



SERVIZO
GALEGO
de SAÚDE

Complexo Hospitalario
Universitario de Vigo

PRIONOPATÍAS

Beatriz San Millán, Susana Teijeira, Carmen Navarro

S. de Anatomía Patológica, Neuropatología.
Complejo Hospitalario Universitario de Vigo



XXV Congreso de la Sociedad Española de Anatomía Patológica

Zaragoza, 18-21 Mayo 2011

Prionopatías/

Encefalopatías Espongiformes Transmisibles:

Enfermedades neurodegenerativas mortales causadas por priones, que afectan al hombre y a los animales

- *Raras: 1-1.5 casos/10⁶ habitantes/ año*
- *Periodos de Incubación largos*
- *Pueden ser esporádicas, hereditarias o adquiridas*
- *Neuropatología: espongiosis, gliosis, pérdida neuronal, depósito de PrP^{sc}*
- *Transmisibles*

ENFERMEDADES POR PRIONES EN HUMANOS

- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD):
 - Esporádico (sCJD)
 - Familiar (fCJD)
 - Iatrogénico (iCJD)
 - Variante (vCJD)
- Insomnio Fatal:
 - Familiar (FFI)
 - Esporádico (SFI)
- Sd de Gerstmann–Sträussler–Scheinker (GSS)
- Kuru

ENFERMEDADES POR PRIONES EN ANIMALES

- Scrapie Oveja y cabra
- Encefalopatía Espongiforme Bovina (BSE) Vacas
- Encefalopatía Espongiforme Felina (FSE) Felinos
- Encefalopatía Transmisible del Visón (TME) Visón
- Enfermedad Emaciante Crónica (CWD) Ciervo
- Encefalopatía Espongiforme de ungulados Kudu

Prion

- Prión: partícula infecciosa proteica compuesta por una isoforma anormal de PrP
- Capacidad de replicación y transmisión en ausencia de ácidos nucleicos.

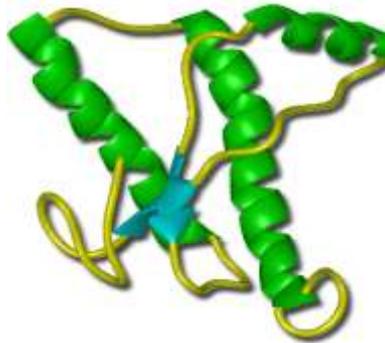
- Proteína priónica normal: PrP^c o PrP^s (celular o sensible)
- Proteína priónica patogénica: PrP^{sc} o PrP^{cjd} o PrP^{Pr} (resistente)
- Gen que codifica la PrP^c en humanos: *PRNP* (Cr. 20)
- Gen que codifica la PrP^c en animales: *PRNP* (Cr. 2)



Stanley Prusiner, Prix Nobel 1997

Proteína priónica normal y patológica

PrP^C



(Normal)

Predominio Hélices- α

- Non-infectious
- Detergent soluble
- Protease-sensitive

Proteinase K

PrP^C



-

+

PrP^{Sc}



-

+

PrP^{Sc}



(Patológica)

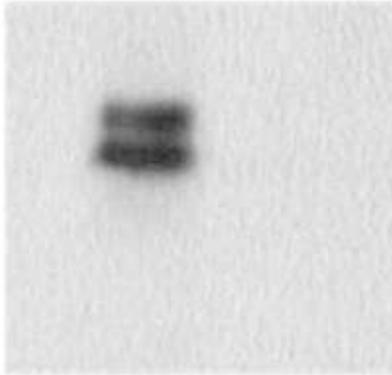
Predominio Láminas- β

- Infectious
- Insoluble
- Protease-resistant

PK resistant
core

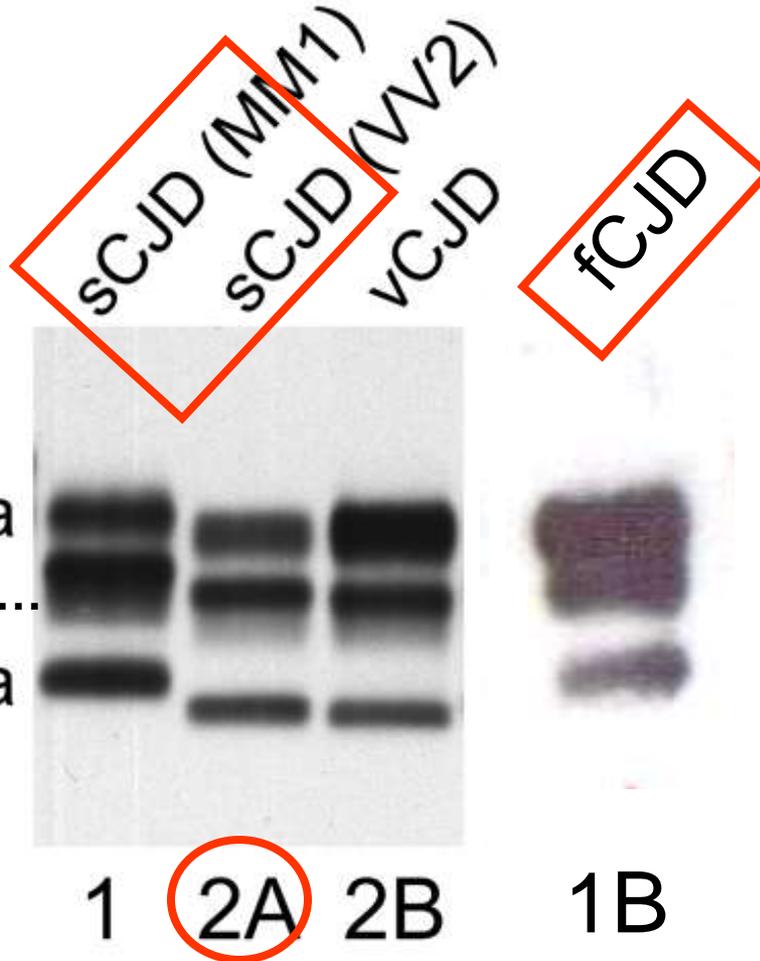
Western blot PrP

Control negativo

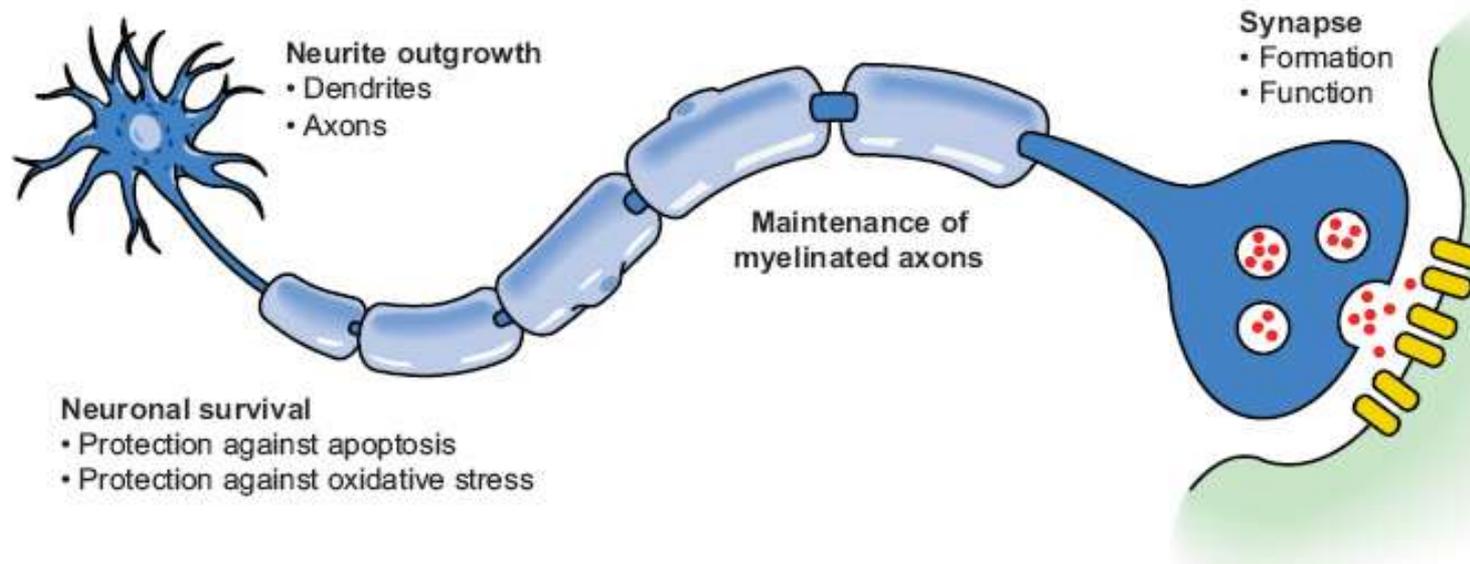


Proteínasa K - +

Diglicosilada..... 30kDa
Monoglicosilada.....
No glicosilada..... 20kDa



PrPc: proteína priónica normal



Aguzzi A et al. Annu Rev Neurosci 2008

Enfermedades priónicas:

- Pérdida de sinapsis
- Depósito de PrPsc en terminales sinápticos
- Reducción de las proteínas relacionadas con la exocitosis de vesículas sinápticas.
(*Ferrer I et al. Neurobiol Disease 1999*)

PrPsc



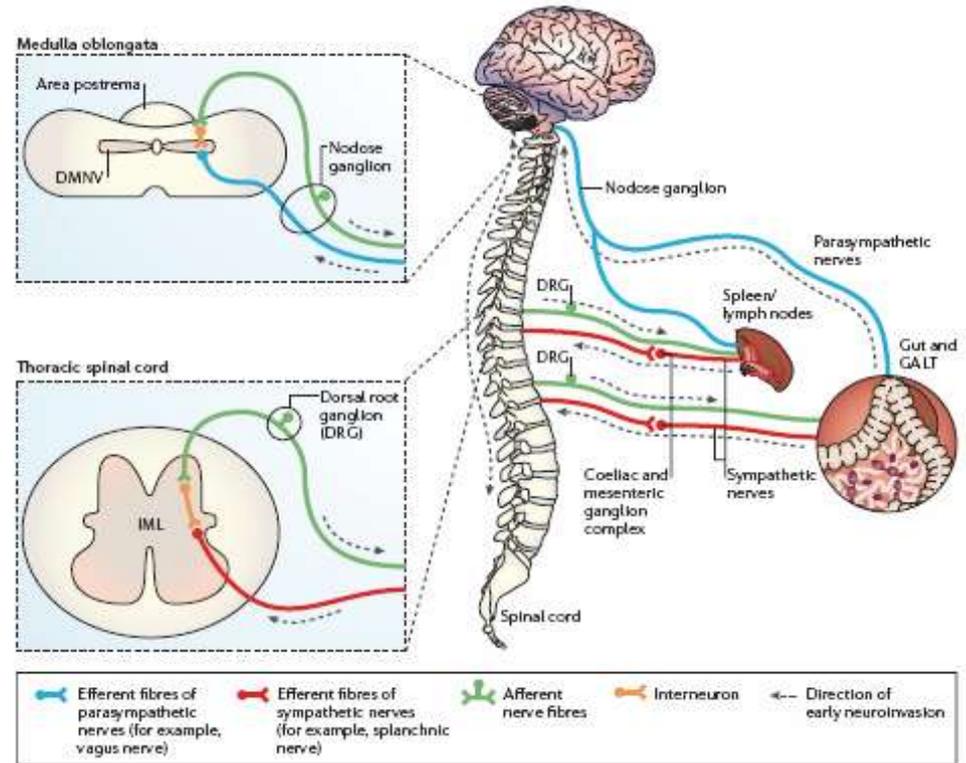
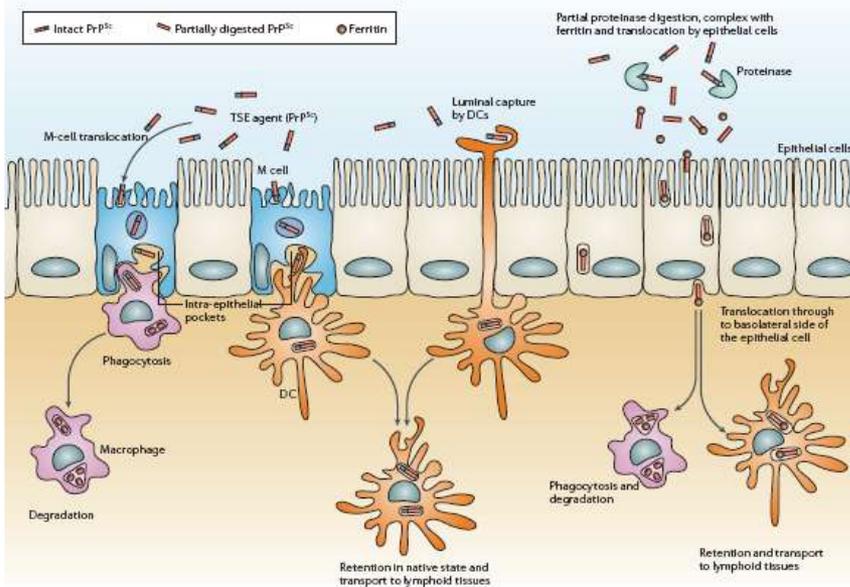
PRNP 0/0: ~~(PrPc)~~

Inoculación de PrPsc

No desarrolla la enfermedad

Bueler et al 1993

Neuroinvasión



Neil A. Mabbott* and G. Gordon MacPherson†

ENFERMEDADES POR PRIONES EN HUMANOS

- **Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ):** 
 - Esporádico (sCJD)
 - Familiar (fCJD)
 - Iatrogénico (iCJD)
 - Variante (vCJD)
- Insomnio Fatal: 
 - Familiar
 - Esporádico
- Sd de Gerstmann–Sträussler–Scheinker (GSS)
- Kuru

ECJ Esporádico (sCJD)

Inicio:

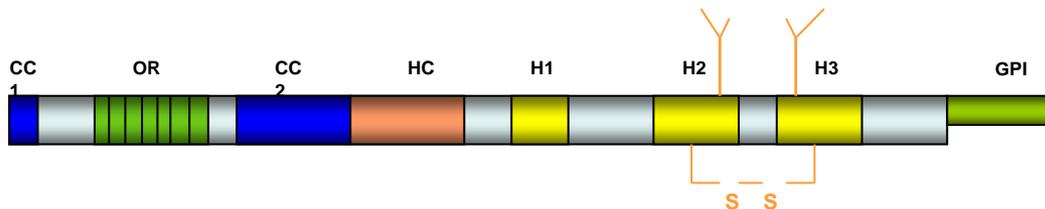
- Edad media: 60a
- Fatiga, alteraciones del sueño, pérdida de apetito
- Alteraciones cognitivas o del comportamiento
- Signos focales: pérdida de visión, ataxia, afasia, déficits motores

