



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/10<sup>6</sup> habitantes/ año*
- *Periodos de Incubación largos*
- *Pueden ser esporádicas, hereditarias o adquiridas*
- *Neuropatología: espongiosis, gliosis, pérdida neuronal, depósito de PrP<sup>sc</sup>*
- *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.

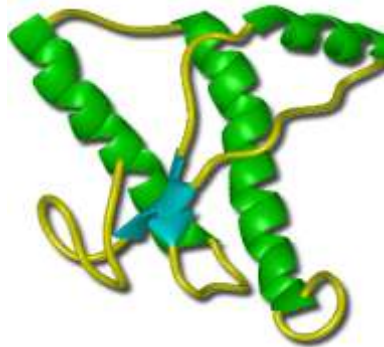
- Proteína priónica normal: **PrPc** o **PrPs** (celular o sensible)
- Proteína priónica patogénica: **PrPsc** o **PrPcjd** o **PrPr** (resistente)
- Gen que codifica la PrPc en humanos: **PRNP** (Cr. 20)
- Gen que codifica la PrPc en animales: **PRNP** (Cr. 2)



Stanley Prusiner, Prix Nobel 1997

# Proteína priónica normal y patológica

*PrP<sup>C</sup>*



(Normal)

**Predominio Hélices- $\alpha$**

- Non-infectious
- Detergent soluble
- Protease-sensitive

*PrP<sup>Sc</sup>*

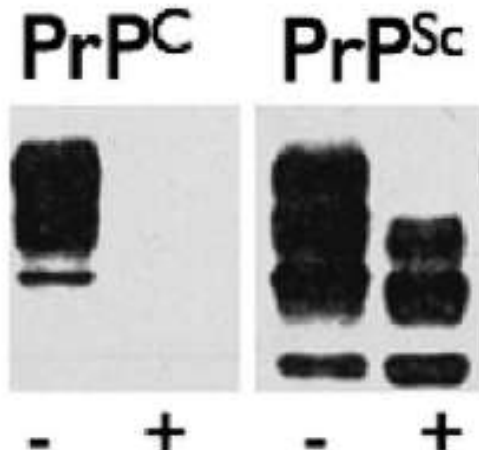


(Patológica)

