ciertas mutaciones sugiere la existencia de genes modificadores⁵⁸.

En 1992, se informó una observación muy interesante de que cuando en el mismo cromosoma estaba la mutación asp-178-asn (D178N) y el alelo V129 se producía ECJf; sin embargo, si la mutación D178N estaba acoplada con M129 se producía insomnio familiar fatal⁵⁹.

Síndrome de Gerstmann-Straüssler-Scheinker (SGSS)

En 1936, el neurólogo alemán J. Gerstmann y los neuropatólogos E. Straüssler e I. Scheinker infor-

maron de "*una curiosa enfermedad heredofamiliar del sistema nervioso central en una mujer joven adulta*"⁵⁹, la cual se denominó síndrome de Gerstman-Straüssler-Scheinker (SGSS), cuando después se demostró que podía transmitirse a primates no humanos y se estableció que pertenecía a una variante de las encefalopatías humanas⁶⁰.

El SGSS se hereda en forma autosómica dominante y tiene una incidencia estimada de menos de 2 por 100 millones. Esta incidencia puede estar subestimada porque el rango de manifestaciones de la enfermedad es amplio y puede confundirse con degeneraciones espinocerebelosas, paraparesia espástica y demencia. Recién se ha reportado que se asemeja también a la demencia fronto-temporal⁶¹. Se inicia, por lo general entre la 4ª a 6ª década de vida con una duración media de 5 años².

Los hallazgos neuropatológicos son únicos en este síndrome y consisten en placas de PrP multicéntricas ampliamente distribuidas⁶²⁻⁶³. La distribución y extensión del depósito difiere entre familias. El depósito amiloide se encuentra en el cerebro, pero en muchos casos también es abundante en la corteza cerebelosa. El depósito amiloide se acompaña de proliferación glial, cambios neuríticos y pérdida neuronal que produce varios grados de atrofia de las regiones afectadas. La degeneración espongiiforme es un hallazgo inconstante. En algunos casos hay marañas de neurofibrillas indistinguibles de la enfermedad de Alzheimer en corteza cerebral y muchas subcorticales⁶³⁻⁶⁶.

En un estudio reciente se realizaron análisis inmunohistoquímicos y bioquímicos en tejido cerebral de pacientes con SGSS y formas familiares y adquiridas de ECJ usando anticuerpos específicos para las 7 isoformas de la proteína 14-3-3 y se encontraron que había una fuerte inmunoreactividad en las placas de amiloide prión en pacientes con SGSS para la isoforma épsilon de la proteína 14-3-3 pero no para las otras isoformas. La variante épsilon no se encontró en los pacientes con ECJ, lo que sugiere que esta isoforma 14-3-3 es un componente de los depósitos de amiloide del SGSS y está específicamente asociada a los cambios neuropatológicos observados en esta enfermedad⁶⁴.

Desde los inicios del siglo XX se conocía en Viena la familia H y en 1912, se presentaron en el Congreso de la Asociación Neurológica y Psiquiátrica de Viena los hallazgos clínicos de un paciente de esta familia⁶⁰.

La mutación más frecuente encontrada en familias de Estados Unidos de Norteamérica, Canadá, Reino Unido, Alemania, Francia, Austria, Italia, Israel y

Japón es la sustitución de prolina por leucina en el codón 102 acoplada con el polimorfismo M129 (P102L-129M); también se ha encontrado esta mutación acoplada a M129 con otros polimorfismos como en el codón 219⁶⁵⁻⁶⁹. La mutación P105L se ha encontrado con más frecuencia en pacientes con paraparesia espástica⁷⁰ y mutación F198S se encontró en la familia de Indiana⁶². En una familia de México se identificó la mutación P102L⁷¹. Recién la mutación 102 ha sido reportada por primera vez en chinos⁷².

En el SGSS el componente más importante del amiloide es un fragmento que comprende los residuos 82-146, que cuando se sintetiza como un péptido forma las fibrillas amiloides. Estudios recientes demuestran que este péptido tiene una mayor progresión a polimerizarse y los agregados tienen mayor estabilidad⁷³. Se ha informado de dos casos (padre e hijo) con la mutación H187R-129V con placas con diferente estructura y topografía. En un caso la inmunotinción de PrP tenía una estructura rizada en la cual sólo había pequeñas cantidades de PrP resistente⁷⁴.