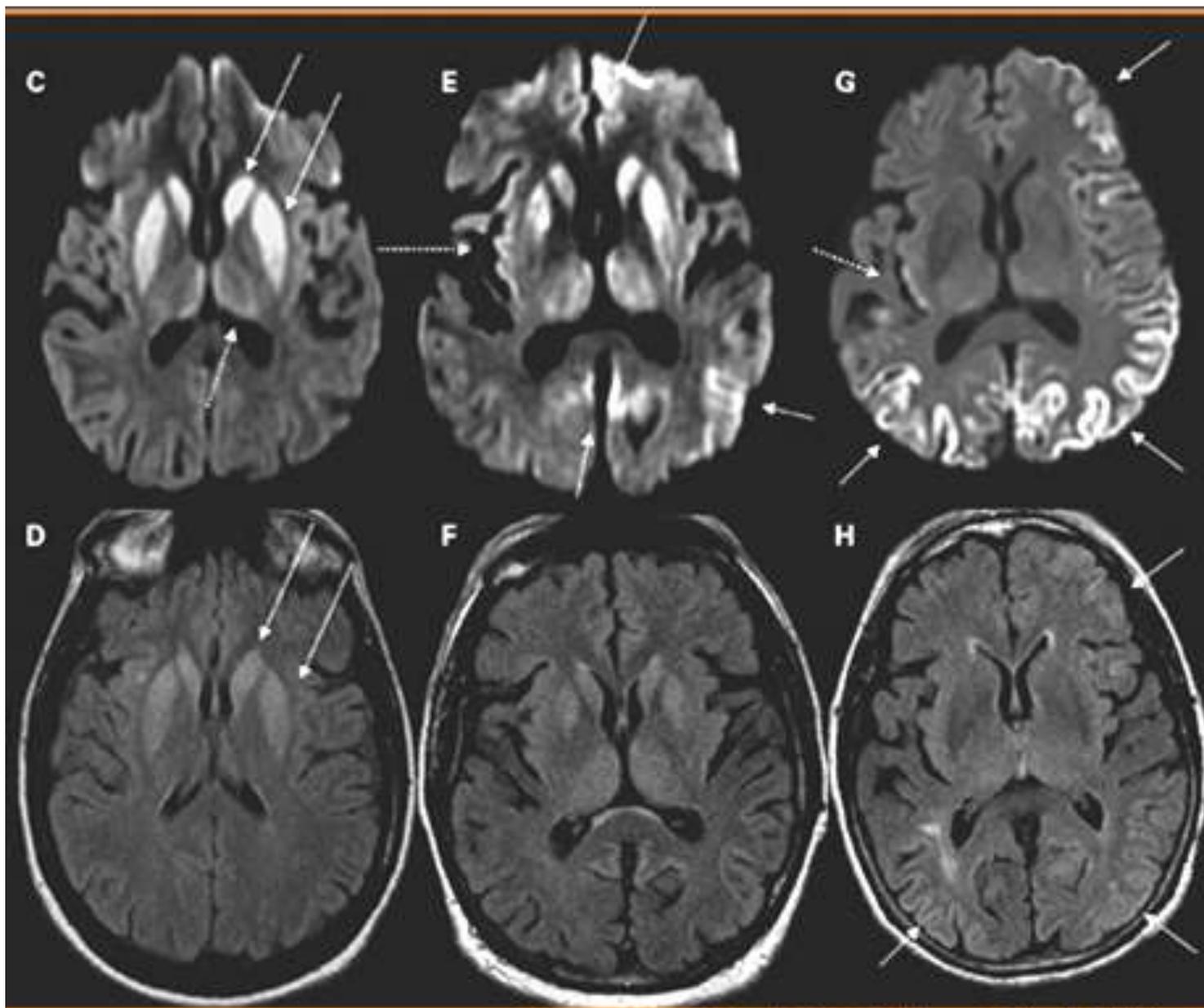
Progresión:

- **Demencia rápidamente progresiva**
- **Mioclónías**
- Mutismo acinético
- Supervivencia: 5 meses. 90% fallecen durante el primer año

ECJ Esporádico (sCJD)

- **LCR:** +Proteína 14-3-3 (daño celular: hemorragia, encefalitis)
- **MRI:** Hiperseñal en ganglios basales
- **EEG:** Complejos periódicos
- **PRNP:**
 - Polimorfismo en codón 129
 - Mutaciones en *PRNP*





Source: Semin Neurol © 2008 Thieme Medical Publishers

sCJD

sCJD

sCJD

POLIMORFISMO DEL CODÓN 129 DEL GEN PRNP

➤ El codón 129 del gen *PRNP* contiene un polimorfismo que codifica para Metionina o Valina

➤ Influye en:

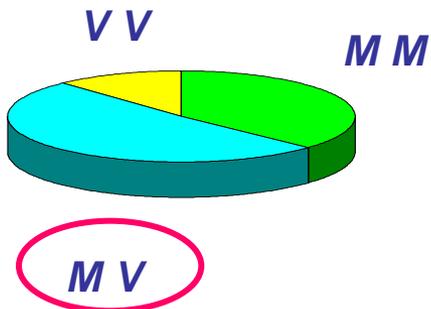
- Susceptibilidad de padecer ECJ esporádica
- Expresión fenotípica de la enfermedad y curso clínico

POBLACIÓN GENERAL:

- MV 51%

- MM 37%

- VV 12%

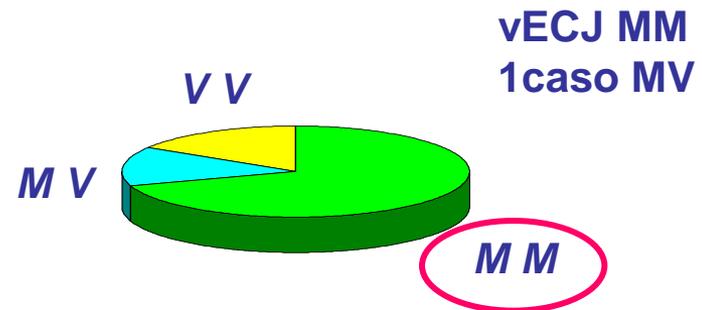


ECJ ESPORÁDICA:

- MV 14%

- MM 70%

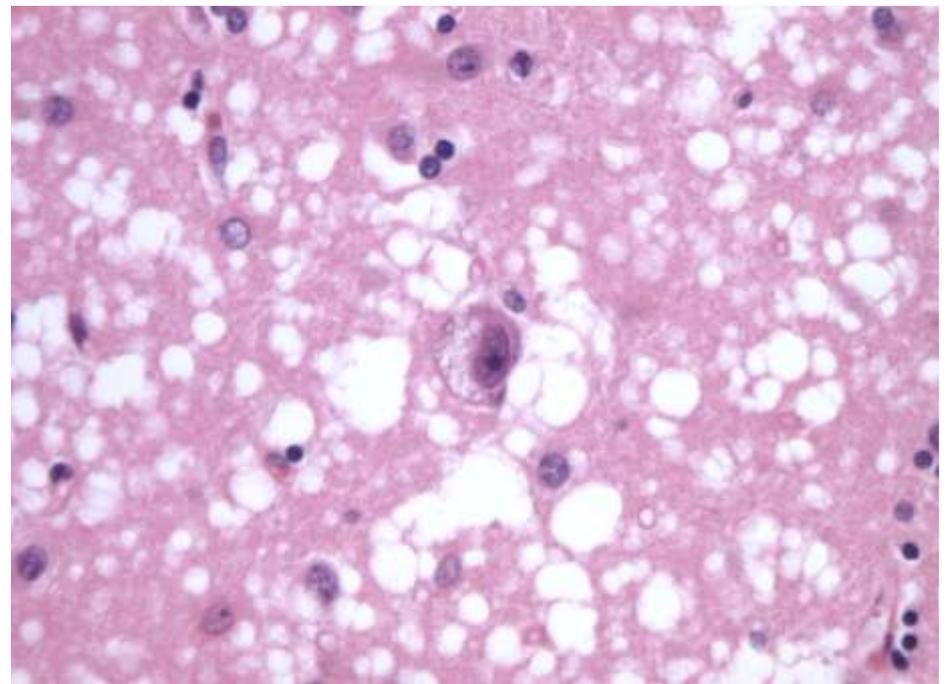
- VV 16%



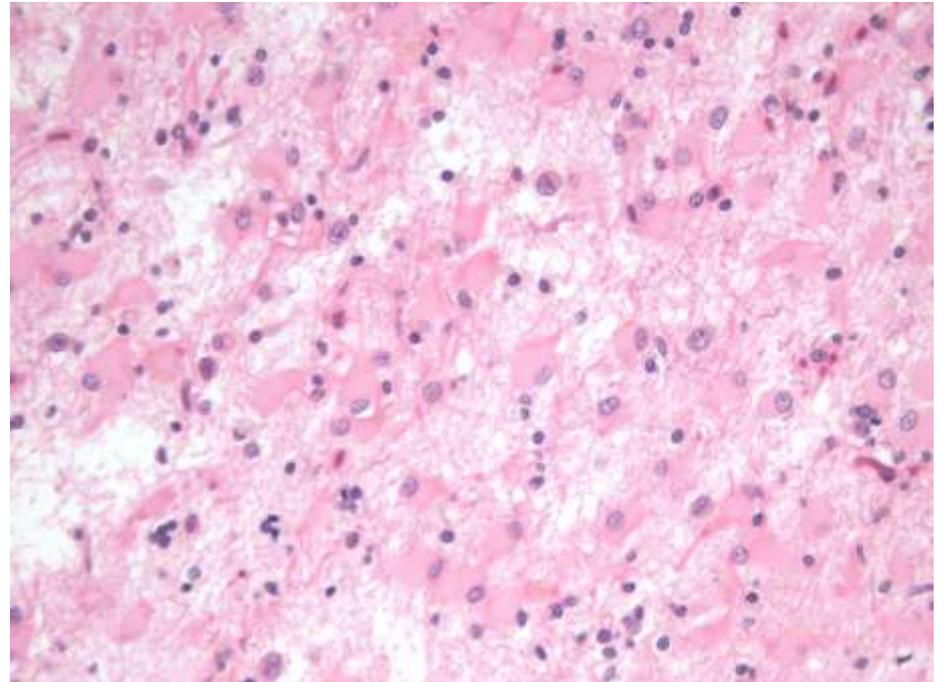
ECJ Esporádico (sCJD)



Espongiosis

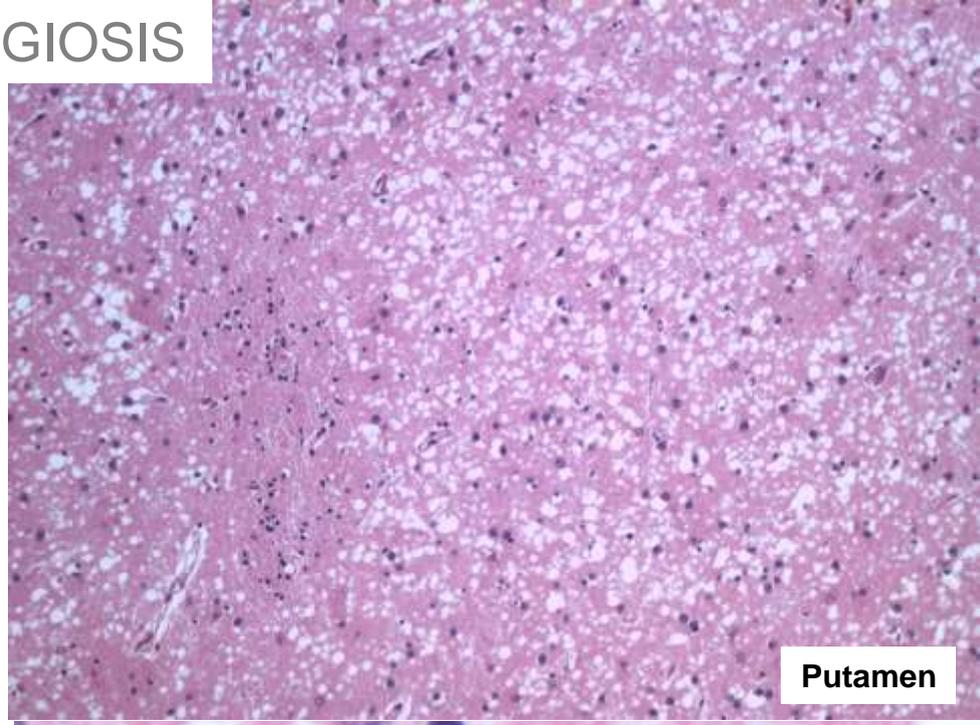
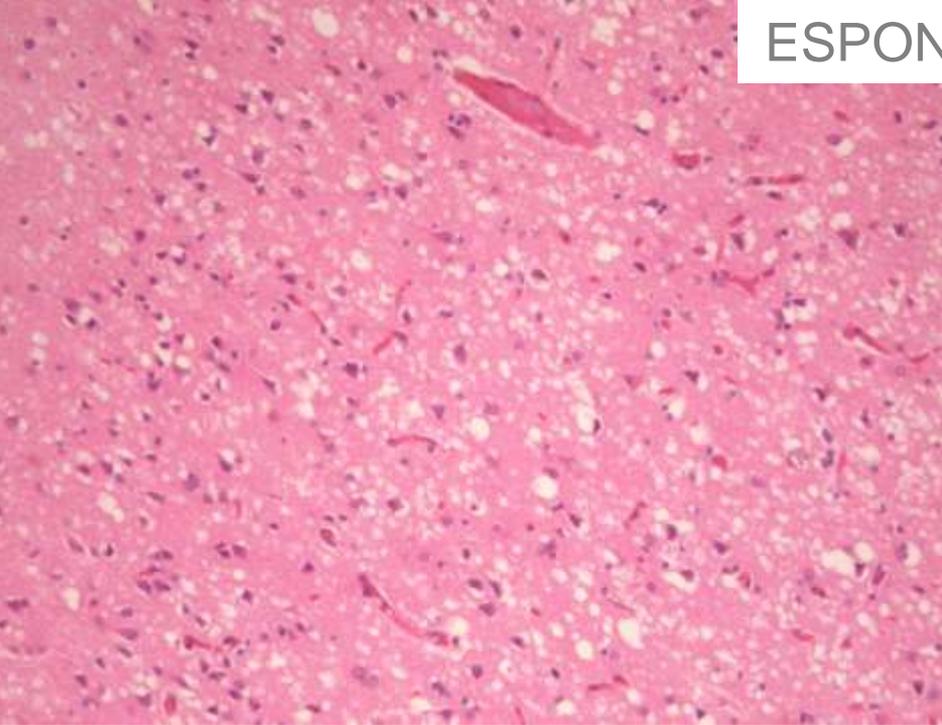