**Predominio Láminas- $\beta$**

- Infectious
- Insoluble
- Protease-resistant

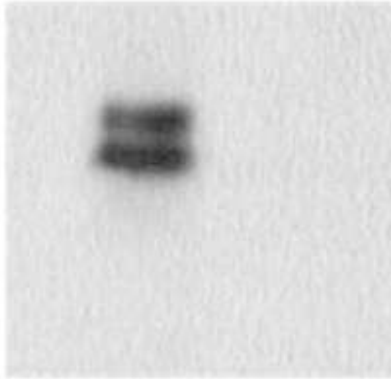
Proteinase K



PK resistant  
core

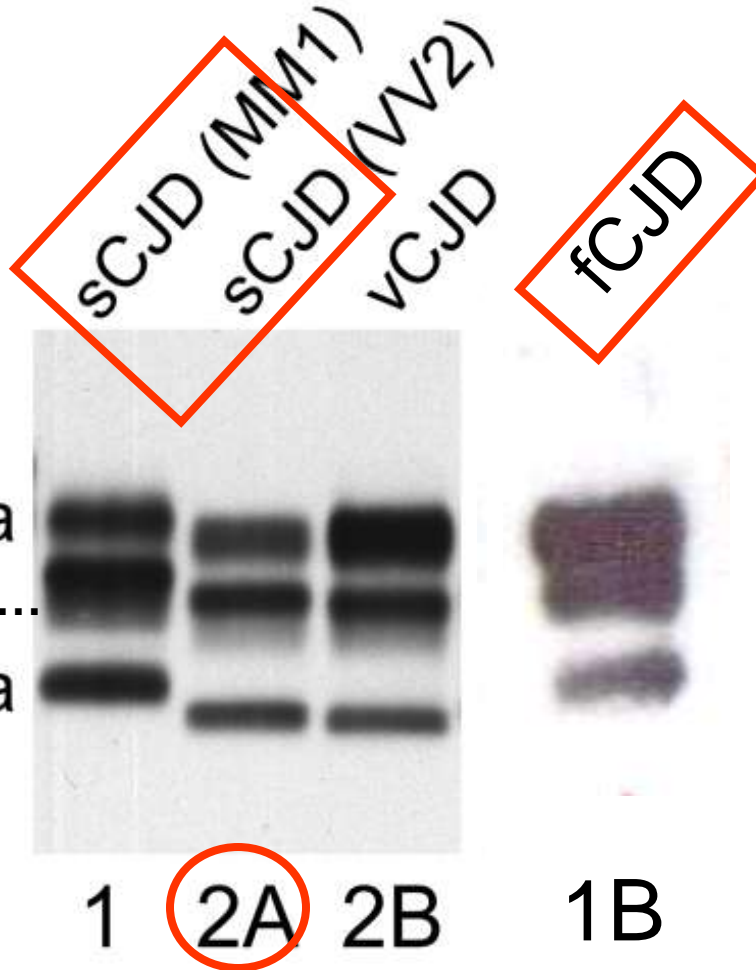
# Western blot PrP

Control negativo

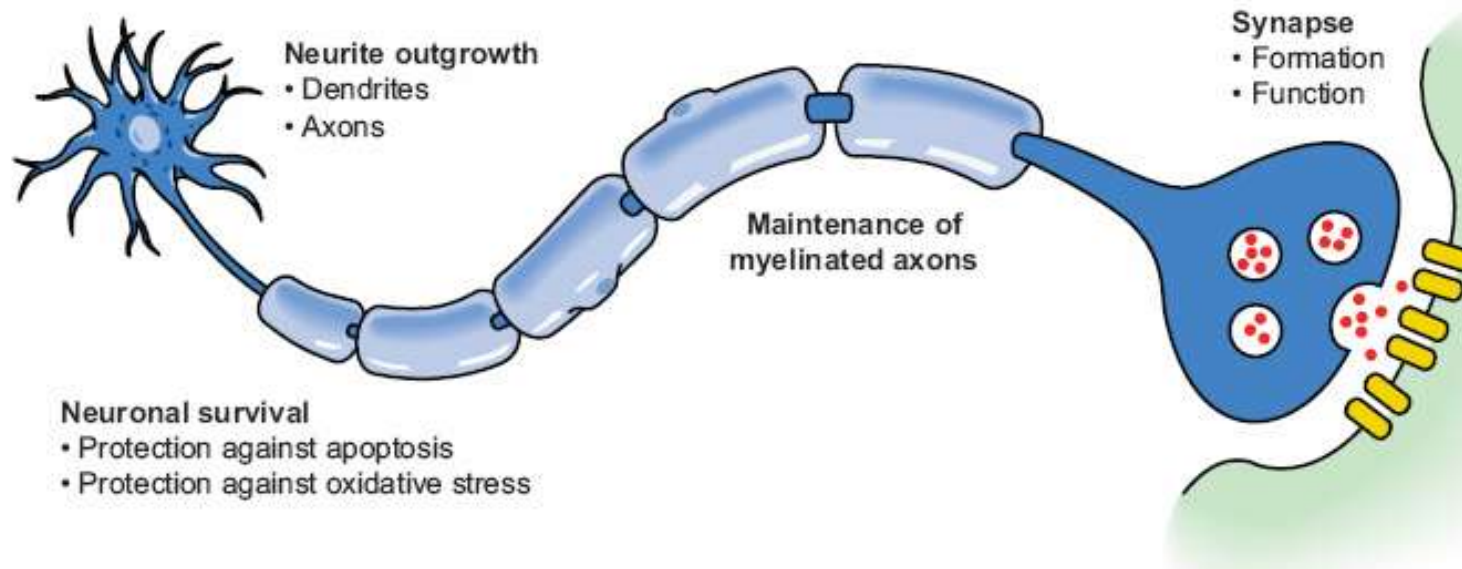


Proteínasa K - +

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



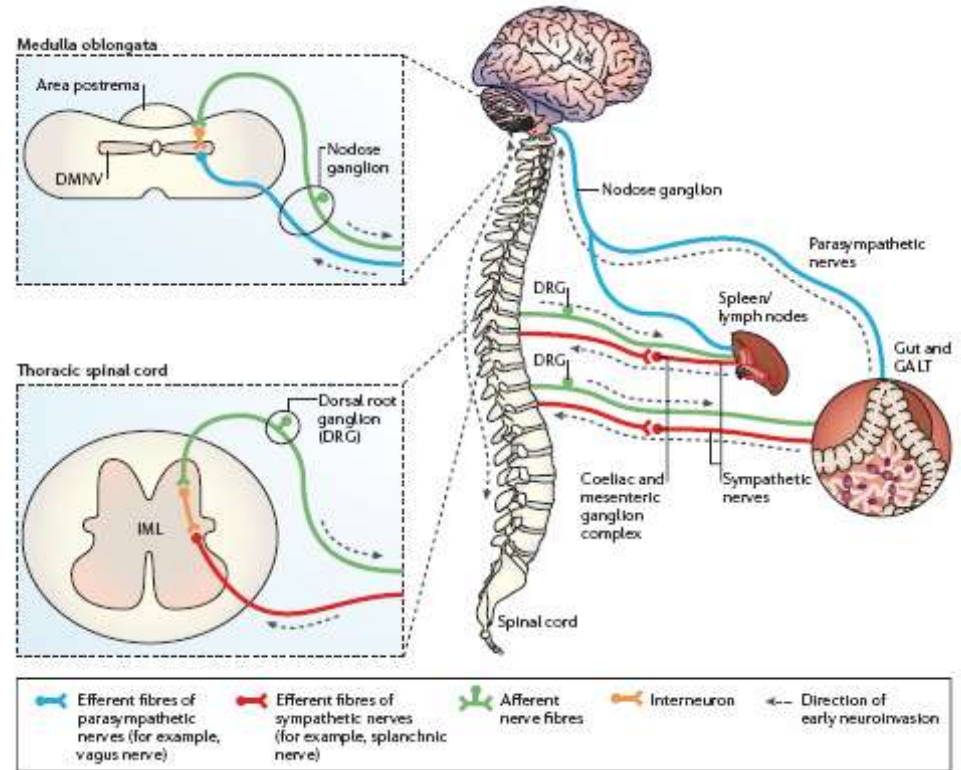
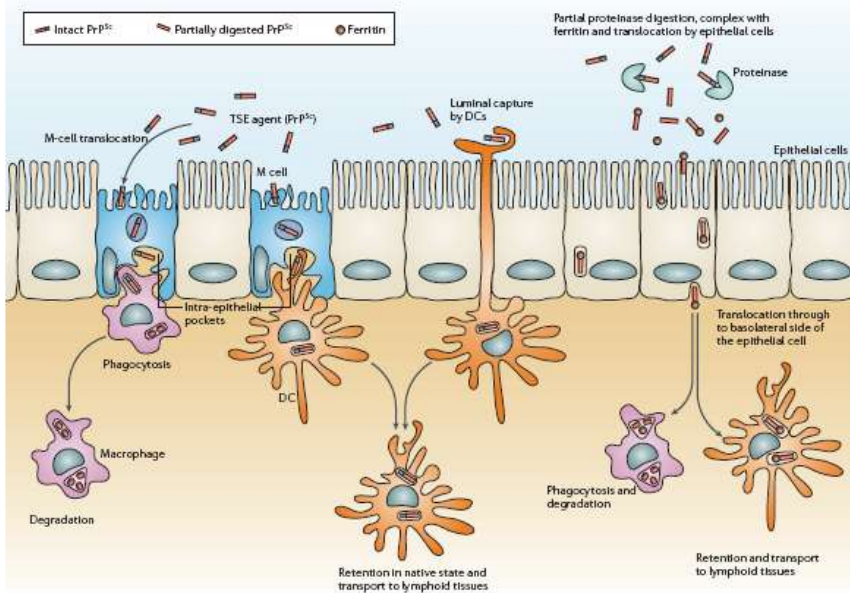
**PRNP 0/0: ~~(PrPc)~~**

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:

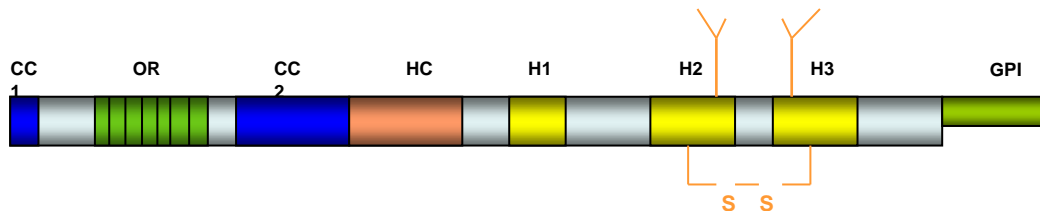
- Edad media: 60a
- Fatiga, alteraciones del sueño, pérdida de apetito
- Alteraciones cognitivas o del comportamiento
- Signos focales: pérdida de visión, ataxia, afasia, déficits motores

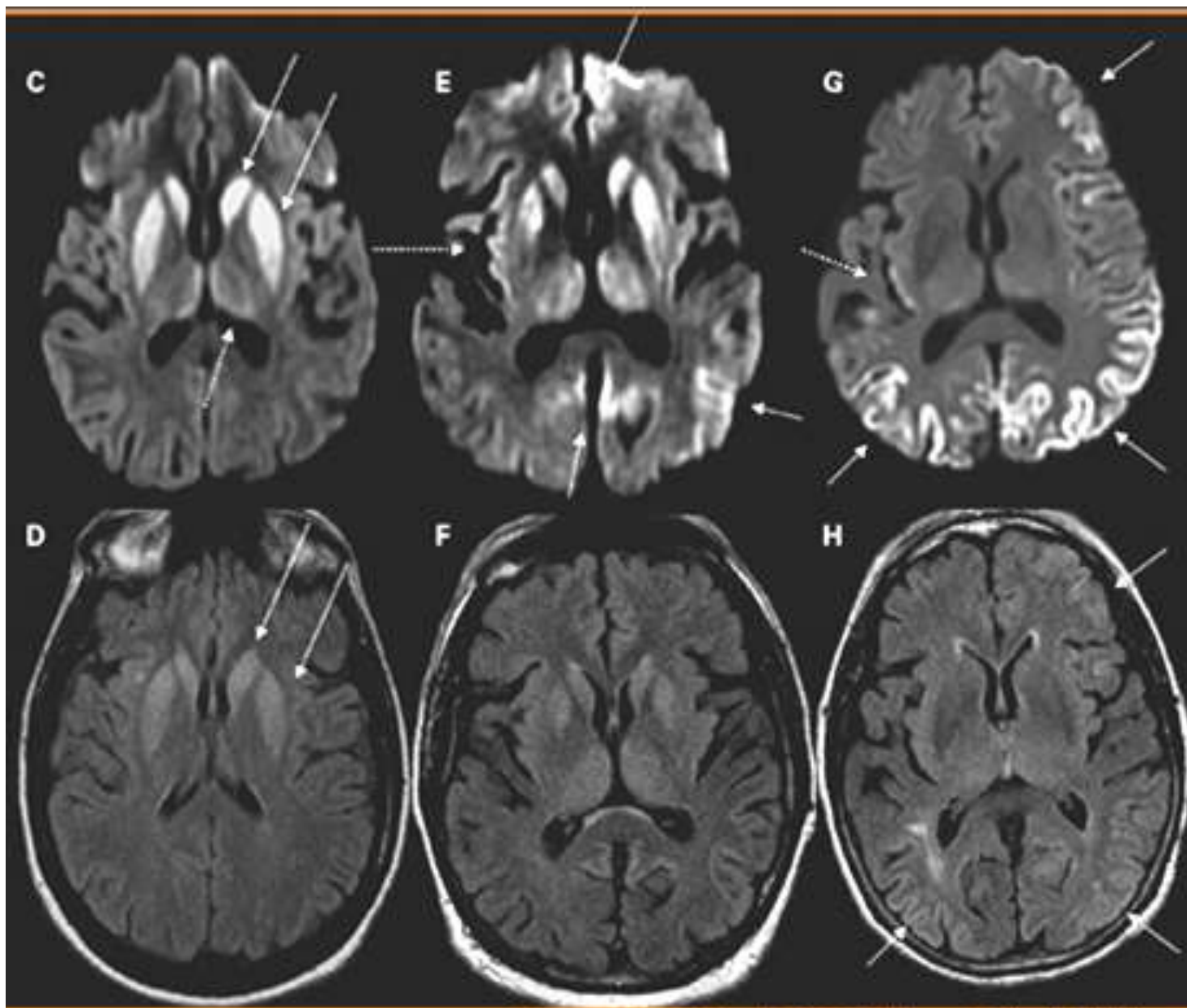
## Progresión:

- **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:

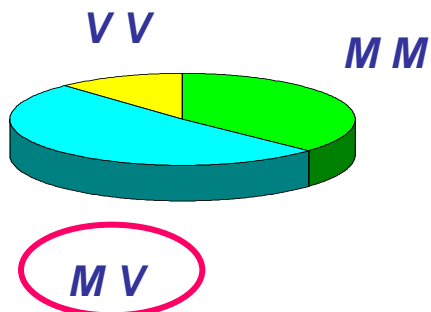
- Susceptibilidad de padecer ECJ esporádica
- Expresión fenotípica de la enfermedad y curso clínico