Insomnio familiar fatal

En 1986 se informó de dos casos de una enfermedad familiar rápidamente progresiva caracterizada por insomnio intratable, disautonomía y signos motores. El estudio patológico mostró atrofia cerebelosa selectiva de los núcleos talámicos anteroventral y medio dorsal, se le denominó *insomnio familiar fatal*⁷⁵.

La enfermedad se caracteriza por inicio entre los 20 a 71 años con un promedio de 49 años y un curso corto de 6 a 13 meses o largo de 24 a 48 meses. Los hallazgos clínicos más importantes son: insomnio, disautonomía (aumento de la sudoración y salivación), constipación, impotencia, hipertensión, taquicardia, taquipnea y fiebre moderada. Las manifestaciones motoras incluyen disartria, ataxia, signos piramidales y mioclonías. El déficit de atención y memoria al principio son mínimos, pero van progresando mientras que muchas funciones intelectuales complejas permanecen relativamente preservadas.

Medori, *et al* demostraron que ésta es una enfermedad debida a una mutación en *PRNP* en el codón 178⁷⁶. El estudio polisomográfico es indispensable para el diagnóstico⁷⁷. Se han encontrado casos esporádicos en donde no hay mutación en el gen de la proteína prión⁷⁸⁻⁸¹.

Diagnóstico presintomático

Como en todas las enfermedades en que puede hacerse un diagnóstico molecular preciso en las

formas hereditarias de enfermedades priónicas se abre la posibilidad del diagnóstico presintomático o predictivo (DP) que se define como el uso de pruebas genéticas en personas asintomáticas para predecir futuros riesgos de padecer una enfermedad. En el caso de las enfermedades priónicas se presentan los mismos problemas éticos de otras enfermedades neurodegenerativas de inicio tardío, incapacitantes, progresivas y para las cuales no se cuenta con un tratamiento específico como en el caso de la enfermedad de Huntington (EH), las formas autosómicas dominantes de la enfermedad de Alzheimer y de las ataxias espinocerebelosas, entre otras. La EH es el único padecimiento para el cual se han publicado guías internacionales para realizarlo⁸² que en términos generales incluyen un amplio asesoramiento genético previo a la prueba, firma de consentimiento informado, programa de valoración previo a la prueba que incluye un equipo multidisciplinario y programa de apoyo psicoterapéutico posprueba. Se ha cuestionado para qué hacerse un diagnóstico presintomático para enfermedades de inicio tardío cuando no existe un tratamiento preventivo, ni curativo. Las razones fundamentales de los individuos en riesgo son válidas y son las siguientes: para terminar con la incertidumbre que representa estar en riesgo, planificar la familia y poder informar a los hijos si están en riesgo o no. Hasta el momento en la EH el número de eventos catastróficos (suicidio, intento de suicidio y hospitalizaciones) posterior al DP han sido bajos (0.97%)⁸³ pero es necesario el seguimiento a largo plazo para evaluar adecuadamente los efectos de este tipo de diagnóstico. Otros problemas que deben tenerse en consideración en el DP son la posible estigmatización y discriminación. En el caso de las enfermedades priónicas hereditarias ya se tiene experiencia en DP⁸⁴ pero, como se ha hecho en otras enfermedades neurodegenerativas, se pueden seguir las mismas guías que para la EH.

A partir del descubrimiento de la ECJv se presentó la preocupación de la transmisión de la enfermedad por vía sanguínea y procedimientos quirúrgicos, se pensó en desarrollar una prueba presintomática para este tipo de casos que no son hereditarios, esta prueba todavía no está disponible pero ya se ha iniciado la discusión de los problemas éticos que implicaría. Como en el caso de las formas hereditarias, se daría un diagnóstico pero no se conseguiría saber cuando aparecería la enfermedad y no se podría hacer nada para prevenirla por lo que se presentarían en el individuo problemas de ansiedad, depresión y culpa, así como estigmatización y discriminación. En vista de que la ECJv es infecciosa el potencial benéfico para la

sociedad sería mayor que en el caso de las formas hereditarias y también la demanda del servicio aumentaría. Esta detección podría permitir la eliminación de los portadores asintomáticos como posibles donadores de sangre o trasplante y en caso de requerir una intervención quirúrgica se deberían de tomar todas las medidas de precaución con el instrumental quirúrgico utilizado. Los dilemas fundamentales que se plantean son si esta prueba debería ser obligatoria o no y qué personas deberían seleccionarse para realizarla⁴⁹. Creemos que aunque la prueba todavía no está disponible, esta discusión de los problemas éticos que ya se ha iniciado es muy importante porque el avance tecnológico por lo general rebasa las discusiones sociales y éticas que conlleva.