Gliosis

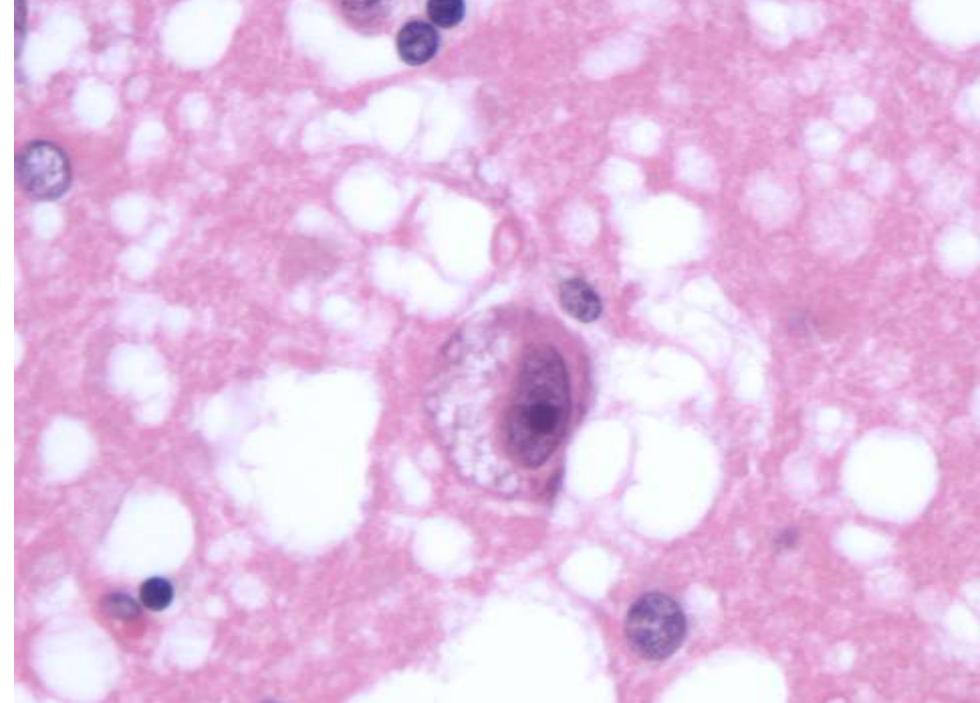
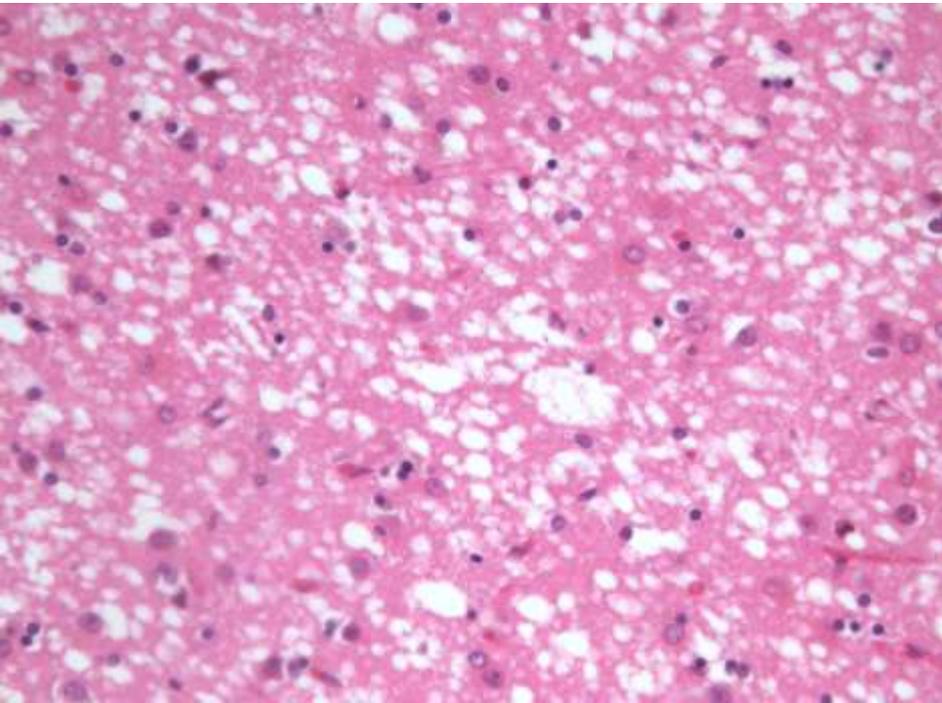


Pérdida neuronal

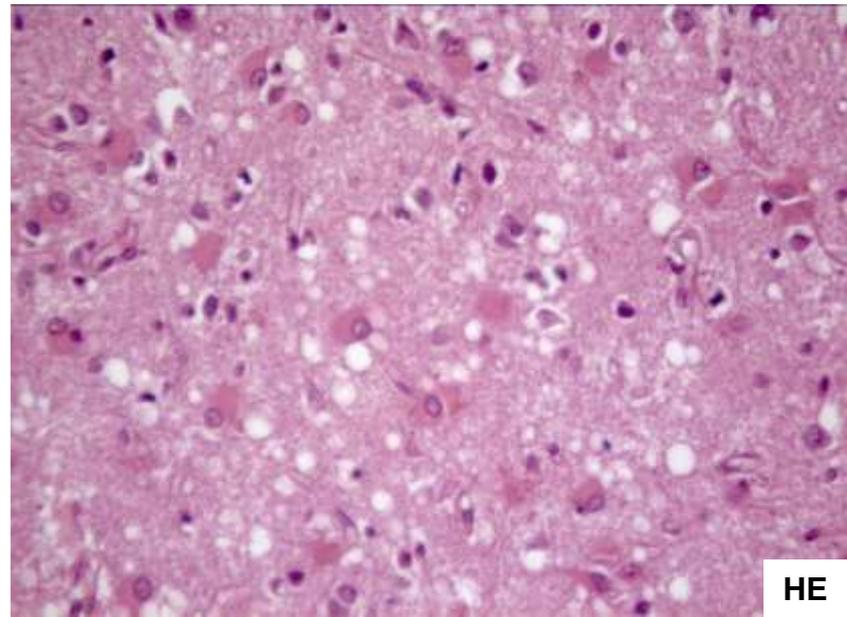
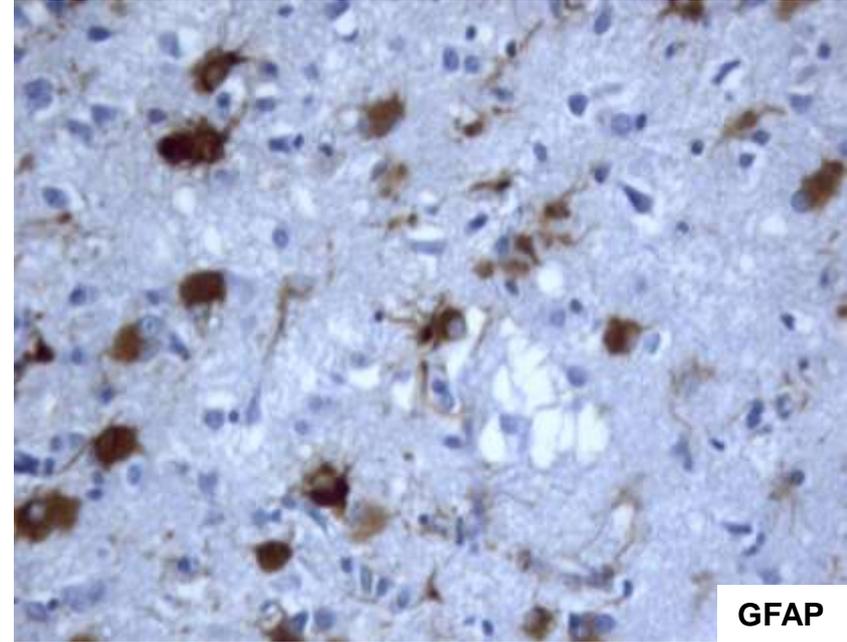
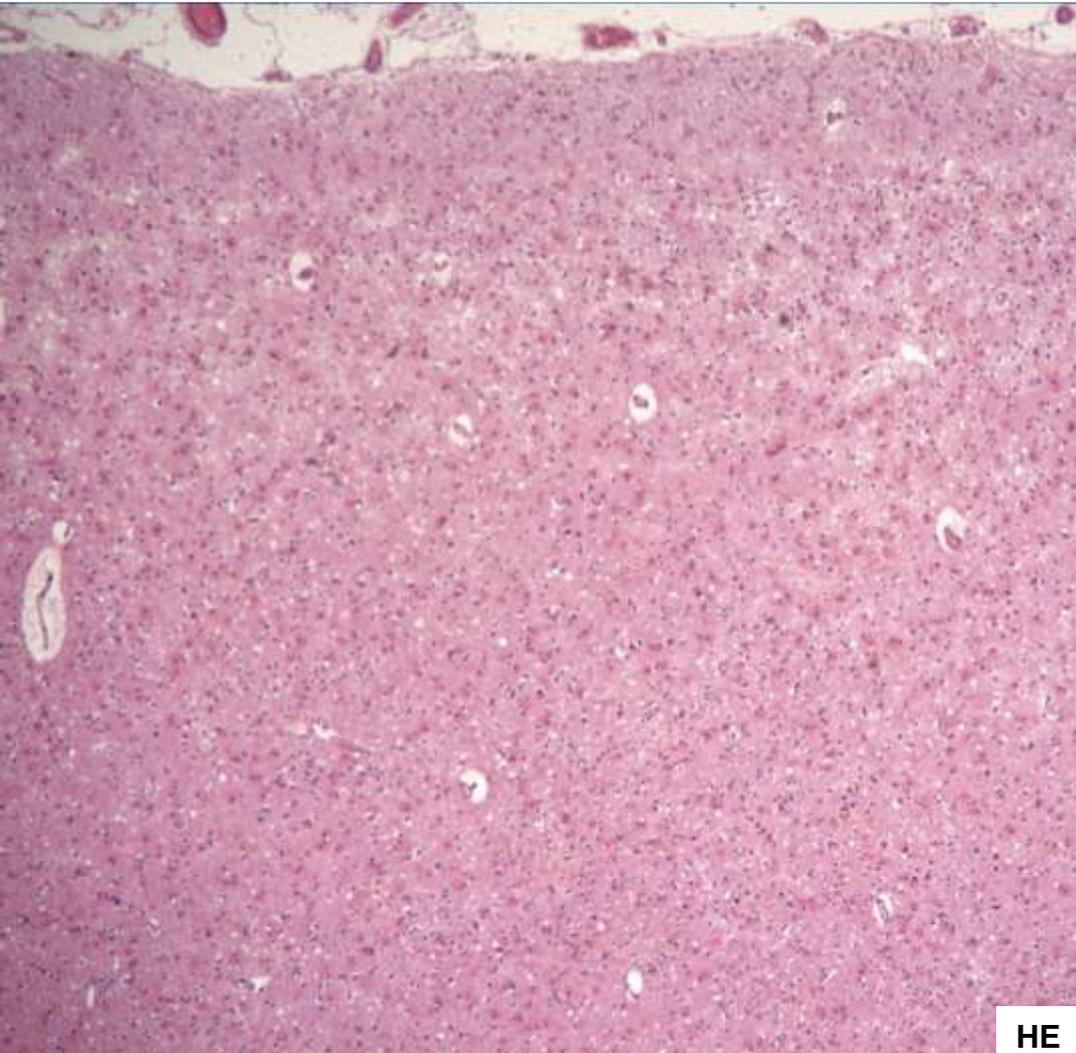
ESPONGIOSIS



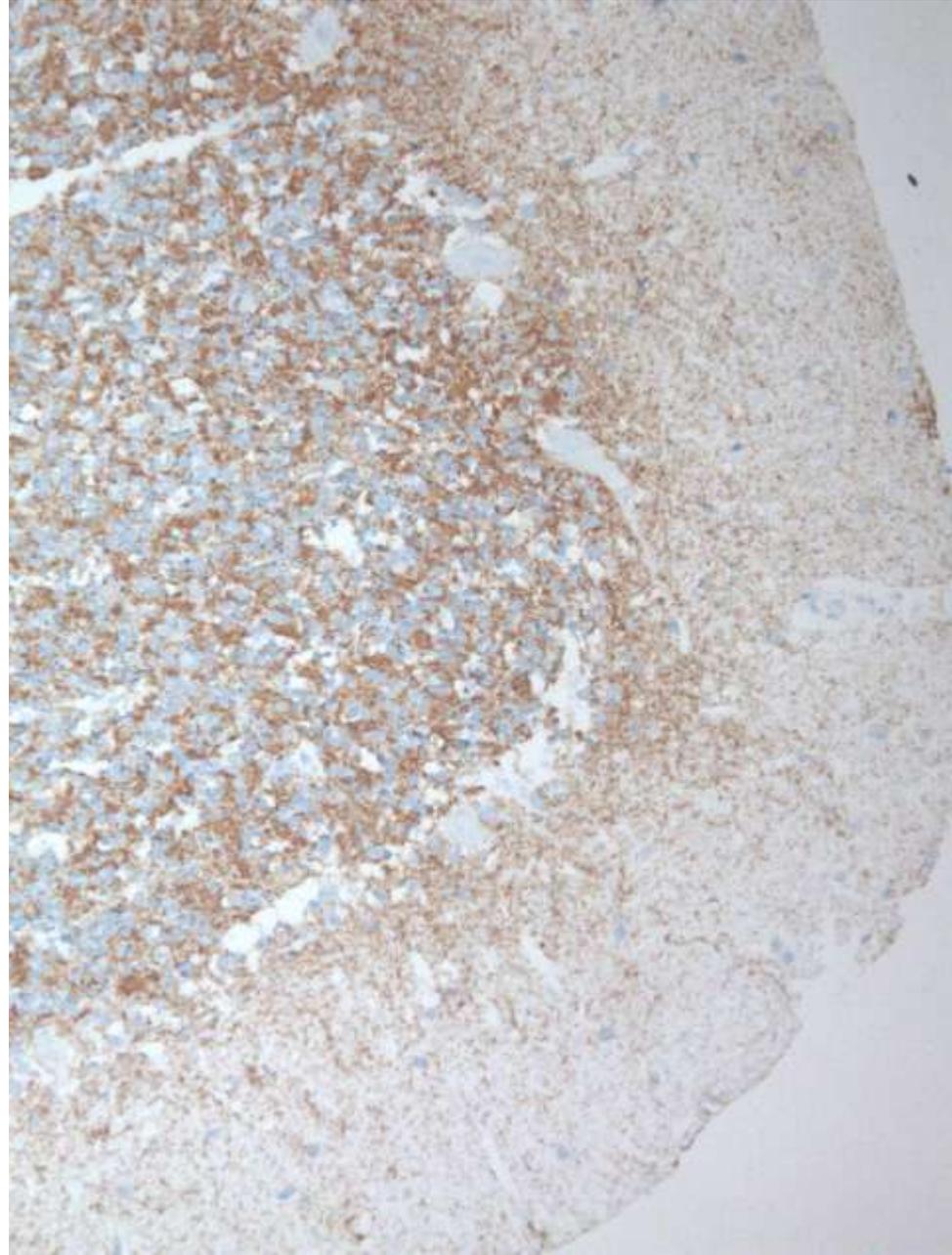
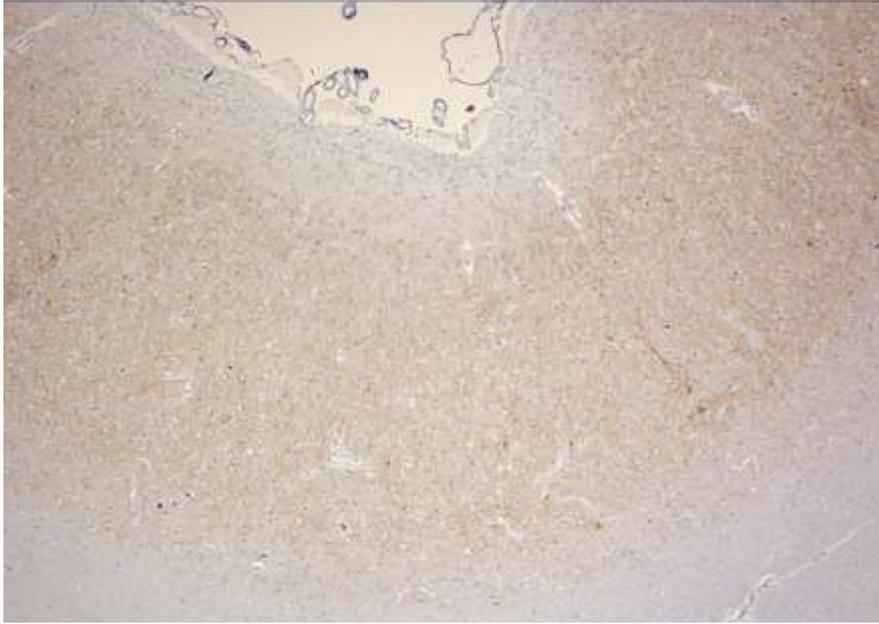
Putamen