### POBLACIÓN GENERAL:

- MV 51%

- MM 37%

- VV 12%

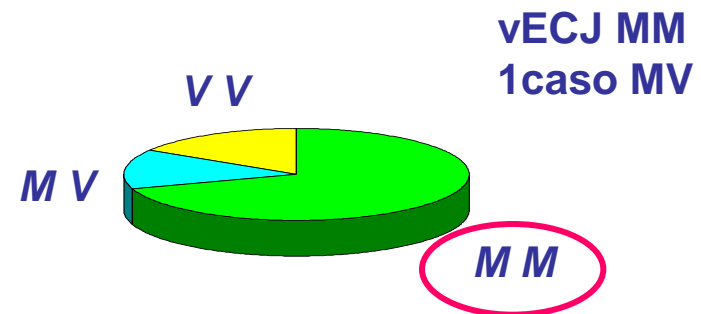


### ECJ ESPORÁDICA:

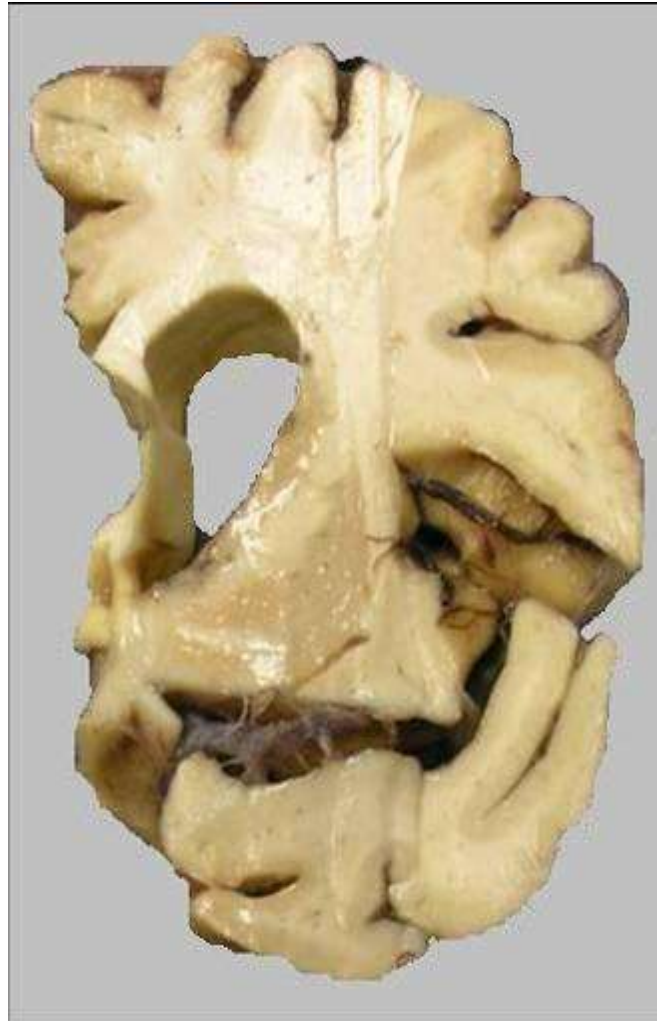
- MV 14%

- MM 70%

- VV 16%

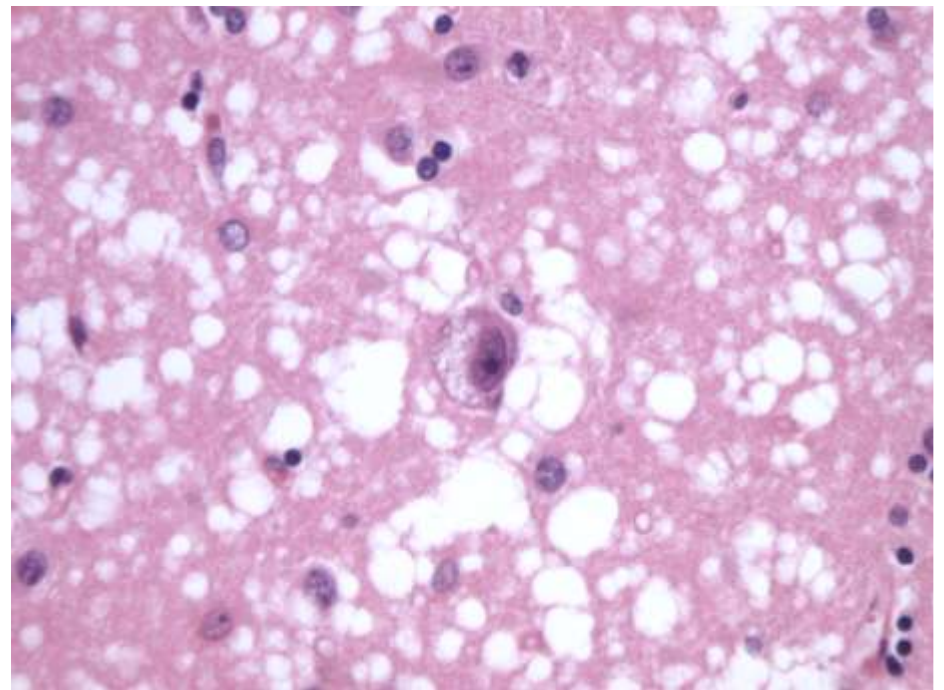


# ECJ Esporádico (sCJD)

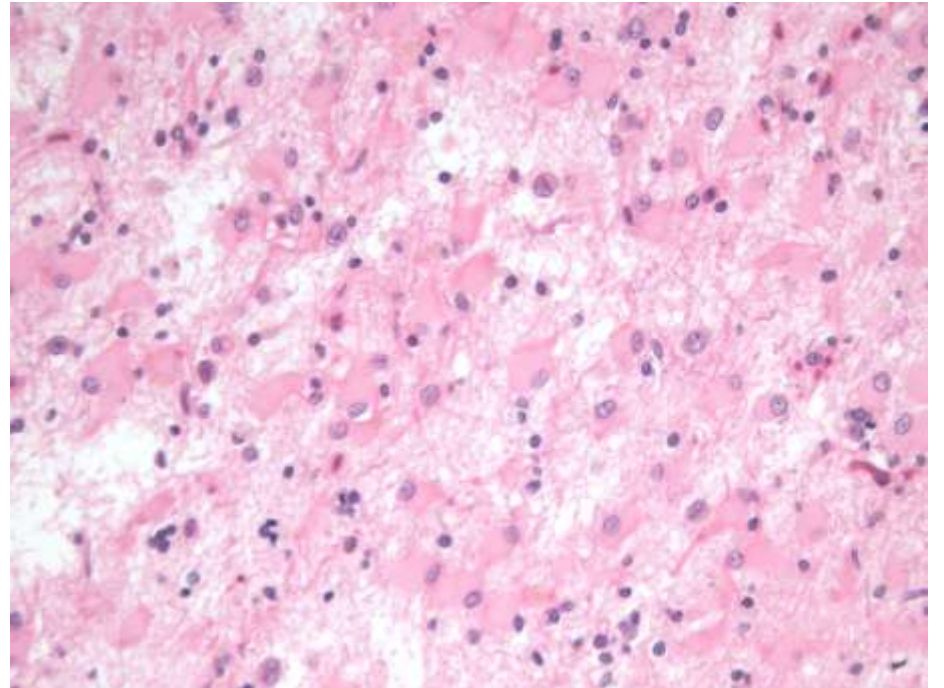




■ Espongiosis

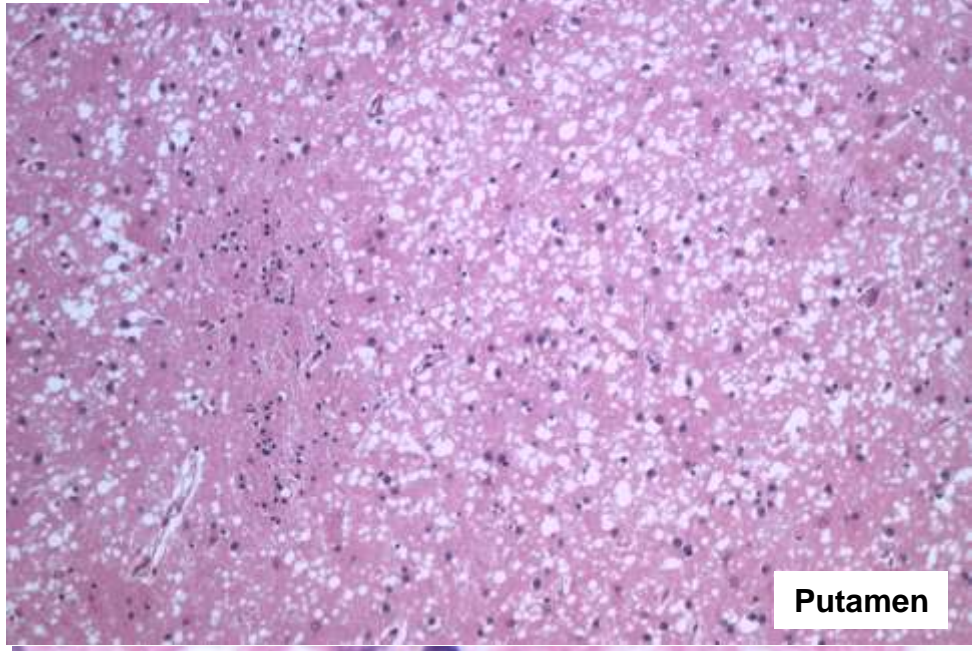
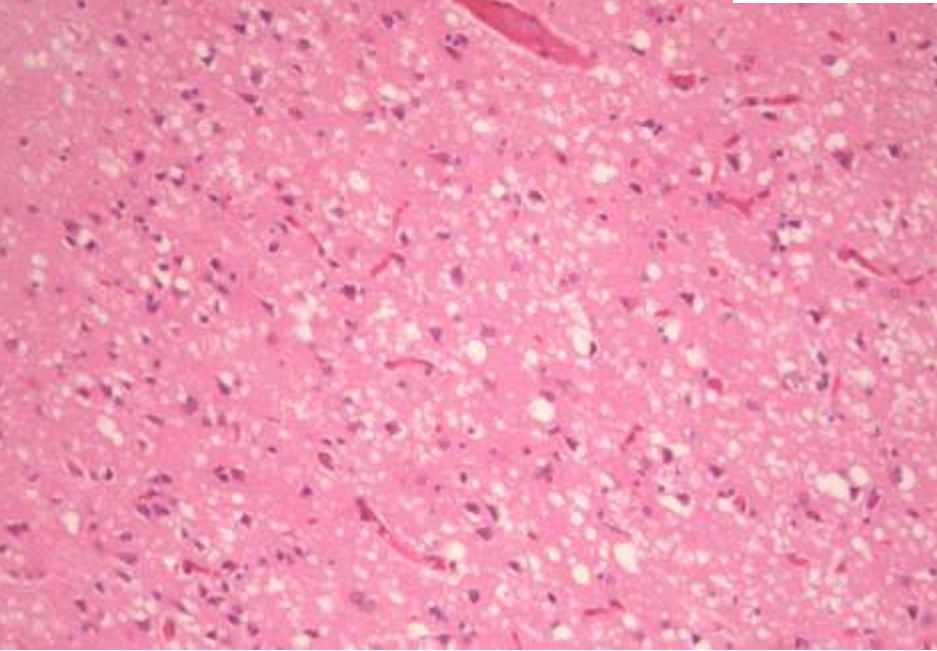