CONCLUSIONES

Las enfermedades priónicas son padecimientos neurodegenerativos incurables que conducen a la muerte inexorablemente. Una característica única de estas enfermedades es que son esporádicas, hereditarias y transmisibles. Es notable que el periodo de tiempo entre la exposición al agente infeccioso y la manifestación de los síntomas puede durar incluso décadas.

La hipótesis de la proteína única como agente infeccioso sin presencia de ácidos nucleicos como la causante de estos padecimientos, plegamiento de la proteína en diferentes conformaciones con propiedades biológicas distintas y transmisión conformacional, proceso por el cual la estructura tridimensional de una molécula proteica es transferida a otra molécula que adquiere las propiedades funcionales y estructurales de la primera molécula, rompen con el dogma central de la biología y continúan siendo una incógnita.

REFERENCIAS

- Prusiner SB. Genetic and infectious prion diseases. *Arch Neurol* 1993; 50: 1129-53.
- Gajdusek DC. Infections amyloids: subacute spongiform encephalopathies as transmissible cerebral amyloidosis. In: Fields Virology. Fields BN, Knipe DM, Howley MP. Eds. Third Edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers 1996.
- Prusiner SB. Novel proteinaceous infection particles cause scrapie. *Science* 1982; 216:136-44.
- Aguzzi A. Prion diseases of humans and farm animals: epidemiology, genetics and pathogenesis. *J Neurochem* 2006;97:1726-39.
- Heikenwalder M, Julius C, Aguzzi A. Prions and peripheral nerves: a deadly rendezvous. *J Neurosci Res* 2007 Mar 28; [Epub ahead of print].
- Piccardo P. Amyloidosis of the nervous system in the transmissible dementias. *Arch Med Res* 1992;1:3-6.
- Budka H, Aguzzi A, Brown P. Neuropathological diagnostic criteria for Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and other human spongiform encephalopathies. *Brain Pathol* 1995; 4:459-60.
- Ironside JW. Creutzfeldt-Jakob. *Disease Brain Pathol* 1996; 6: 379-88.
- Gajdusek DC, Cyilly CJ, Alpers M. Experimental transmission of a Kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966; 209:79479-6.
- Gibbs Jr CJ, Gajdusek DC, Asher DM. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to chimpanzee. *Science* 1968; 161: 388-9.
- Oesch B, Westaway D, Walchli M, Mckinley MP, Kent SBH, Aebersold R, et al. A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. *Cell* 1985; 40: 735-46.
- Basler K, Oesch B, Scott M, Westaway D, Walchli D, Groth DF, et al. Scrapie and cellular PrP isoforms are encoded by the same chromosomal gene. *Cell* 1986; 46:417-28.
- Puckett C, Cancannon P, Casey C, Hood L. Genomic structure of the human prion protein gene. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 320-9.
- Mahal SP, Asante EA, Antoniou M, Collinge J. Isolation and functional characterization of the promoter region of the human prion protein gene. *Gene* 2001; 268:105-14.
- Ironside JW, Ritchie DL, Head MW. Phenotypic variability in human prion disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2005; 31: 565-79.
- Nadal RC, Salama R, Abdelraheim SR, Brazier MW, Rigby SEJ, Brown DR, et al. Prion protein does not redox-silence Cu²⁺, but is a sacrificial quencher of hydroxyl radicals. *Free Radic Biol Med* 2007;42:79-89.
- Telling GC, Scott M, Mastrianni J, Gabizon R, Torchia M, Cohen EF, et al. Prion propagation in mice expressing human and chimeric PrP transgenes implicates the interaction of cellular PrP another protein. *Cell* 1995; 83:79-90.
- Collins SJ, Lauson VA, Master CL. Transmissible spongiform encephalopathies. *Lancet* 2004;363:56-61.
- Bueler H, Aguzzi A, Sailer A, Greiner RA, Autenried P, Aguet M et al. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell* 1993; 73:1339-47.
- Eggenberger E. Prion disease. *Neurol Clin* 2007;25:833-42.
- Harrison CF, Barnham KJ, Hill AF. Neurotoxic species in prion disease: a role for PrP isoforms?. *J Neurochem* 2007;103:1709-20.
- Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka AH, Jarius C, Collins S, et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia and Canada. *Neurology* 2005; 64: 1586-91.
- Ladogana A, Puopolo M, Poggi A, Almonti S, Mellina V, Equestre M, et al. High incidence of genetic human transmissible spongiform encephalopathies in Italy. *Neurol* 2005; 64:1592-7.
- Barroso NS, Lombard L. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJ). *Neurol Neurocir Psiquiatr* 1980;211:26-33.
- Martínez M, Ramos Peek J, Vega R, Escobar A. La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; Correlación clínica, electrofisiológica e histopatológica. *Gac Med Mex* 1995; 131: 591-6.
- Calderón AL, Sagástegui JA, Canales C, Farías R. Un caso de Creutzfeldt-Jakob en el noreste de México y revisión de conceptos actuales sobre enfermedad por priones. *Gac Med Mex* 2001;137:589-4.
- Hansen H-C, Zschocke S, Stürenburg H J, Kunzek K. Clinical changes and EEG patterns preceding the onset of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neurol Scand* 1998; 97:99-106.
- Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clinical Neurophysiol* 2006;117:935-51.
- Lemstra AW, van Meegen MT, Vreyling JP, Meijerink PHS,