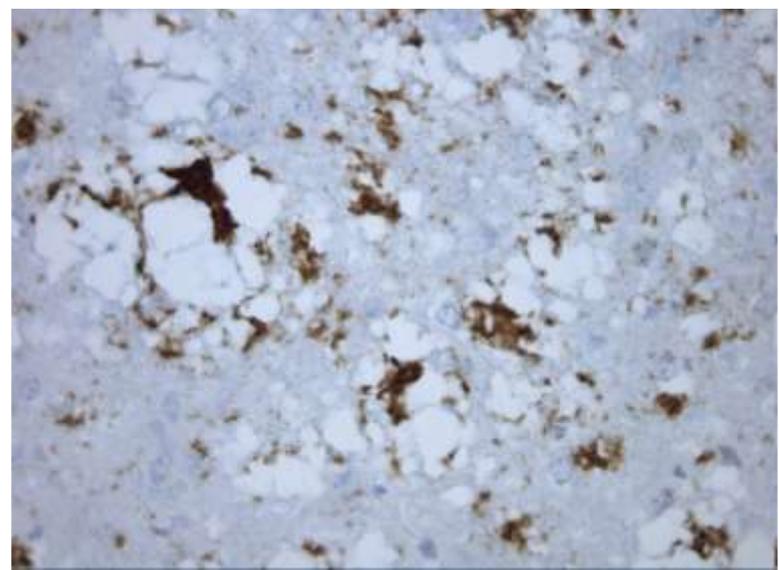
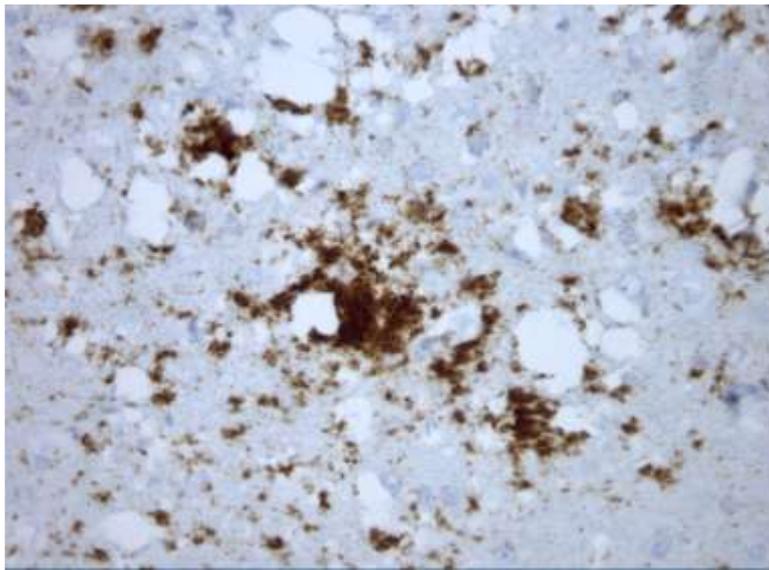
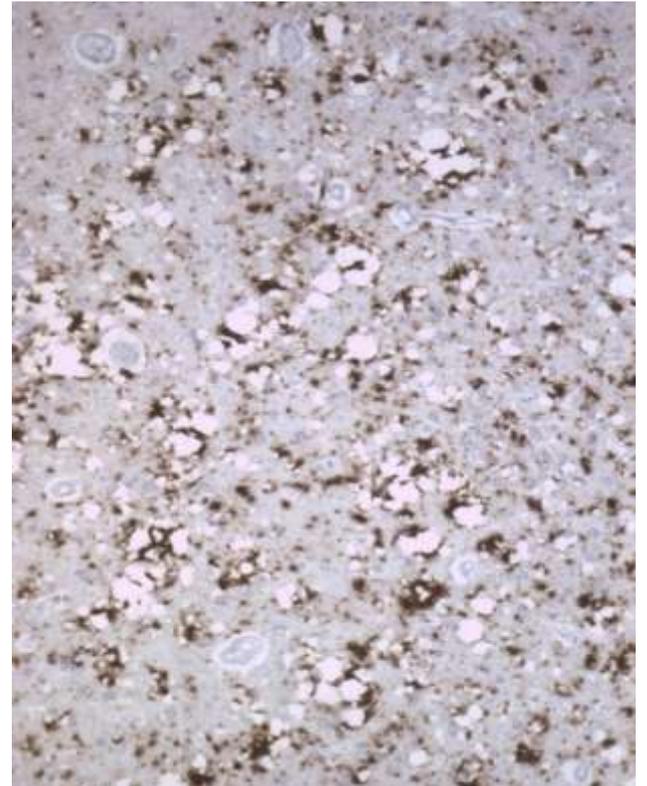
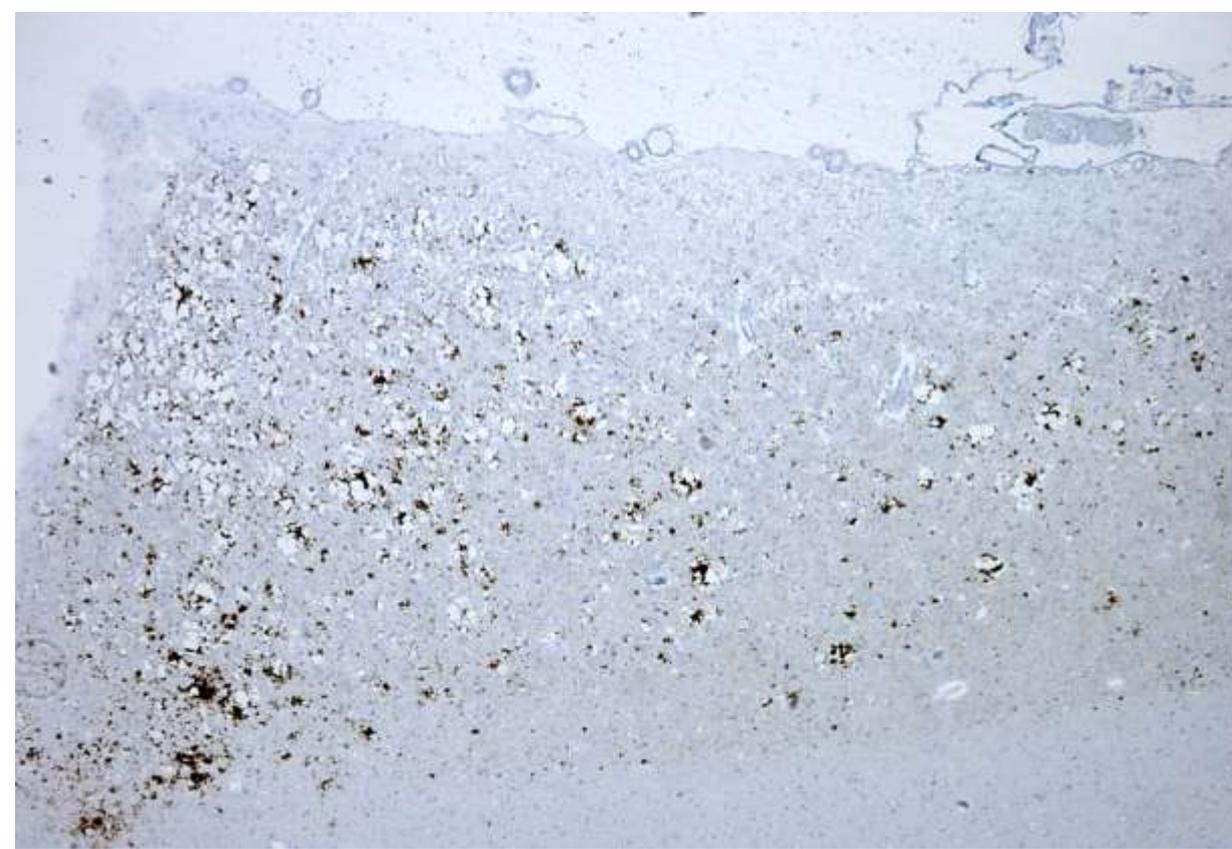
GLIOSIS



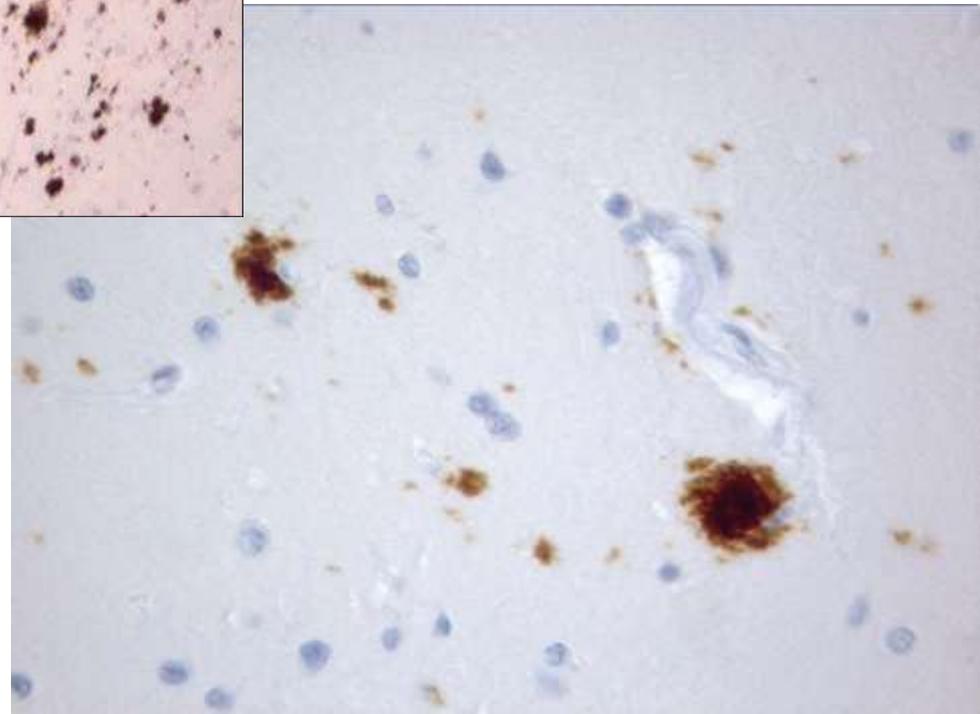
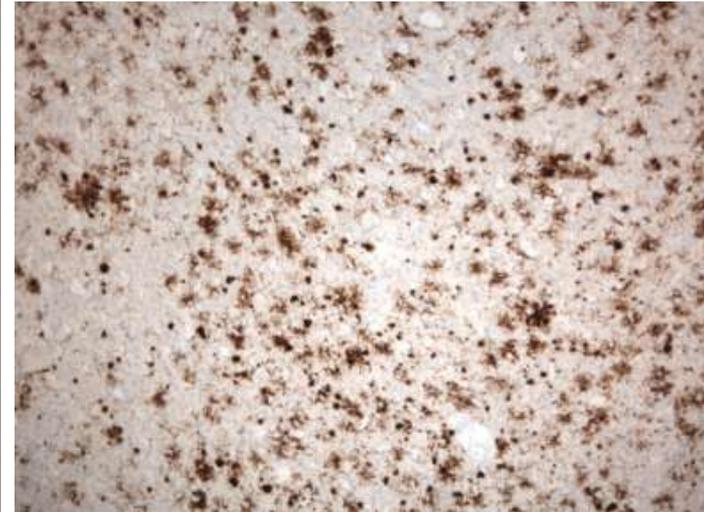
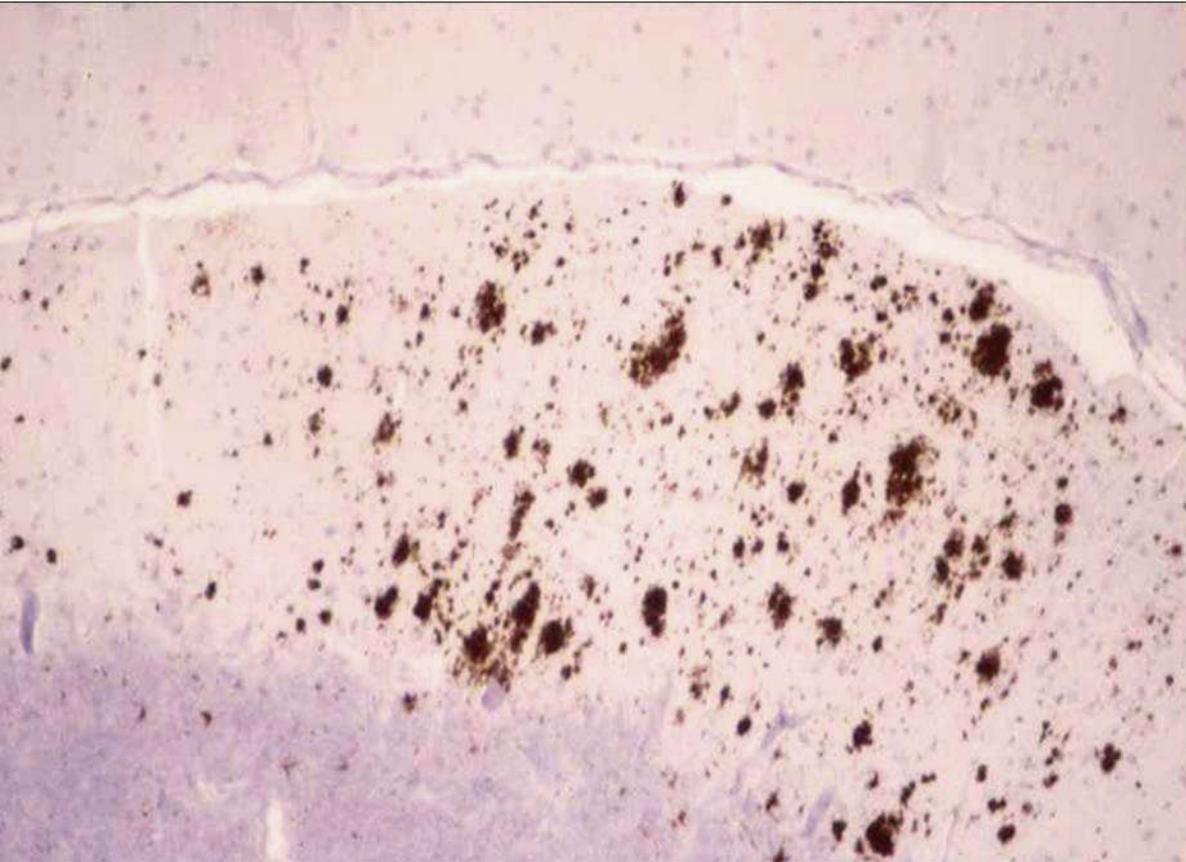
Inmunohistoquímica PrP: **PATRÓN SINÁPTICO**