■ Gliosis

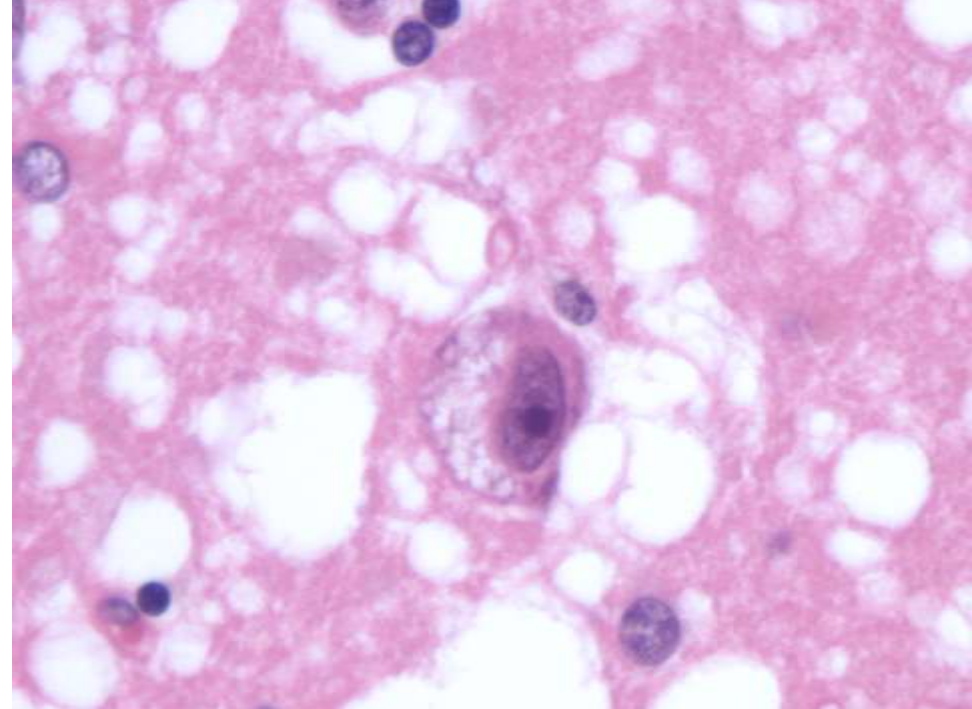
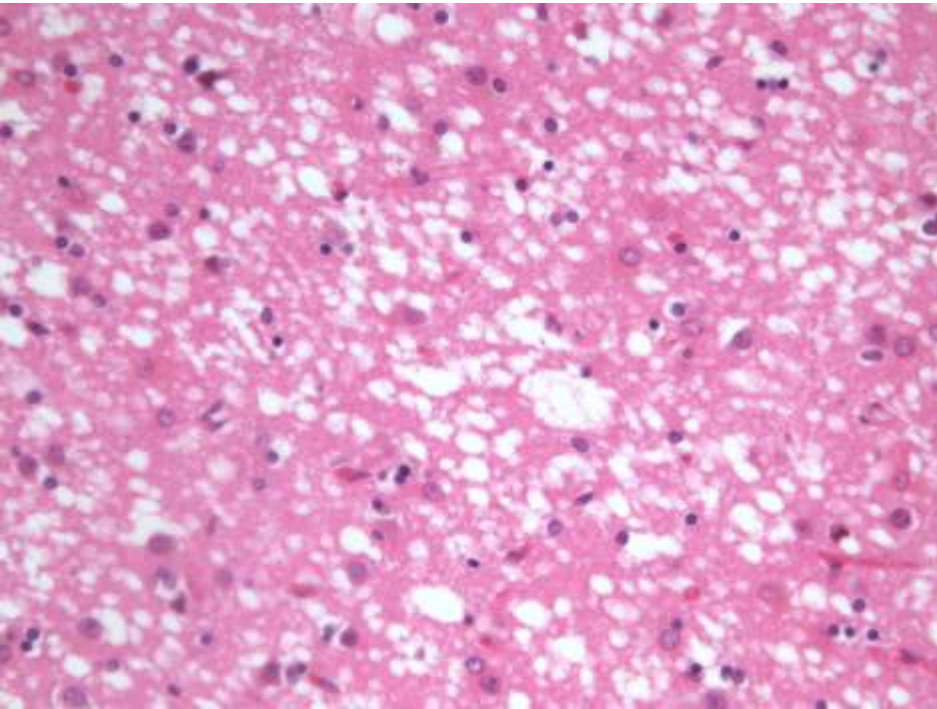


■ Pérdida neuronal

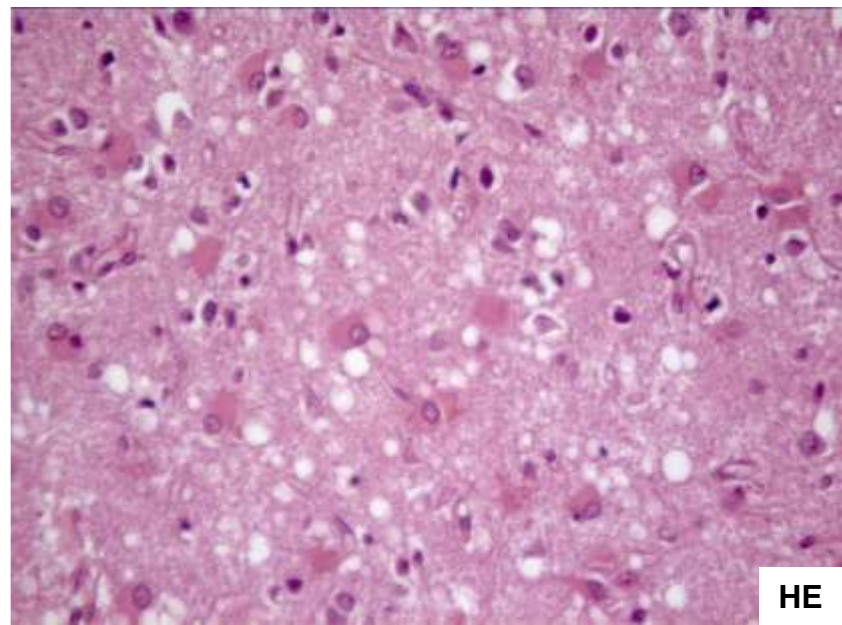
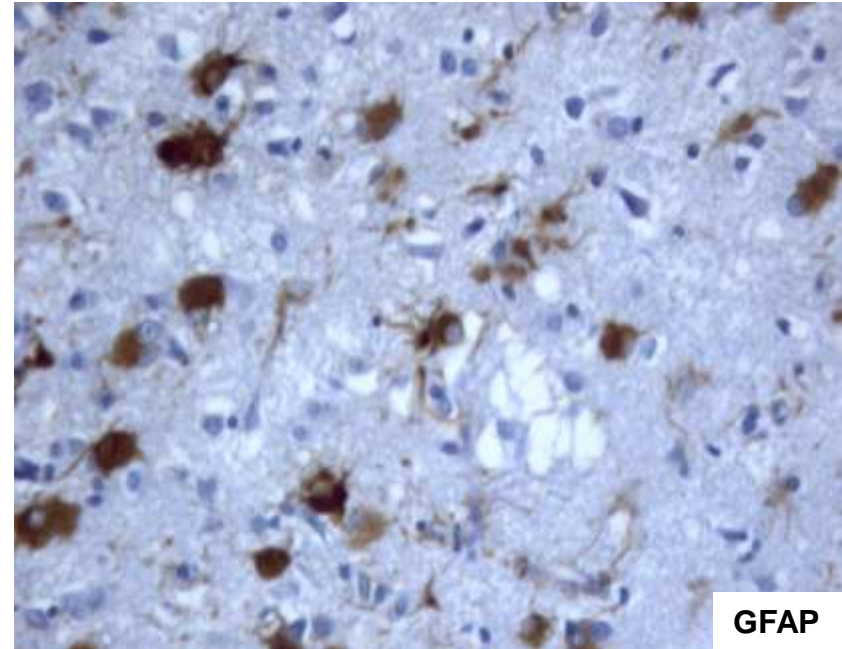
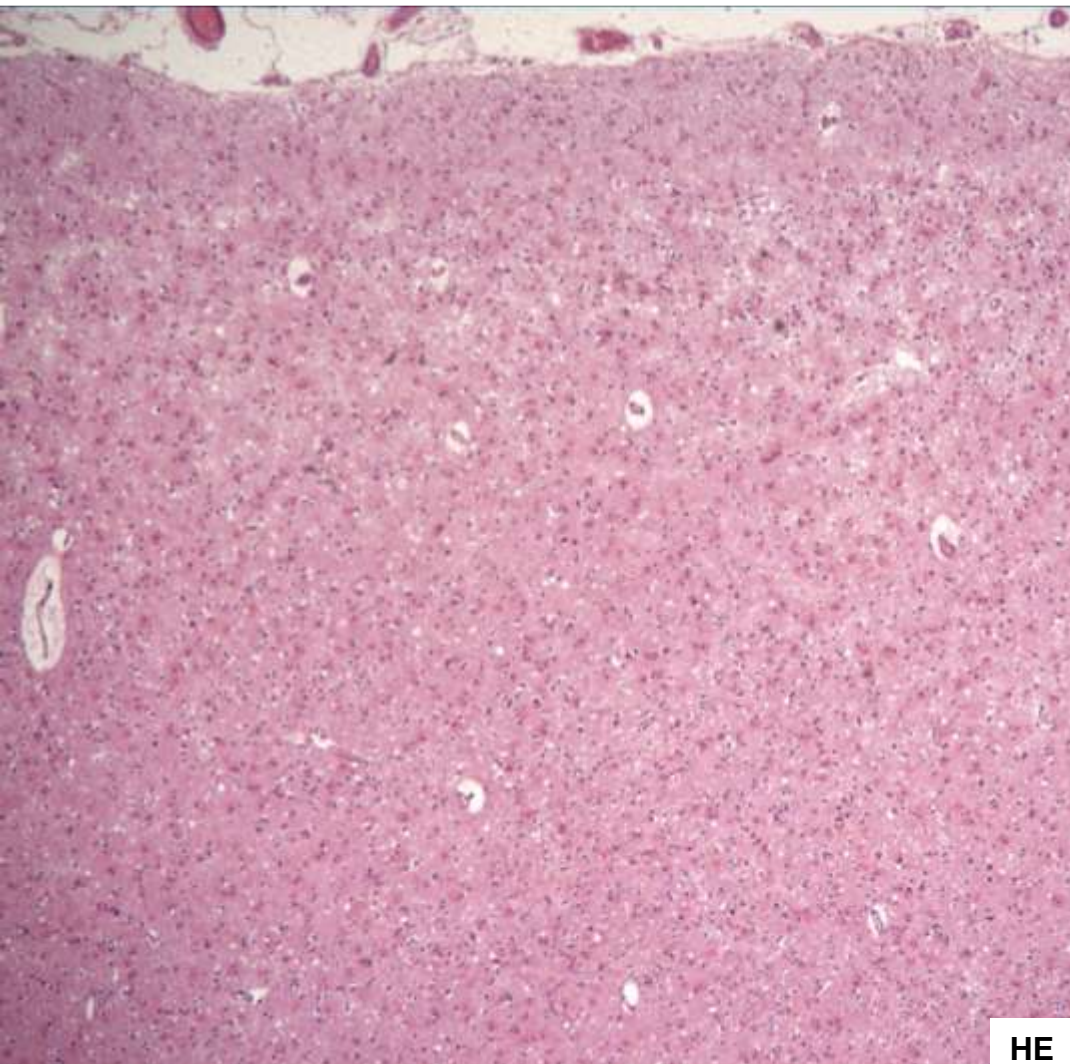
# ESPONGIOSIS