- Jansen GH, Bulk S, *et al* 14-3-3 testing in diagnosing Creutzfeldt-Jacob. *Neurology* 2000;55:514-6.
30. Geissen M, Krasemann S, Matschke J, Glatzel M. Understanding the natural variability of prion diseases. *Vaccine* 2007;25:5631-6.
31. Brown P, Cathala F, Castaigne P, Gajdusek DC. Creutzfeldt-Jacob Disease: Clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathology verified cases. *Ann Neurol* 1986; 20:597-602.
32. Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, *et al*. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jacob Disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999; 46: 224-33.
33. Bratosiewicz-Wasik J, Liberski PP, Golanska E, Jansen GH, Wasik TJ. Regulatory sequences of the PRNP gene influence susceptibility to sporadic Creutzfeldt-Jacob disease. *Neurosci Lett* 2007;411:163-7.
34. Wadsworth JDF, Collinge J. Update of human prion diseases. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1772:598-609.
35. Bernoilli C, Siegfried J, Baumgartner G, Regli F, Rabinowitz T, Gajdusek DC, *et al*. Danger of accidental person to person transmission of Creutzfeldt-Jacob disease by surgery. *Lancet* 1977;1:478-9.
36. Kondo K, Kuroina Y. A case control study of Creutzfeldt-Jacob disease: association with physical injuries. *Ann Neurol* 1981;11: 377-81.
37. Will RG, Mathews WB. Evidence for case to case transmission of Creutzfeldt-Jacob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45:235-8.
38. Watts JC, Balachandran A, Westaway D. The expanding universe of prion diseases. *PLoS Pathog* 2006;2:26.
39. Shimizu S, Hoshi K, Muramoto T, Homma M, Ironside JW, Kuzuhara S, *et al*. Creutzfeldt-Jacob disease with florid-type plaques after cadaveric dura mater grafting. *Arch Neurol* 1999; 56: 357-62.
40. Ishida C, Okino S, Kitamoto T, Yamada M. Involvement of the peripheral nervous system in human prion diseases including dural graft associated Creutzfeldt-Jacob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 325-9.
41. Will RG, Ironside JW, Zeidler A. A new variant of Creutzfeldt-Jacob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347:921-5.
42. Bruce ME, Will RG, Ironside JW, McConnell I, Drummond D, Suttie A, *et al*. Transmissions to mice indicate that "new variant" CJD is caused by de BBS agent. *Nature* 1997; 389: 498-501.
43. Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA, Knight R, Steward G, Macleod MA, *et al*. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jacob disease. *Lancet* 2000;355:1412-8.
44. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, MacKenzie J, *et al*. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jacob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004; 363:417-21.
45. Peden AH, Head MW, Ritchie DL, Bell JE, Ironside JW. Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient. *Lancet* 2004; 364:527-9.
46. Bird SM. Recipients of blood or blood products "at vCJD risk" *BMJ* 2004; 328; 118-9.
47. Aguzzi A. Prion Disorders. Encyclopedia of Life Science 2005: John Wiley and Sons; Ltd www.els.net
48. Hilton DA, Ghani AC, Conyers L, Edwards P, McCordle L, Ritchie D, *et al*. Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples. *J Pathol* 2004; 203:733-9.
49. Duncan RE, Delatycki, MB, Collins SJ, Boyud A, Masters CL, Savilescu J. Ethical considerations in pre-symptomatic testing for variant CJD. *J Med Ethics* 2005; 31: 625-30.
50. Owen F, Poulter M, Callinge J, Leach M, Lofthouse R, Crow TJ, *et al*. A dementing illness associated with a novel insertion in the prion protein gene. *Molec Brain Res* 1992;13:155-7.