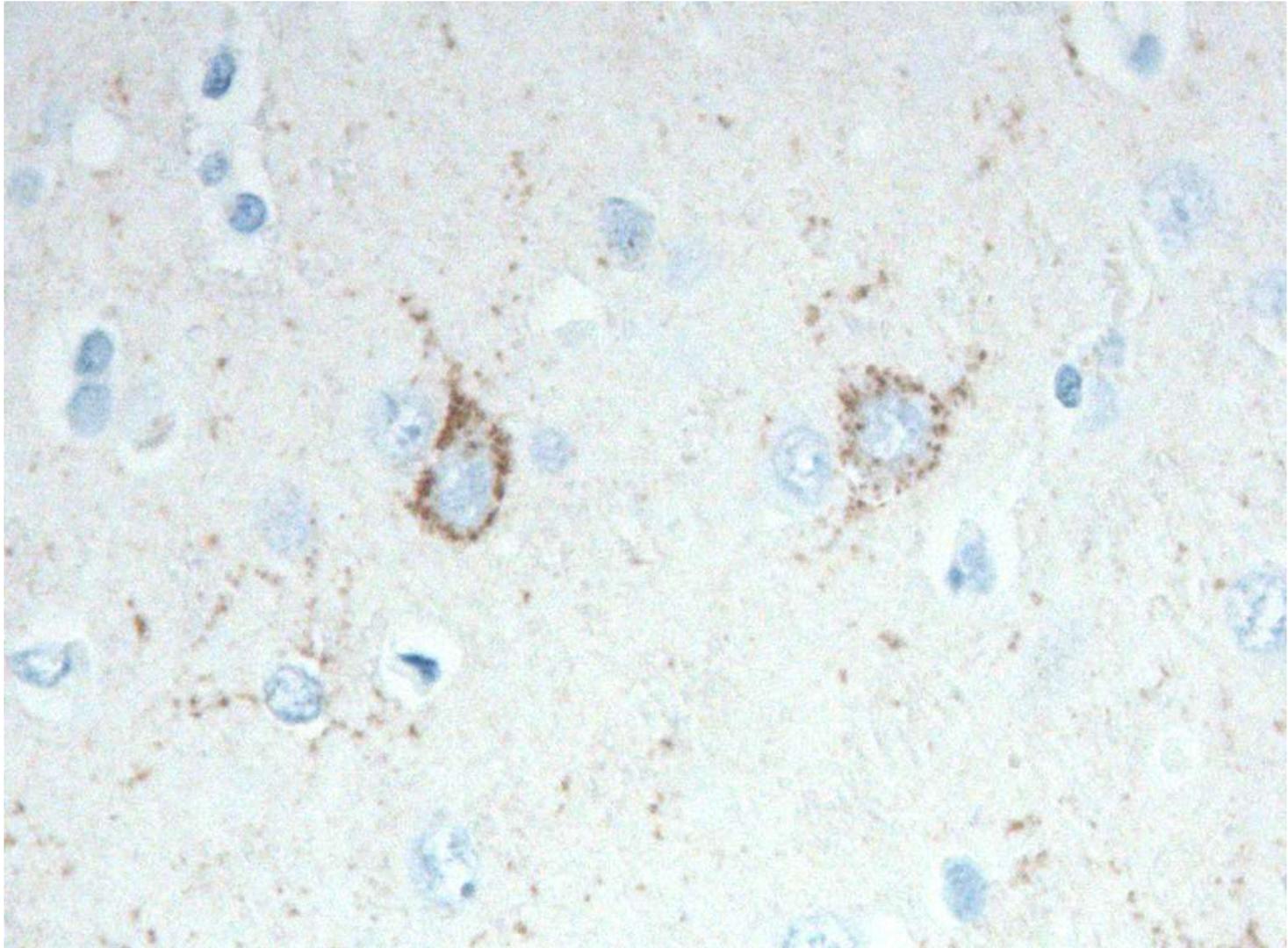
PrP PATRÓN PERIVACUOLAR



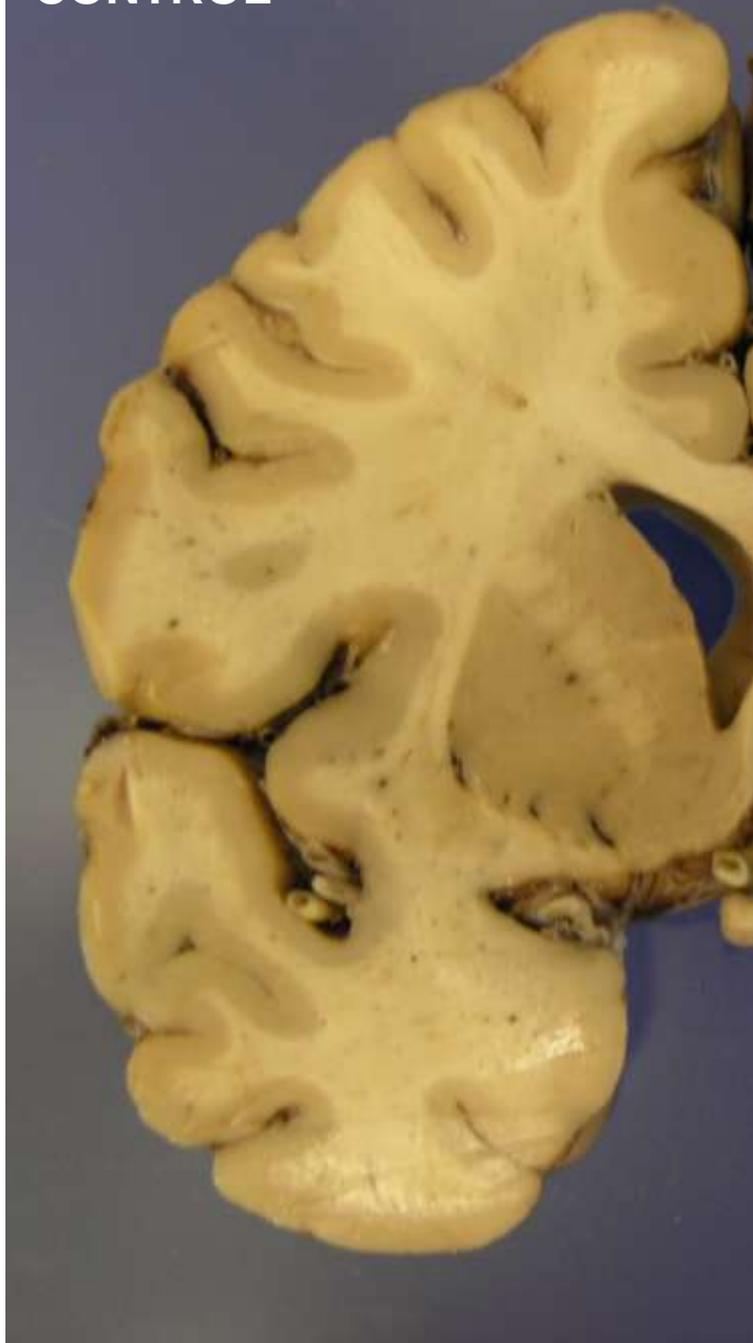
Inmunohistoquímica PrP: **PLACAS**



PrP: Patrón perineuronal



CONTROL

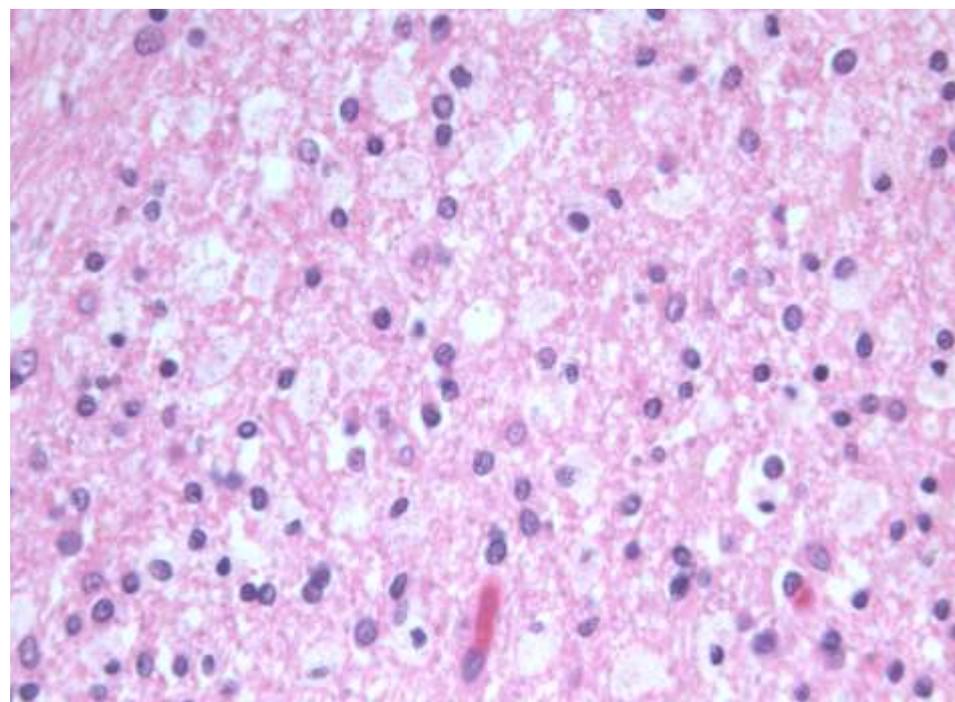
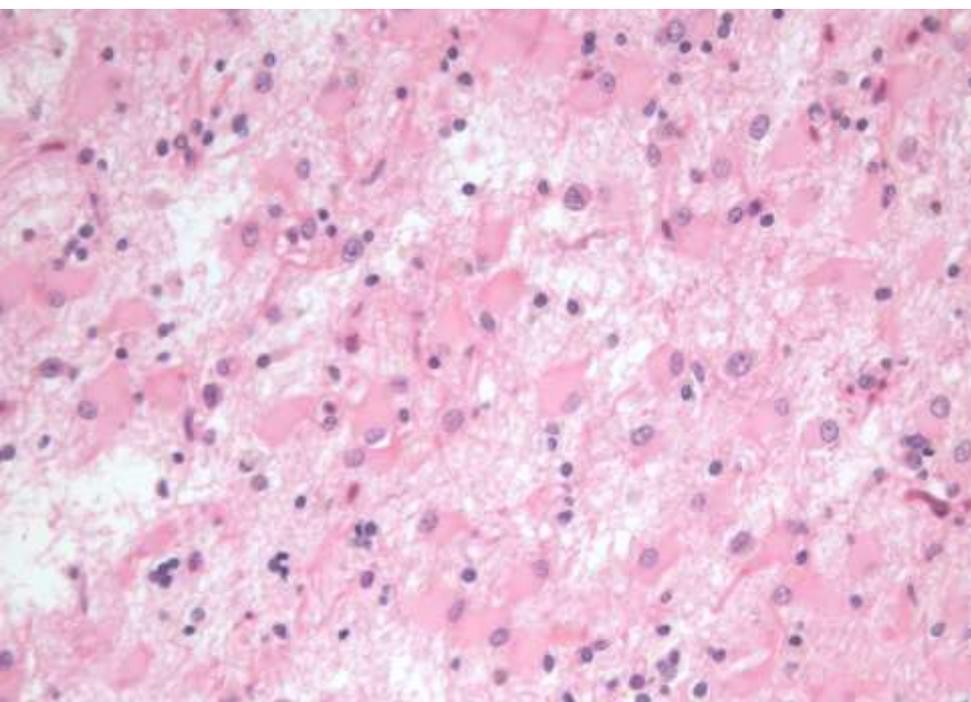
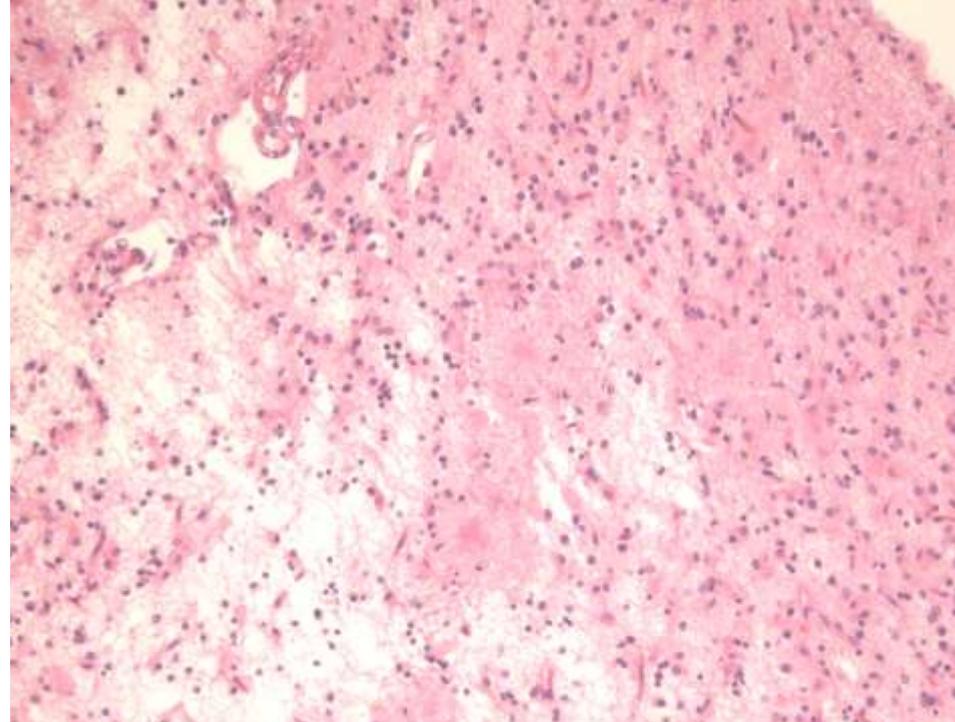
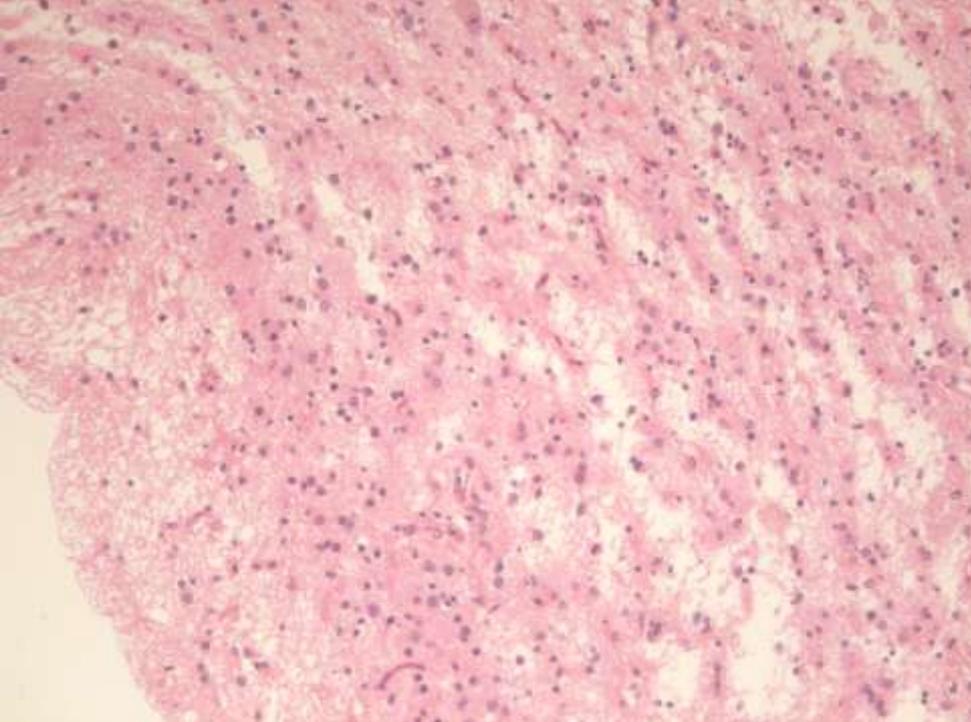