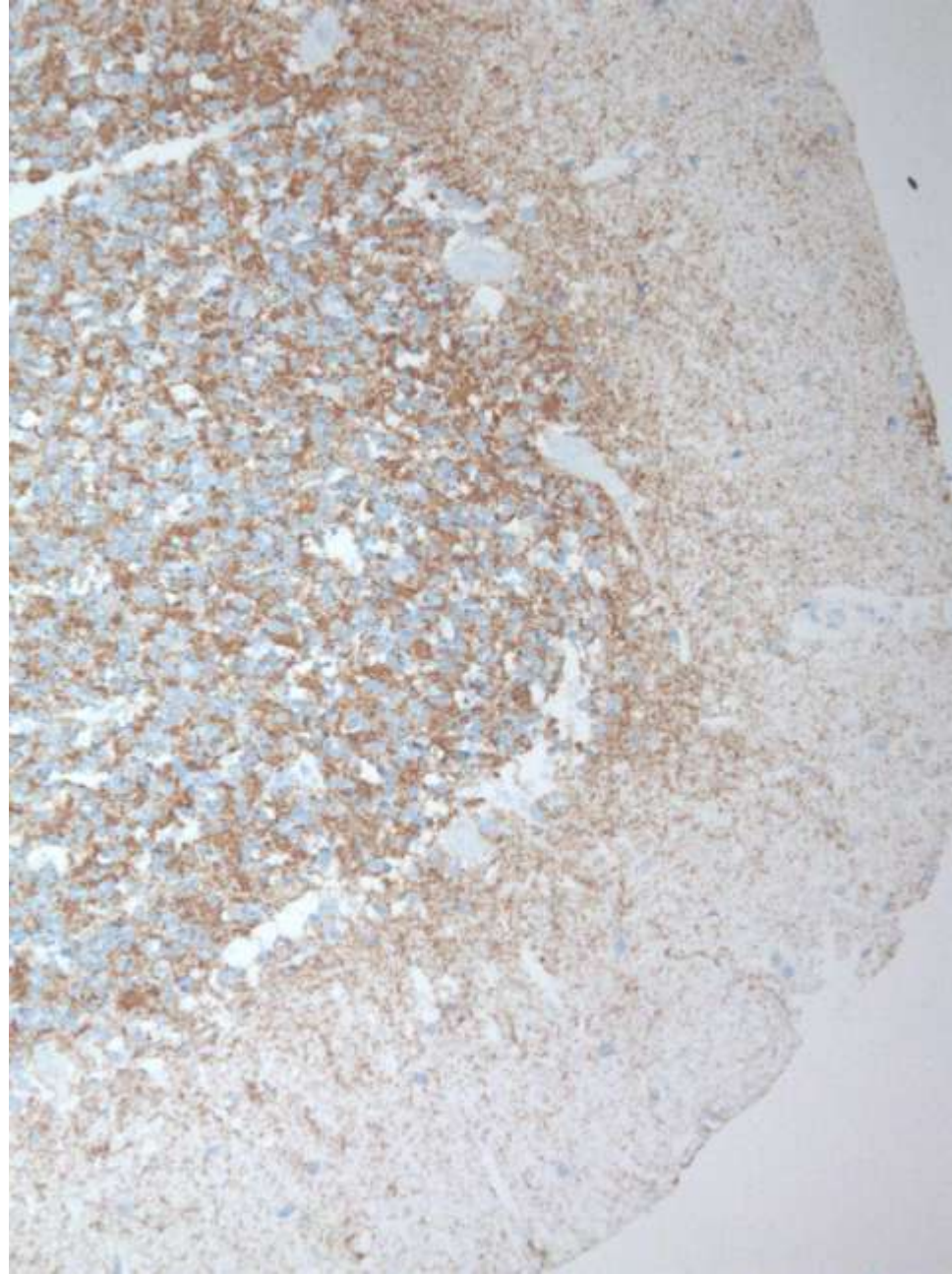
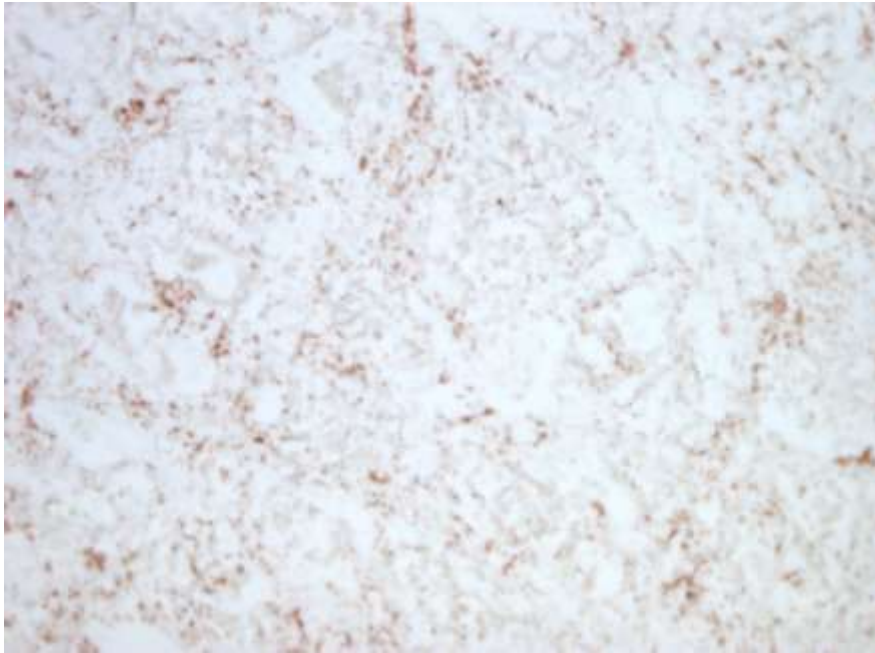
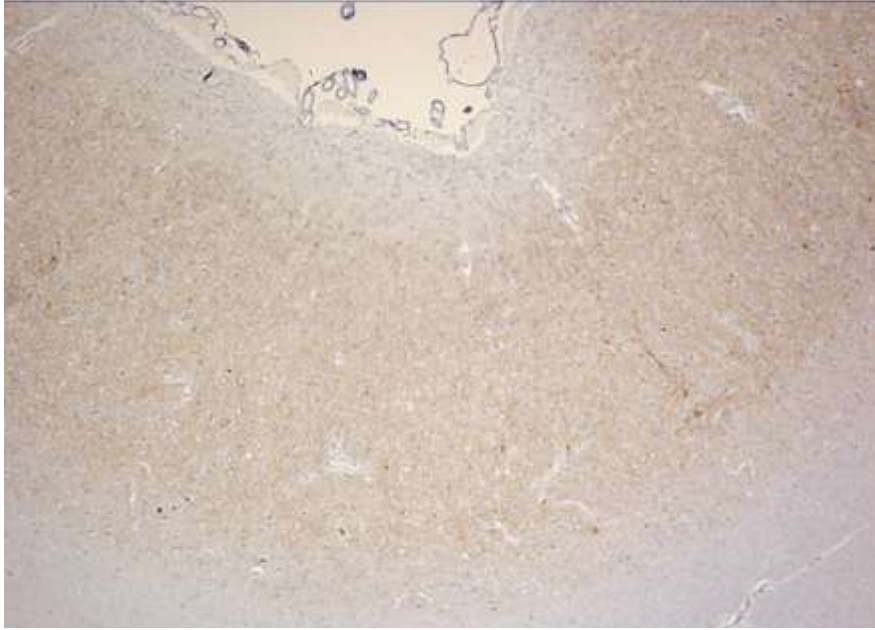
Putamen