51. Mead S. Prion disease genetics. *Eur J Hum Genet* 2006;14: 273-81.
52. Poulter M, Baker HF, Frith CD, Leach M, Lofthouse R, Ridley RM, *et al*. Inherited prion disease with 144 base pair gene insertion 1. Genealogical and molecular studies. *Brain* 1992; 115:675-85.
53. Tank EM, Harris DA, Desai AA, True HL. Prion protein repeat expansion results in increased aggregation and reveals phenotypic variability. *Mol Cell Biol* 2007; 27:5445-55.
54. Rossi G, Giaccone G, Guampaolo L, Iussich S, Puotu G, Frigo M, *et al*. Creutzfeldt-Jacob disease with a novel four extra-repeat insertional mutation in the PrP gene. *Neurology* 2000; 55:405-10.
55. Menéndez-González M, García-Fernández C, Suárez-San Martín E, Antón-González C, Blázquez-Menes B. Cronopatología de las enfermedades priónicas. *Rev Neurol* 2004;39:962-5.
56. Delsy JP, Jaegly A, D' Aignaux JH, Mouthon F, de Villemeur TD, Dormont D. Genotype at codon 129 and susceptibility to Creutzfeldt-Jacob disease. *Lancet* 1998; 351:1251.
57. Lee HS, Sambuughin N, Cervenakova L, Chapman J, Pocchiari M, Litvak S, *et al*. Ancestral origins and worldwide distribution of the PRNP 200K mutation causing familial Creutzfeldt-Jacob disease. *Am J Hum Genet* 1999; 64:1063-70.
58. Glatzel M, Stoek K, Seeger H, Luhrs T, Aguzzi A. Human prion diseases. *Arch Neurol* 2005; 62: 5455-2.
59. Goldfarb LG, Petersen RB, Tabaton M, Brown P, LeBlanc A, Montagna P, *et al*. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jacob disease phenotype determined by a DNA polymorphism. *Science* 1992;258:806-8.
60. Hainfellner JA, Brantner-Inthaler S, Cervenakova L, Brown P, Kitamoto T, Tateishi J *et al*. The original Gerstmann-Sträussler-Scheinker family of Austria: Divergent clinicopathological phenotypes but constant PrP genotype. *Brain Pathol* 1995; 5: 201-11.
61. Wolfe J, Kertesz S, Frohn I, Bauer S, George-Hyslop PS, Bergeron C. Gerstmann-Sträussler disease with the Q217 R mutation mimicking frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol* 2005; 110: 317-9.
62. B Ghatti, SR Dlouhy, G Giaccone, O Bugiani, B Frangione, Farlow MR, *et al*. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease in the Indiana kindred. *Brain Pathol* 1995;5:61-75.
63. Piccardo P, Ghetti B, Dickson DW, Vinters HV, Giaccone G, Bugiani O, *et al*. Gerstman-Sträussler-Scheinker disease (PMNP P102L): Amyloid deposits are best recognized by antibodies directed to epitopes PrP region 90-166. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995; 54: 790-801.
64. Di Fede G, Giaccone G, Limido L, Mangieri M, Puoti G, Morbin M, *et al*. The epsilon isoform of 14-3-3 protein is a component of the prion protein amyloid deposits of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007; 66:124-30.
65. Wadsworth JD, Joiner S, Linehan JM, Desbruslais M, Brandner S, Asante EA, *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.
66. Barbanti P, Fabrini G, Salvatore M, Petraroli R, Cardone F, Moras B, *et al*. Polymorphism at codon 129 or codon 219 of PRNP and clinical heterogeneity in a previously unreported family with Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (PrP-P102L mutation). *Neurology* 1996; 47: 739-41.
67. Goldhammer Y, Gabizon R, Meiner Z, Sadeh M. An Israeli family with Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease manifesting the codon 102 mutation in the prion protein gene. *Neurology* 1993; 43: 2718-9.
68. Young K, Clark HB, Piccardo P, Dlouhy SR, Ghetti B. Gerstmann-Sträussler Scheinker disease with the PRNP P102L mutation