CJD PANENCEFALÍTICO



CJD PANENCEFALÍTICO





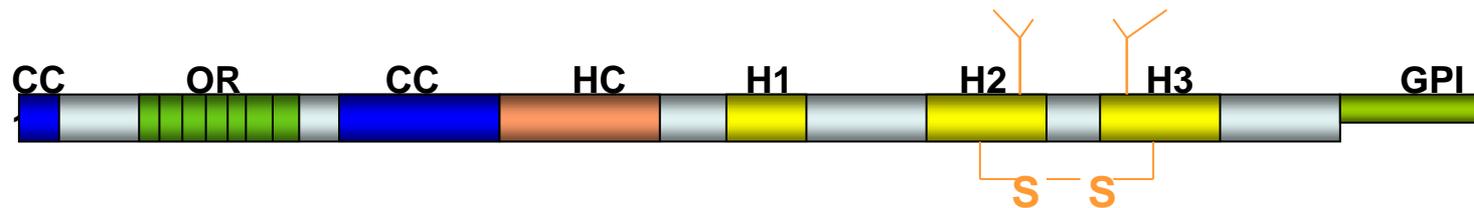
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob Familiar (fCJD)

- 5-10 %
- Herencia Autosómica Dominante
- Mutación más frecuente: E200K
- Clínica y neuropatología similar a sCJD.

fCJD



1B



fCJD: OCTAREPEAT INSERTION

D178N-129V E208H

V180 **E200K**

T188K V210I

T188R-129V

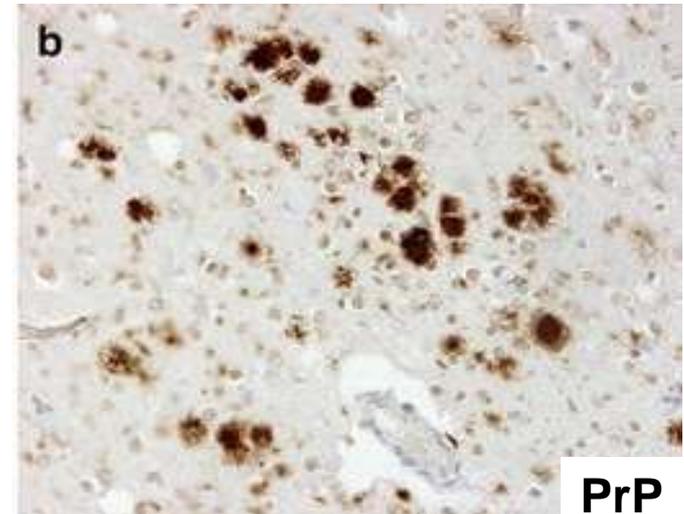
E196K E211Q

V203I

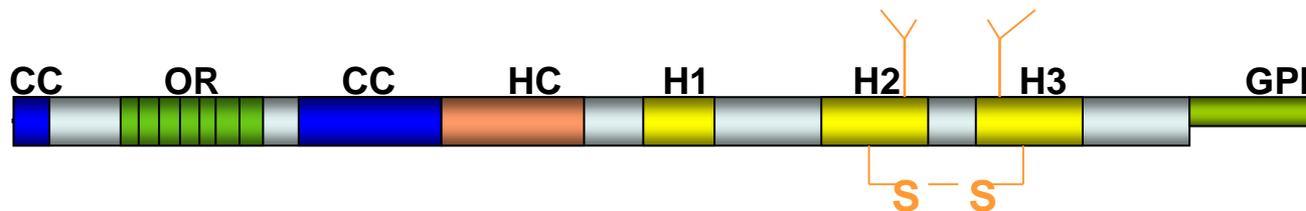
M232R

Sd de Gerstmann–Sträussler–Scheinker (GSS)

- Herencia AD
- Inicio 20-40 años
 - Ataxia
 - Parkinsonismo
 - Signos piramidales
 - Deterioro cognitivo
- Evolución: 1-10 años



“Placas Multicéntricas”

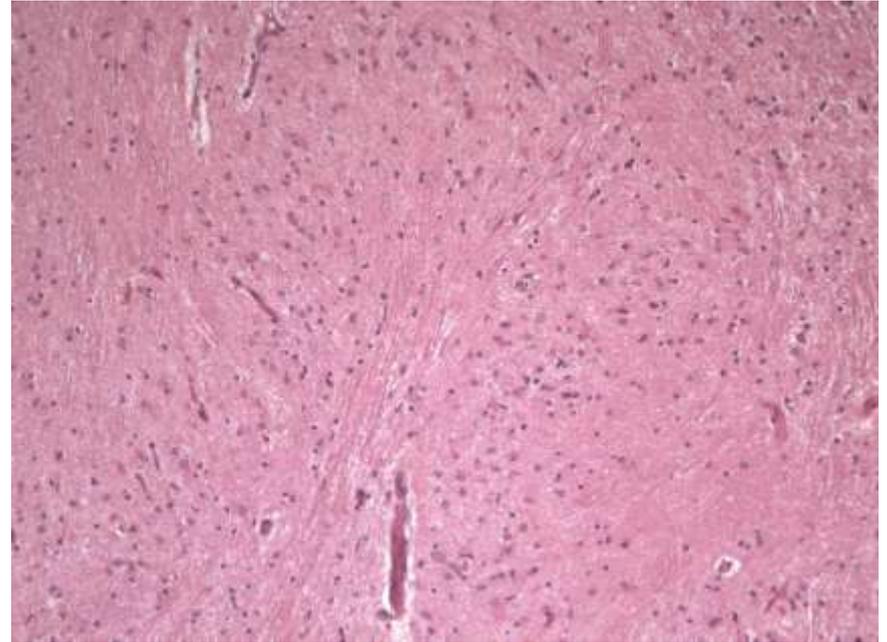
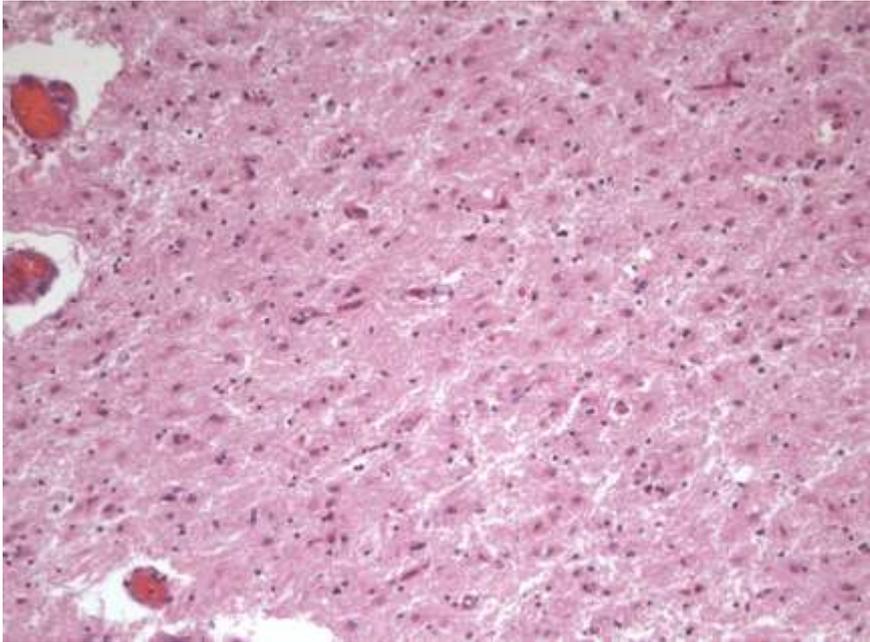


GSS: OCTAREPEAT INSERTION **P102L-129M** A117V-129M H187R-129M Q217R-129M
 P105L-129M G131V-129M F189S-129V
 Y145-129M D202N-129V
 Q212P

Insomnio Fatal Familiar (IFF)

- Herencia AD: D178N *PRNP*
- = 36-62 años
- **Ciclo sueño-vigilia:** apatía, somnolencia diurna, insomnio
- **S Motor:** diplopia, disfagia, disartria, alteraciones de la marcha, mioclonías, reflejos vivos, signo de Babinsky. Convulsiones.
- **SNA:** diaforesis, fiebre, sialorrea, HTA, taquicardia, impotencia
- Polisomnografía: ↓ tiempo sueño, pérdida de sueño REM

Insomnio Fatal Familiar (IFF)



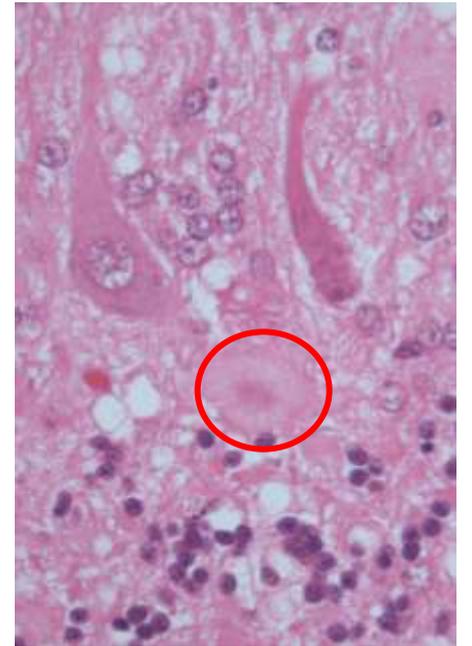
- Neuropatología:
 - Pérdida neuronal y gliosis en **tálamo** (núcleos VA y MD) y **oliva** inferior.
 - Escasa espongiosis
 - Escasos depósitos de PrP

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob Iatrogénica (iCJD)

- Transmisión accidental durante procedimientos médico-quirúrgicos.
 - ❑ Transplante de córnea (1974)
 - ❑ Neurocirugía, implante de electrodos (1977, 1982)
 - ❑ Injerto de duramadre (1988-1994)
 - ❑ Hormona del crecimiento humana (1985-1995)
 - ❑ Hormona gonadotrópica humana (1990)

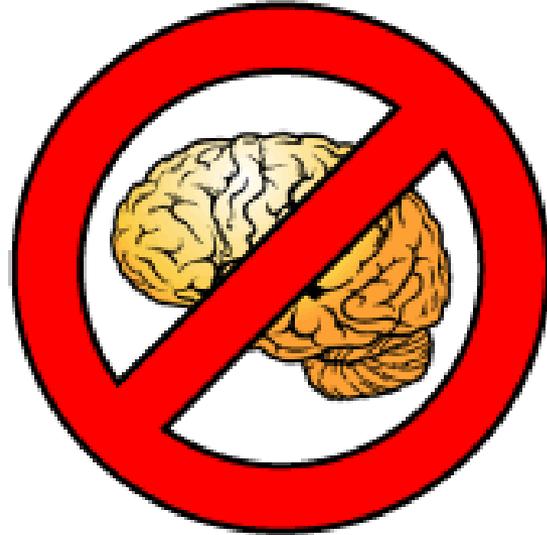
Kuru

- 1957 Papua Nueva Guinea (Gajdusek & Zigas).
- Canibalismo
- $\tau = 10/1$
- Niños
- Ataxia cerebelosa progresiva
- Temblor
- Deterioro cognitivo en estadios terminales



Placa tipo “kuru”

Do you kuru?



Smart cannibals don't eat brains!