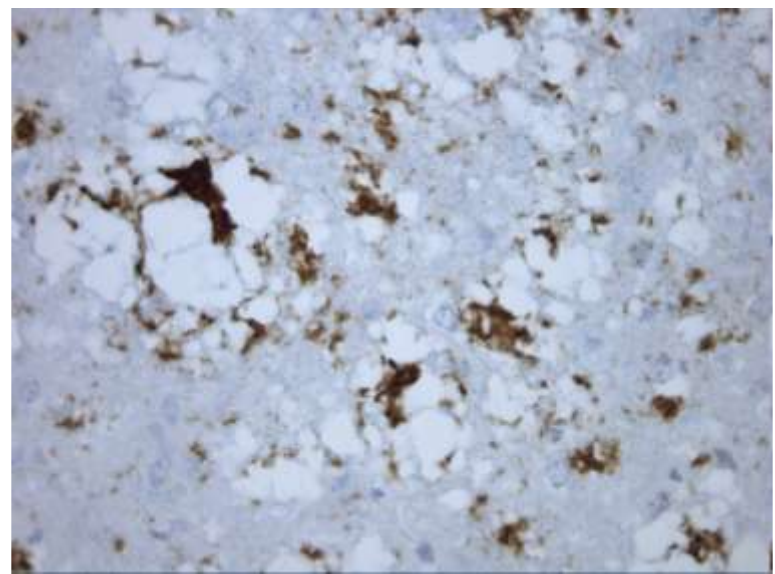
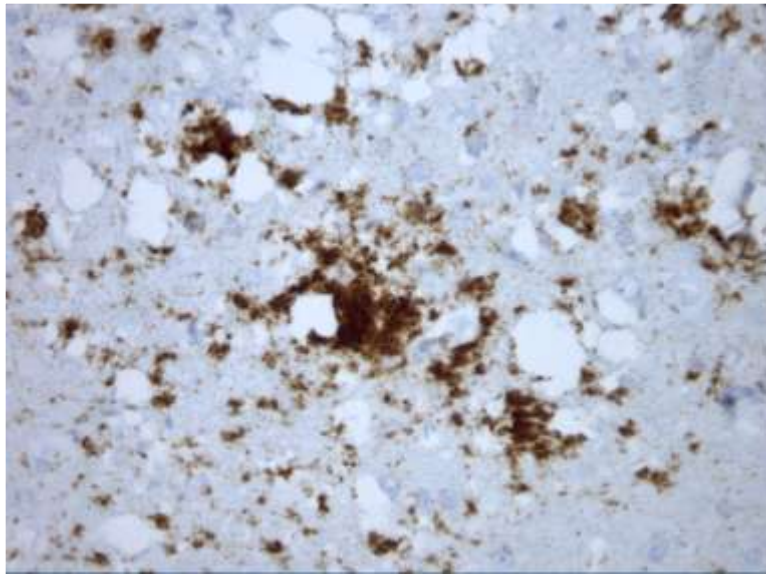
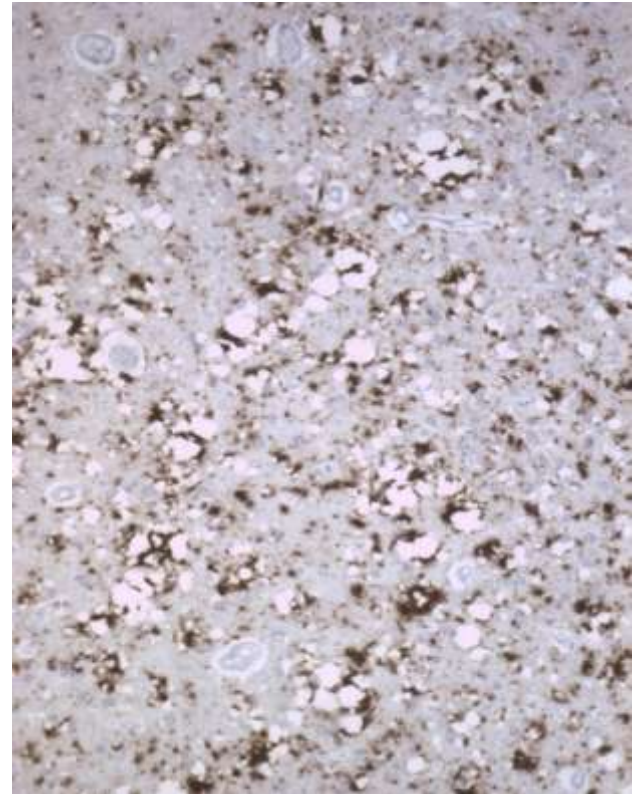
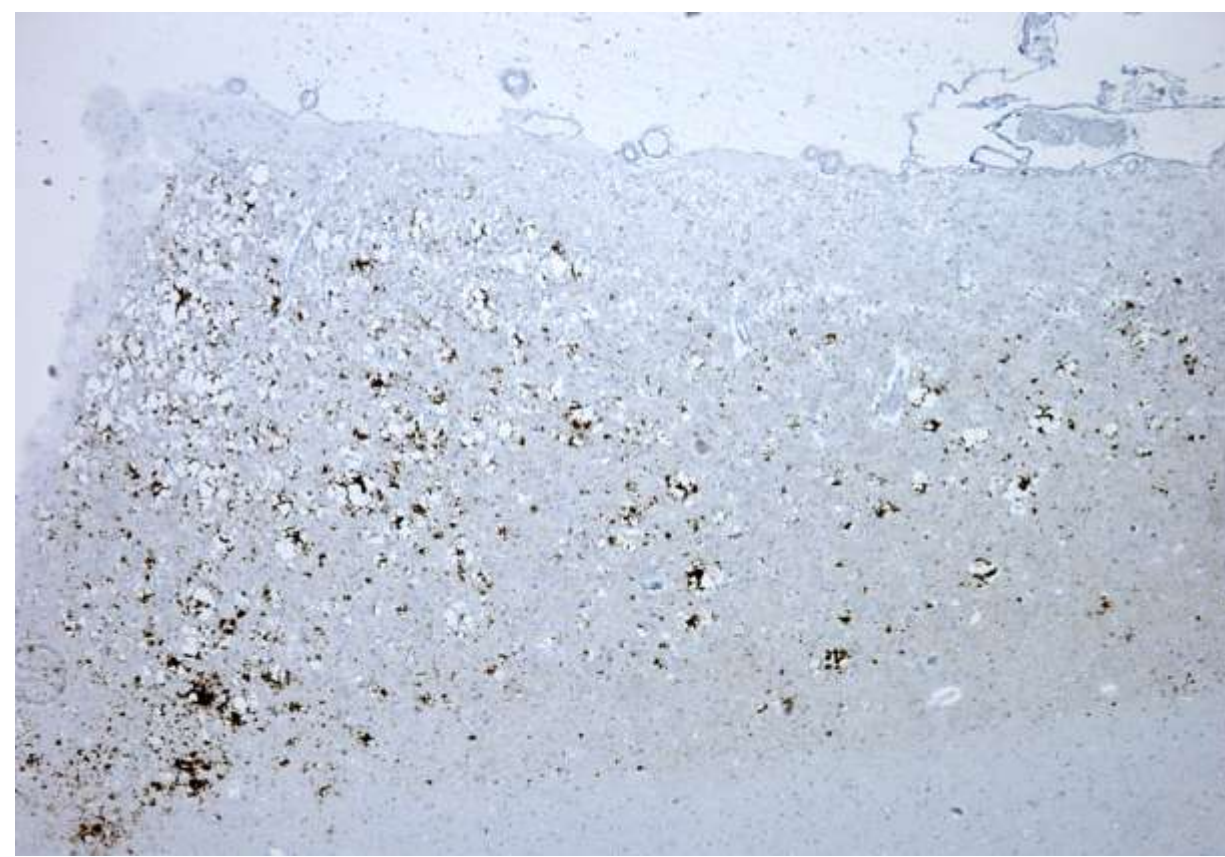
# GLIOSIS