- and valine at codon 129. *Brain Res Mol Brain Res* 1997;44: 147-50.
69. Irisawa M, Amanuma M, Kozawa E, Kimura F, Araki N. A case of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome. *Magn Reson Med Sc* 2007; 6: 53-7.
70. Kitamoto T, Amano N, Terao Y, Nakazato Y, Isshiki T, Mizutani T, et al. A new inherited prion disease (PrP-P105L mutation) showing spastic paraparesis. *Ann Neurol* 1993; 34:808-13.
71. Alonso ME, Piccardo P, Young K, Suástegui R, Ochoa A, Guevara J, et al. Estudio clínico, neuropatológico y molecular de una familia mexicana con enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker P102L. *Arch Inst Nac Neurol Neurocir* 1998;3: 12-3.
72. Wang Y, Qiao XY, Zhao CB, Yao ZW, Qi L, Lu Cz. Report on the first Chinese family with Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease manifesting the codon 102 mutation in the prion protein gene. *Neuropathol* 2006; 26:429-32.
73. Gobbi M, Colombo L, Morbin M, Mazzoleni M, Accardo E, Vanoni M, et al. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease amyloid protein polymerizes according to the "dock and lock" model. *J Biol Chem* 2006; 281: 843-9.
74. Colucci M, Molerés FG, Xie ZL, Ray-Chaudhury A, Gutti S, Butefisch CM, et al. Gerstmann-Sträussler-Scheinker: a new phenotype curly PrP deposits. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65:642-51.
75. 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. *N Engl J Med* 1986;315:997-1003.
76. 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.
77. Ayuso T, Urriza J, Caballero C, Iriarte J, Muñoz R, García Bragado F. Fatal familial insomnia clinical neurophysiological and histopathological study of two cases. *Neurología* 2006; 21: 414-220.
78. Parchi P, Capellari S, Chin S, Schwartz HB, Schechter NP, Butts JD, et al. A subtype of sporadic prion disease mimicking fatal familial insomnia. *Neurol* 1999; 52:1757-63.
79. Mastrianni JA, Nixon R, Layzer R, Telling GC, Han D, DeArmond S, et al. Prion protein conformation in a patient with sporadic fatal insomnia. *New Engl J Med* 1997; 27: 1630-8.
80. Scaravilli F, Cordery RJ, Kretzschmar H, Gambetti, Brink B, Fritz V, et al. Sporadic fatal insomnia: A case study. *Ann Neurol* 2000;48: 665-8.
81. 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. *Neuropathol* 2005; 25:144-9.
82. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea. *Neurology* 1994; 44:1533-6.
83. Almquist EW, Bloch M, Brinkman R, Craufurd D, Hayden MR. On behalf of an international Huntington disease collaborative group. A worldwide assessment of the frequency of suicide, suicide attempts or psychiatric hospitalization after predictive testing for Huntington disease. *Am J Hum Genet* 1999; 64:1293-304.
84. Collinge J, Poulter M, Davis MB, Baraitser F, Owen TJ, Crow A, et al. Presymptomatic detection or exclusion of prion protein gene defects in families with inherited prion diseases. *Am J Hum Genet* 1991; 49: 1351-4.