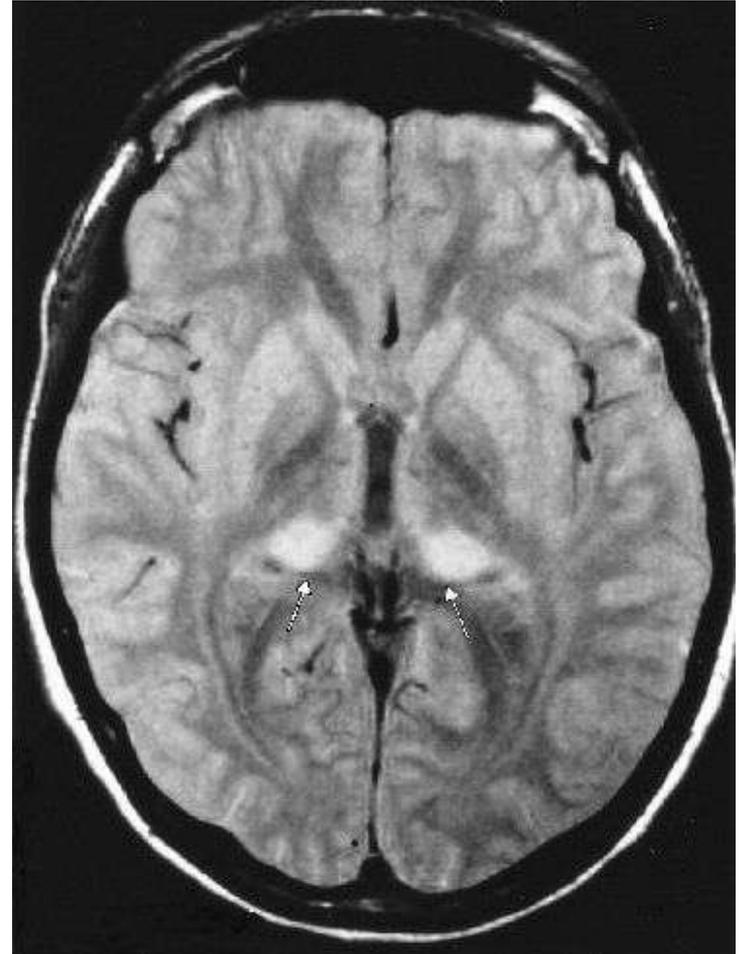
*(A public service announcement from
the Association for Informed Anthropophagy and the Cannibal Anti-Defamation Society)*

Supresión del canibalismo → 1965 Desaparición de la enfermedad

ECJ variante (vCJD) (1996)

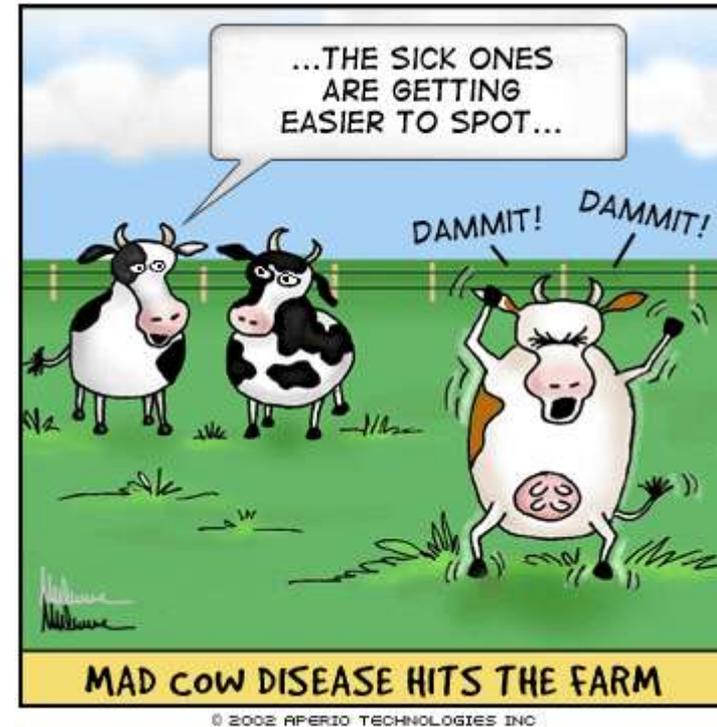
- Edad de inicio: 15-55 años
- Duración: (14 meses)
- **Síntomas psiquiátricos:** depresión, delirio...
- **Ataxia**
- Síntomas sensitivos: disestesias, dolor
- Alteraciones motoras
- Demencia
- Mutismo acinético

- **EEG:** Ausencia de complejos periódicos
- **Proteína 14-3-3 (LCR):** +50%
- **MRI:** Hiperseñal en pulvinar

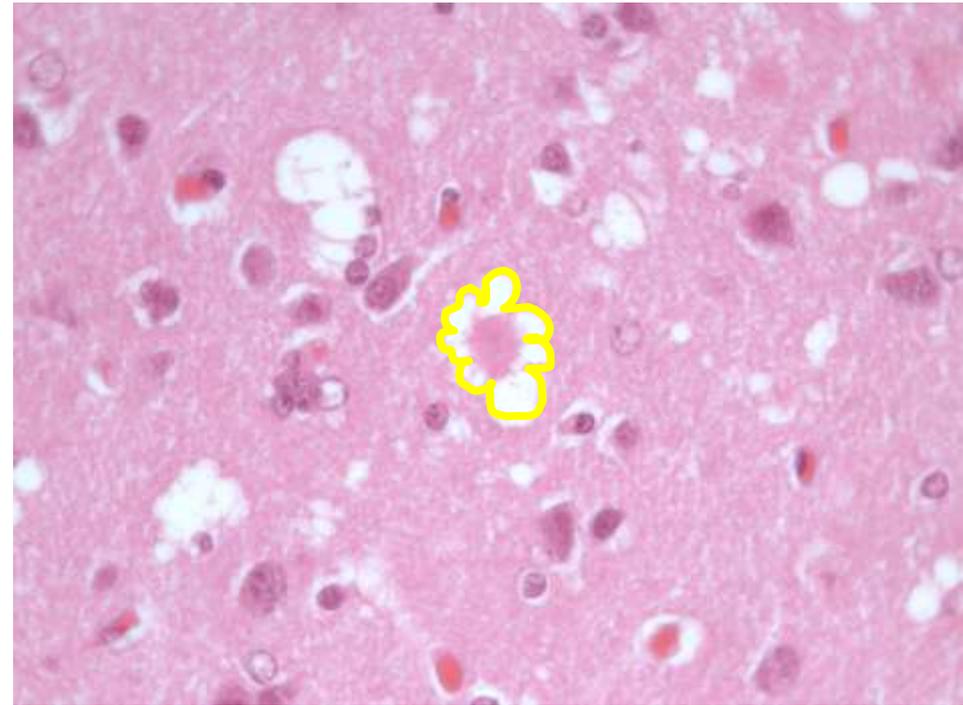
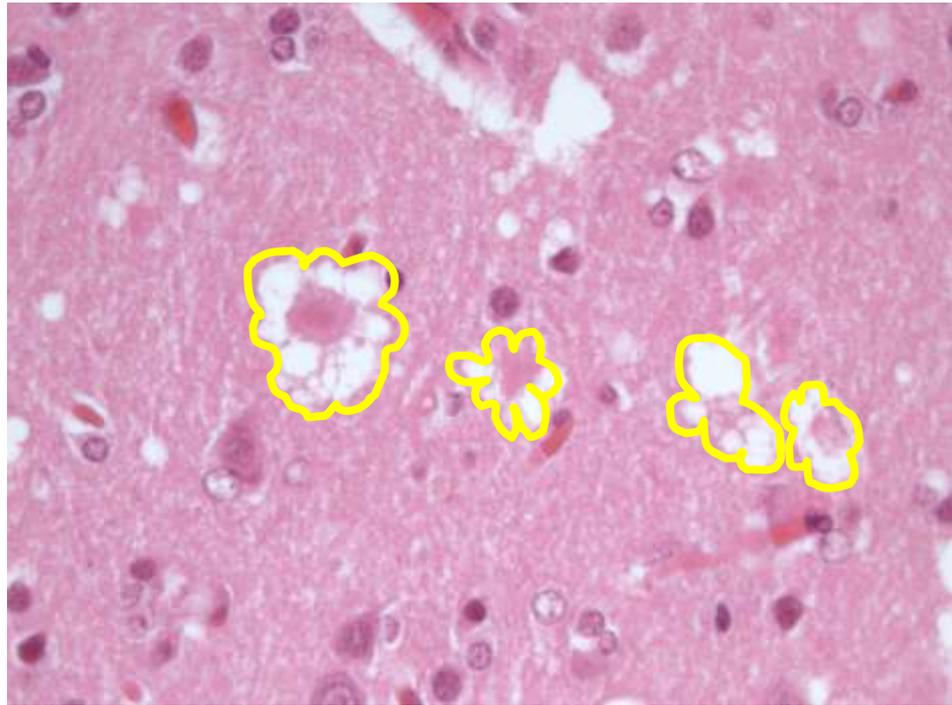


ECJ variante (vCJD)

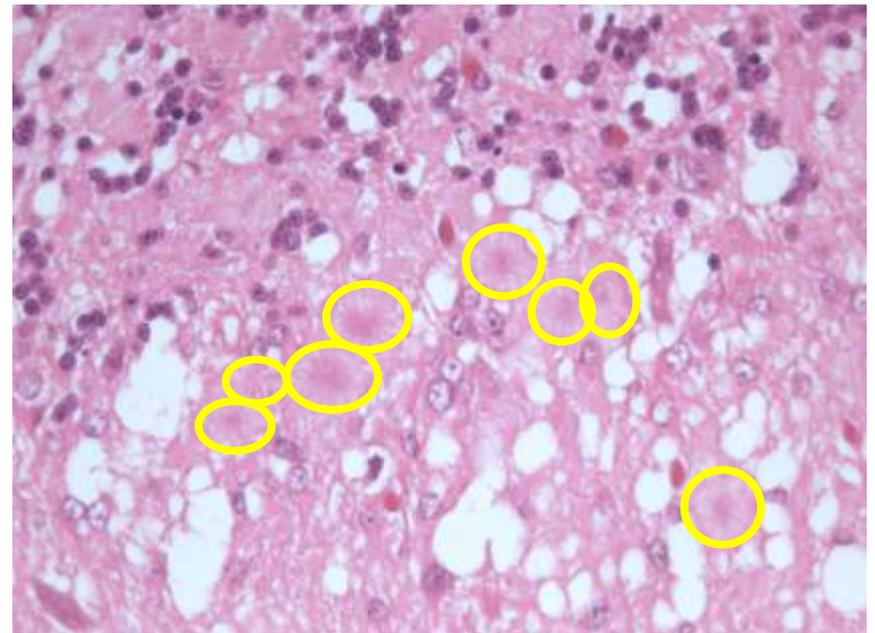
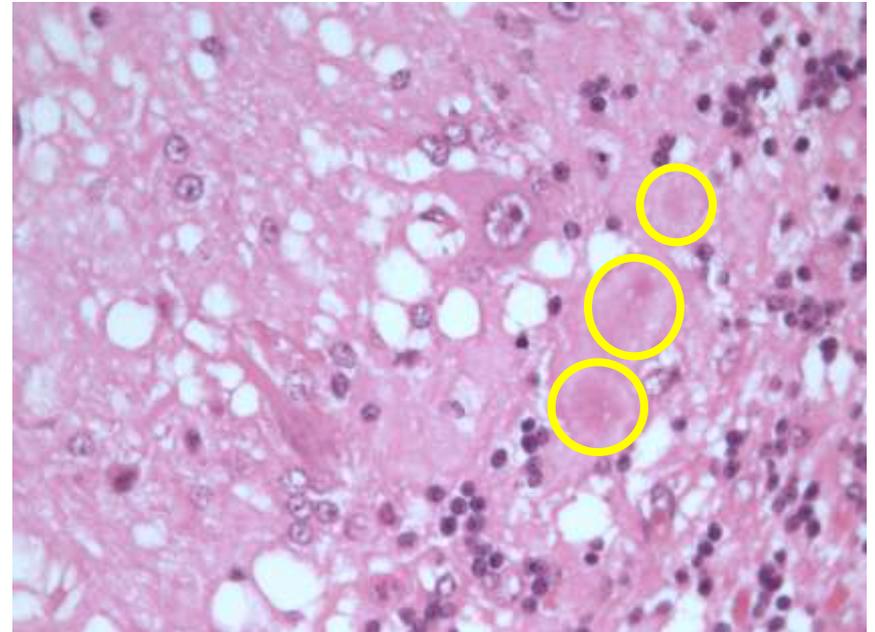
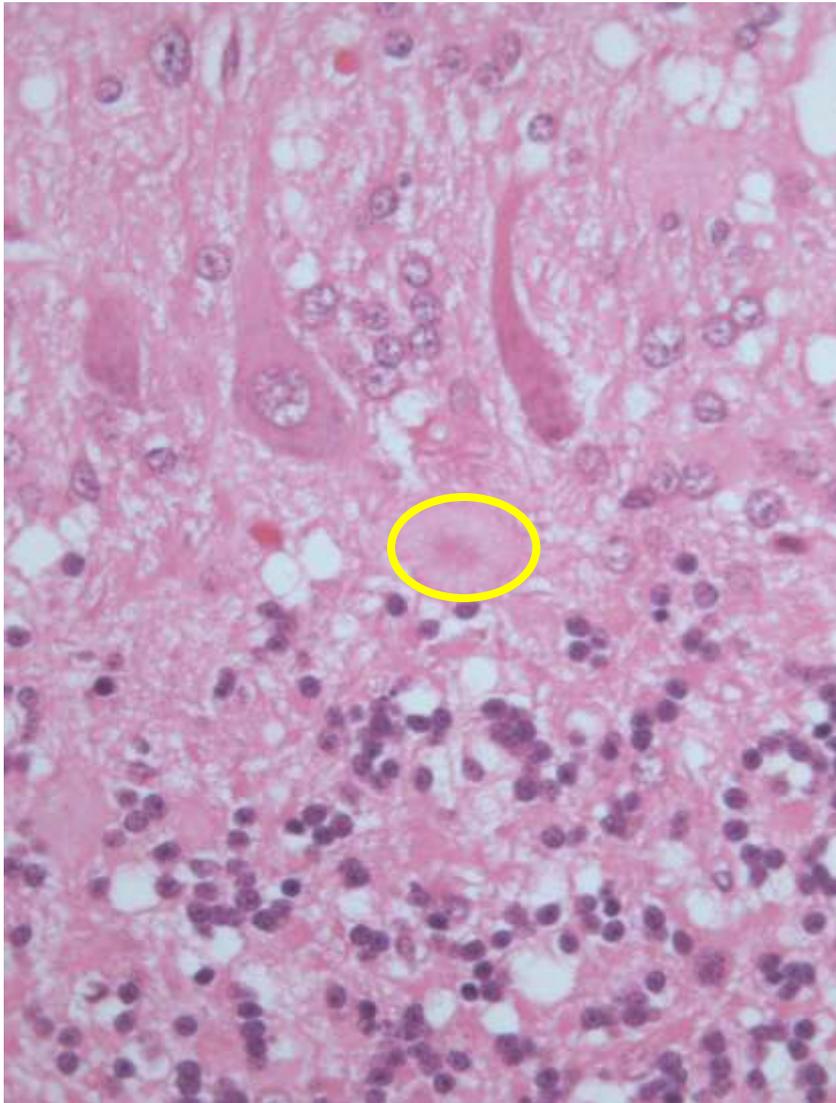
- Ingesta de productos que contienen tejido nervioso de ganado vacuno afectado de EEB:
 - Pasteles de carne, salchichas, hamburguesas de baja calidad
- Polimorfismo 129:
 - Met/Met
 - 1 caso Met/Val
- **Wb:** patrón 2B