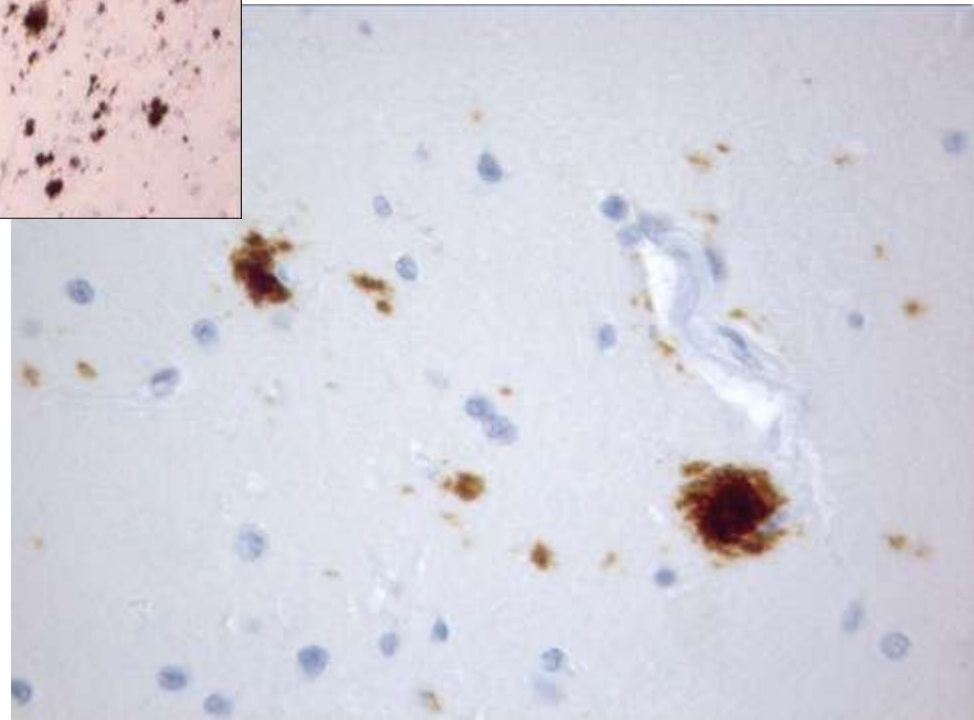
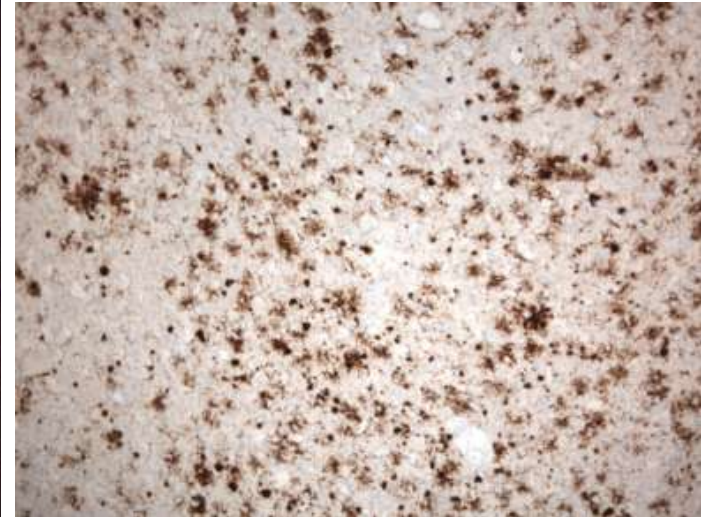
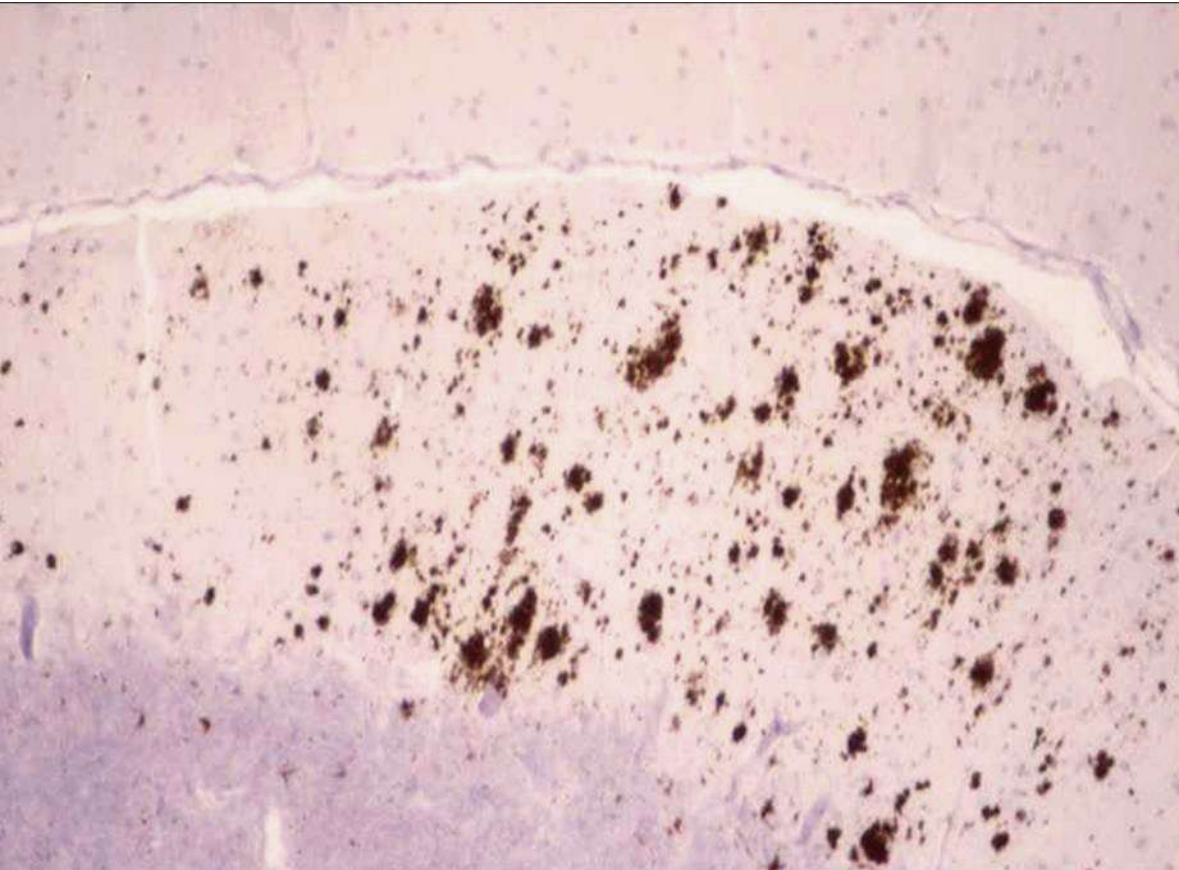
# Inmunohistoquímica PrP: **PATRÓN SINÁPTICO**