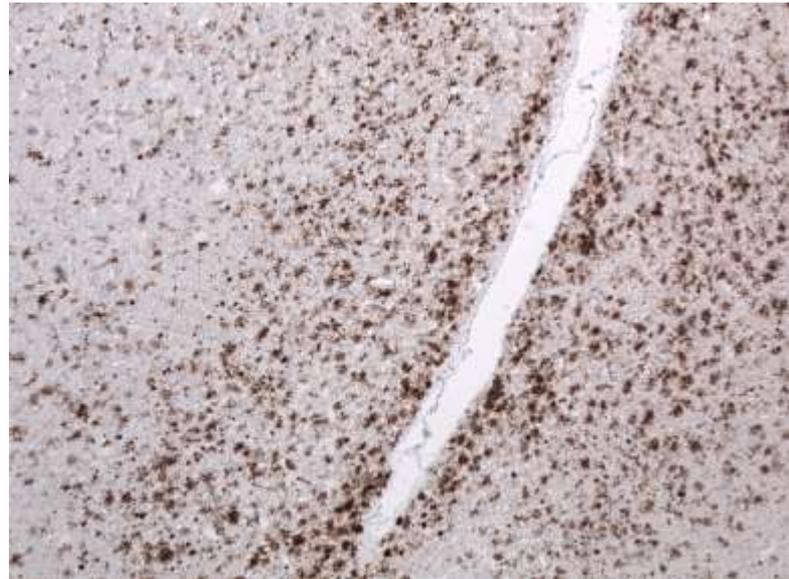
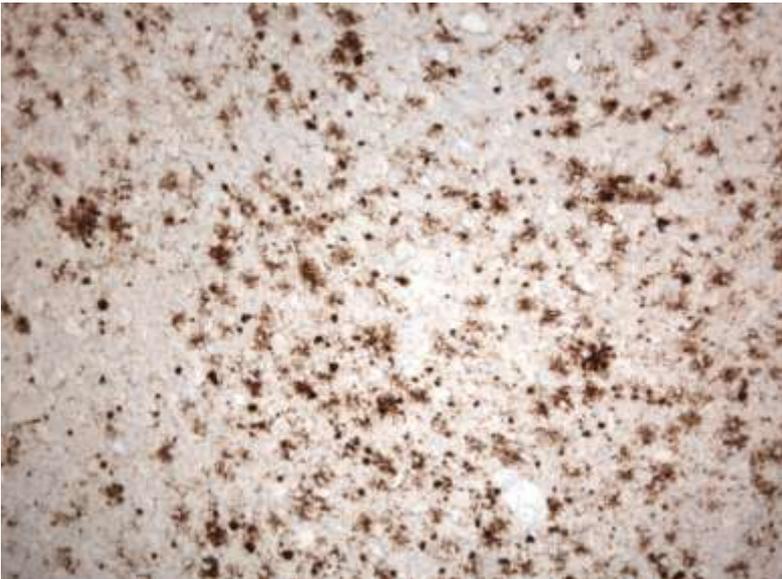
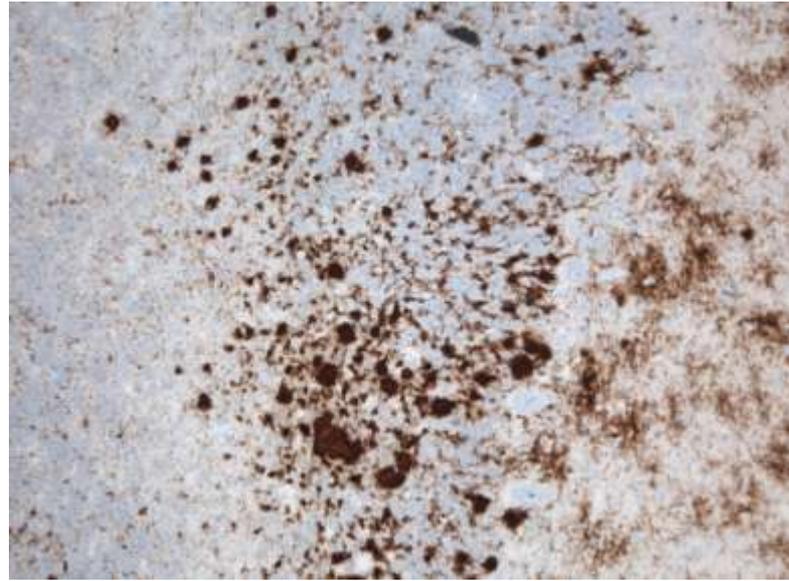
vCJD: Placas “Floridas”



vCJD: Placas tipo "Kuru"

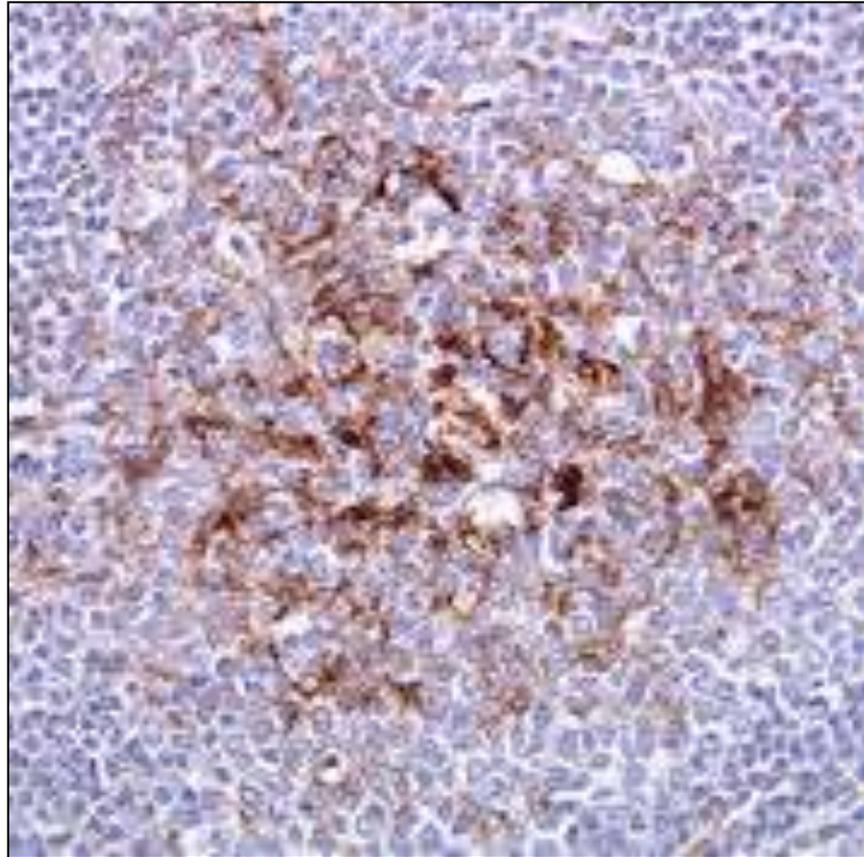


vCJD: PrP



vCJD: Depósito de PrPsc en tejido linfoide.

Biopsia de amígdala palatina. Inmunohistoquímica PrP



Neurociencias



Complexo Hospitalario
Universitario de Vigo



Proyecto Intrasalud
FIS PI10/02628



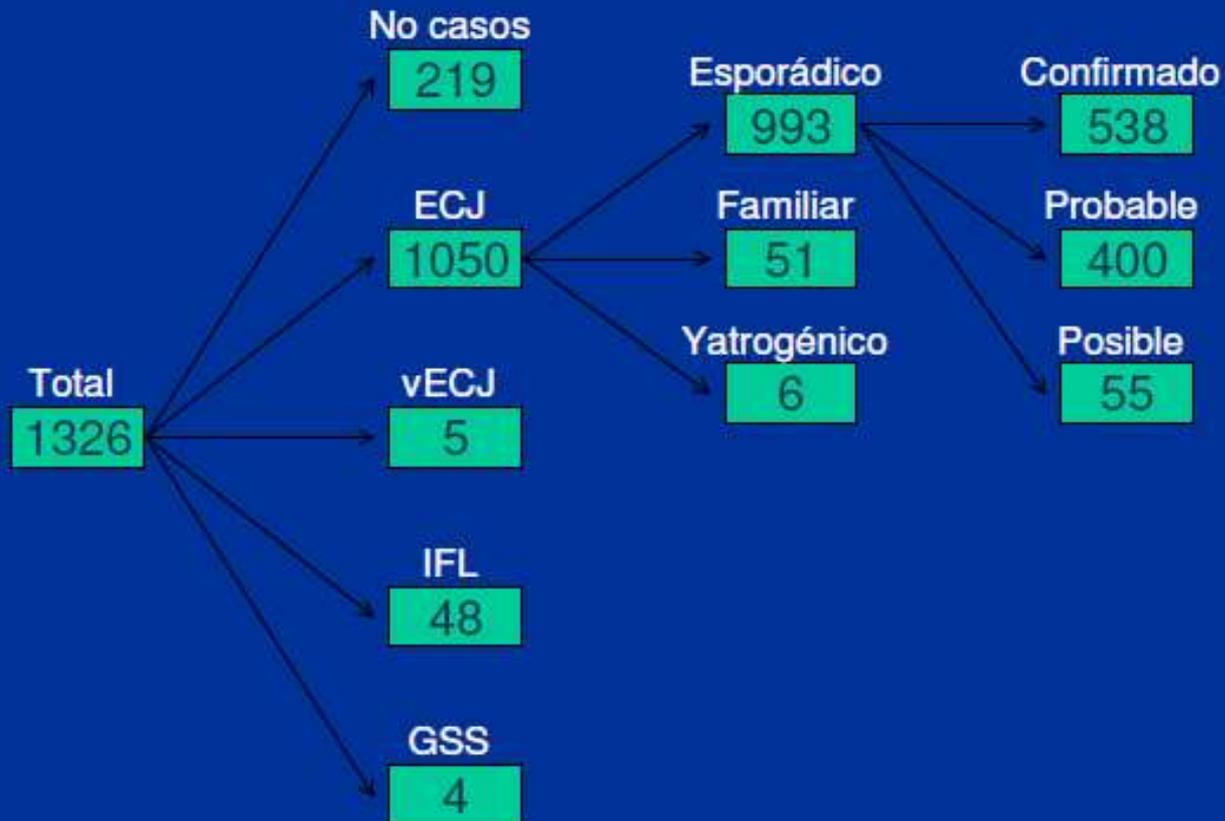
BANCO DE TEJIDOS NEUROLÓGICOS DE VIGO



Biobanco
Complexo Hospitalario
Universitario de Vigo

REGISTRO ESPAÑOL DE EETH

1993-mayo 2011



* Existe 1 caso mas con diagnóstico pendiente de clasificación
y un caso de 1992

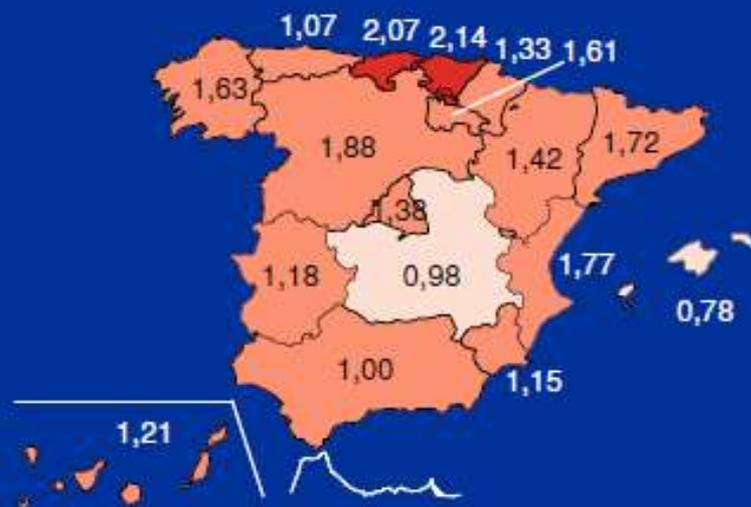
INCIDENCIA DE ECJ ESPORÁDICA CONFIRMADA Y PROBABLE EN 1993-mayo 2011 Y 1998-mayo 2011. Tasas por millón

ECJ 1993-2011

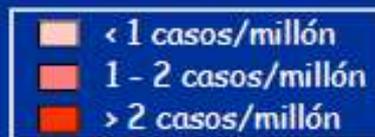


Tasa Total Nacional: 1,25

ECJ 1998-2011



Tasa Total Nacional: 1,44



Número de casos de Insomnio Familiar Letal por CA. 1993-mayo 2011



Criterios diagn3sticos de CJD

CASO POSIBLE

1. Demencia progresiva con al menos 2:
 - Mioclonías
 - Signos de afectaci3n visual o cerebelosa
 - Signos piramidales o extrapiramidales
 - Mutismo acin3tico
 2. Duraci3n de la enfermedad < 2 a1os
 3. Las investigaciones de rutina no sugieren otro diagn3stico
- No aparecen complejos peri3dicos en EEG o no se realiz3
 - No se detect3 prote3na 14.3.3 en LCR o no se realiz3

Criterios diagnósticos de CJD

CASO PROBABLE

1. Demencia progresiva Y al menos 2:
 - Mioclonías
 - Signos de afectación visual o cerebelosa
 - Signos piramidales o extrapiramidales
 - Mutismo acinético
2. + Complejos periódicos en EEG
3. +/ó Proteína 14.3.3 en LCR y duración <2 años
4. Las investigaciones de rutina no sugieren otro diagnóstico

Criterios diagn3sticos de CJD

CASO CONFIRMADO

1. Diagn3stico neuropatol3gico
2. Detecci3n de PrPcs mediante Inmunohistoqu3mica o Western blot
3. Presencia de fibrillas tipo scrapie en ME

*PROTEÍNA 14-3-3

- 30 KDa
- Las isoformas β y γ son SNC-específicas
- Inhibidor de la proteína C kinasa
- Interviene en la biosíntesis de la catecolamina y serotonina

- No detecta la enfermedad
- Es un marcador precoz
- La positividad de la proteína 14-3-3 convierte un caso de CJD posible en probable

- Detectable en:
 - Daño celular, Hemorragia intracraneal, Listeriosis, Glioblastoma, Daño cerebral hipóxico, Encefalitis por herpes simplex, Encefalitis viral, Tuberculosis

- No detectable en:
 - Alzheimer (?), Parkinson, Vasculitis, ALS