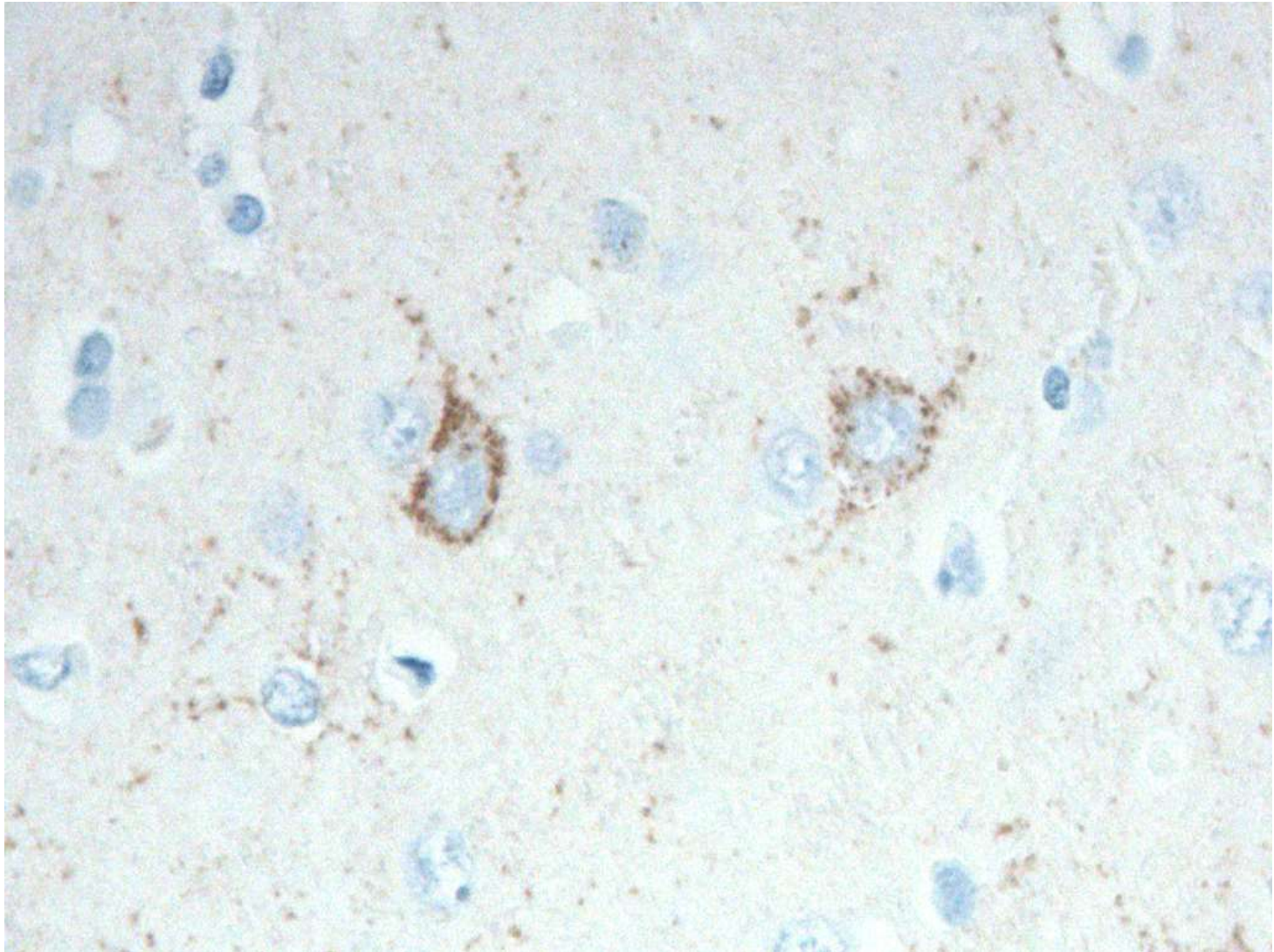
# PrP PATRÓN PERIVACUOLAR



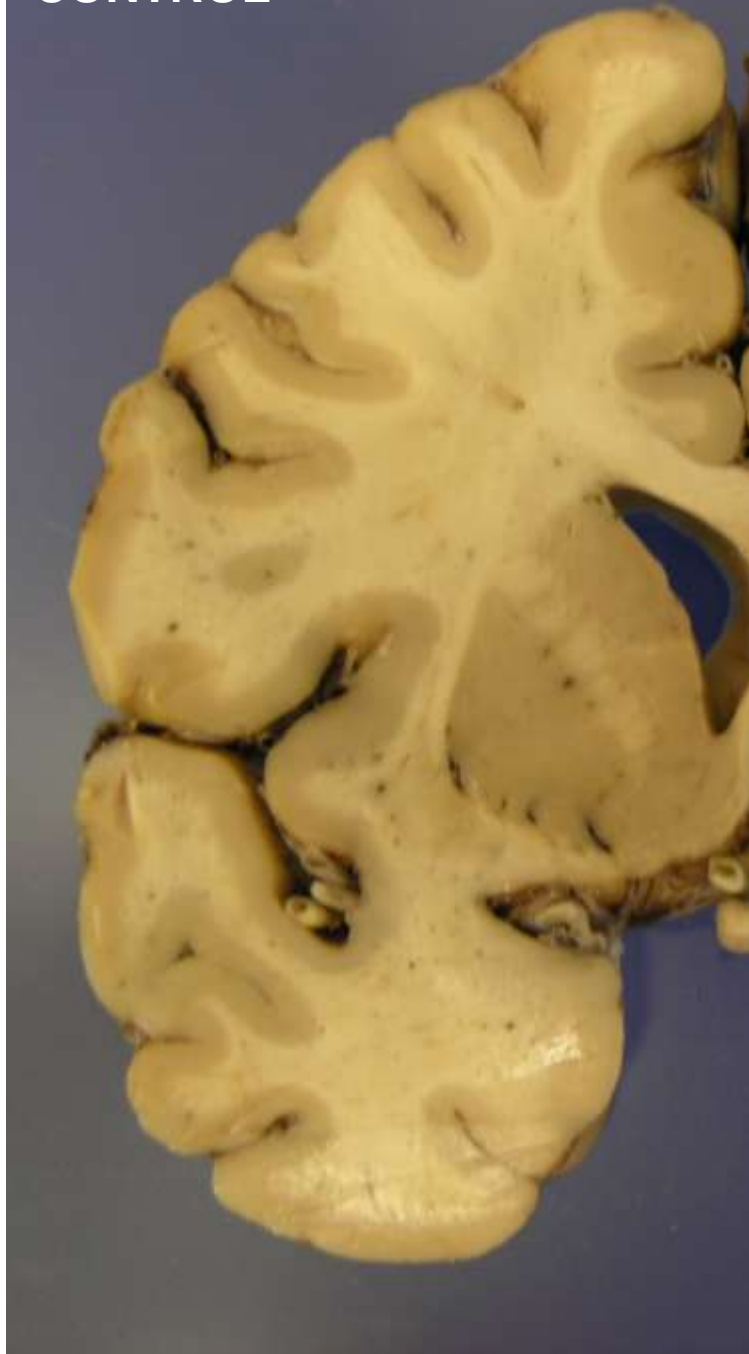
Inmunohistoquímica PrP: **PLACAS**



## PrP: Patrón perineuronal



**CONTROL**



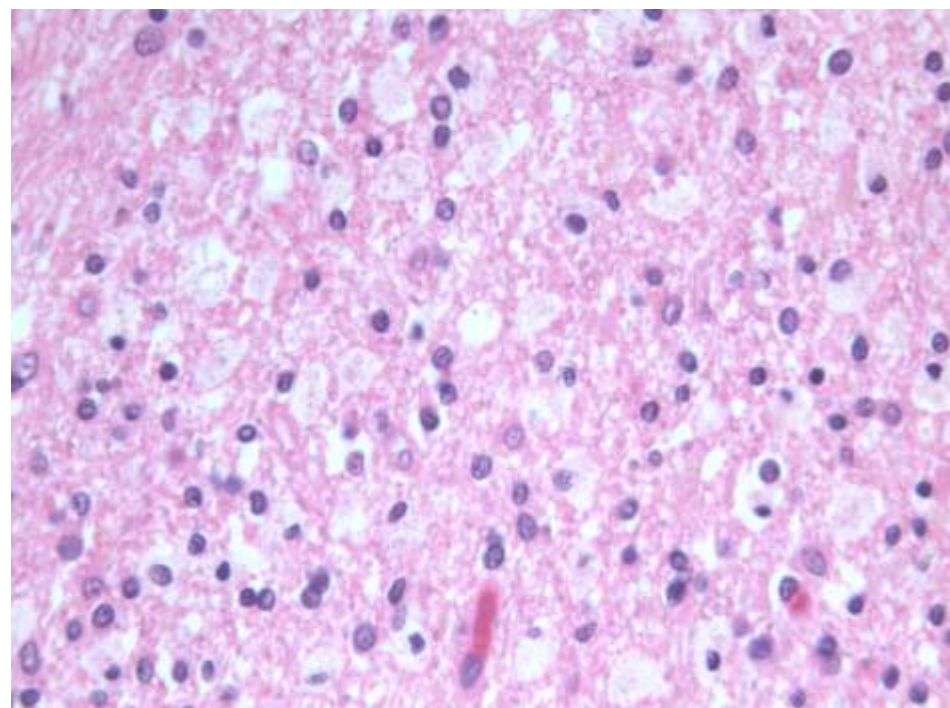
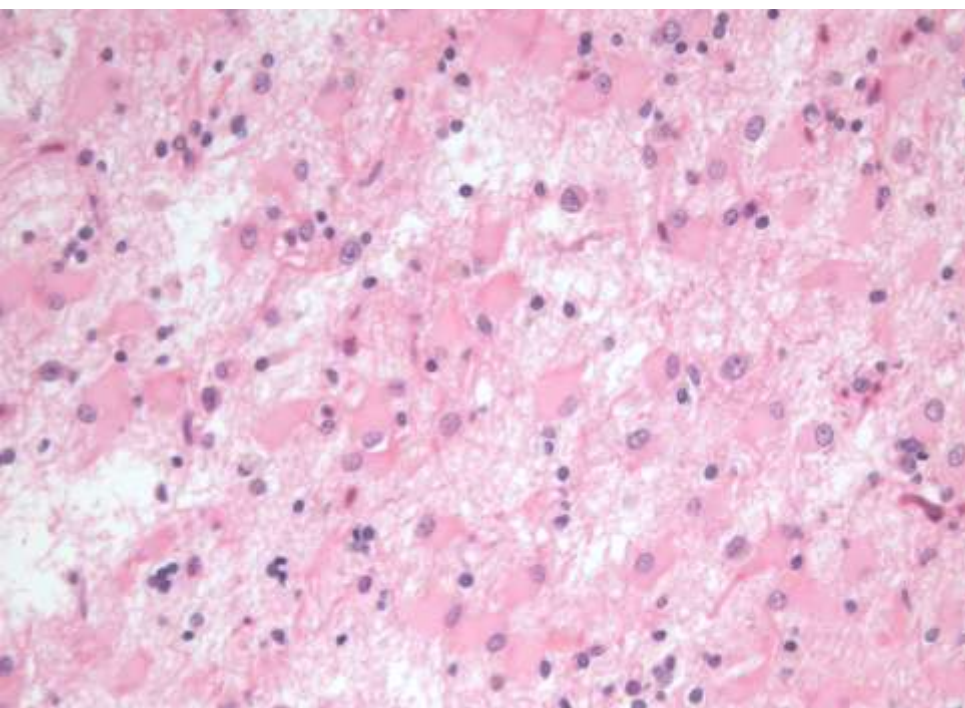
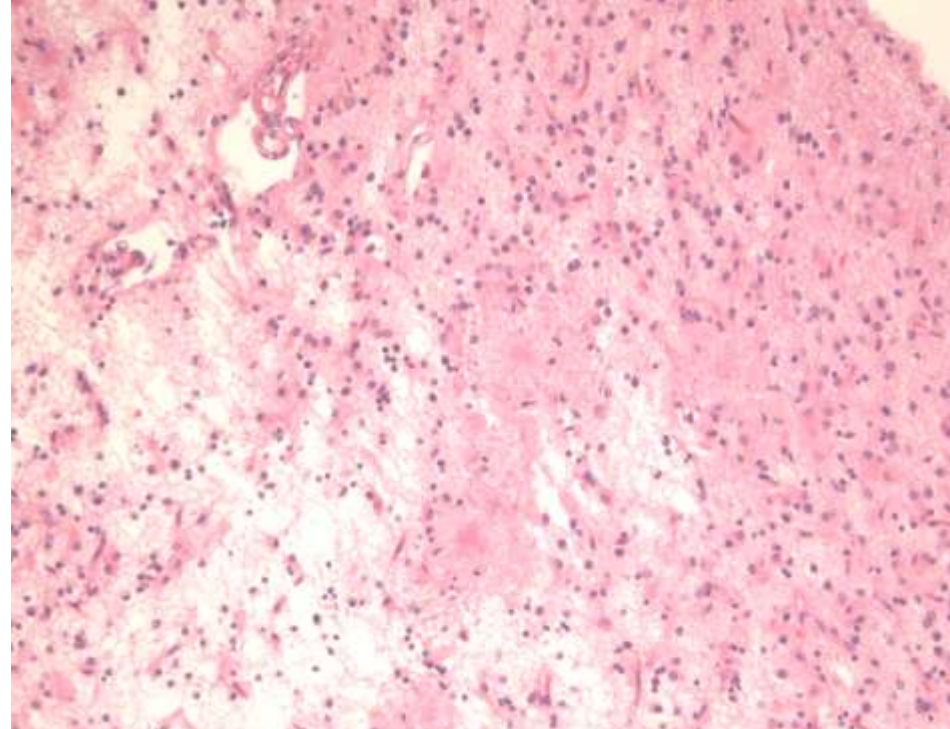
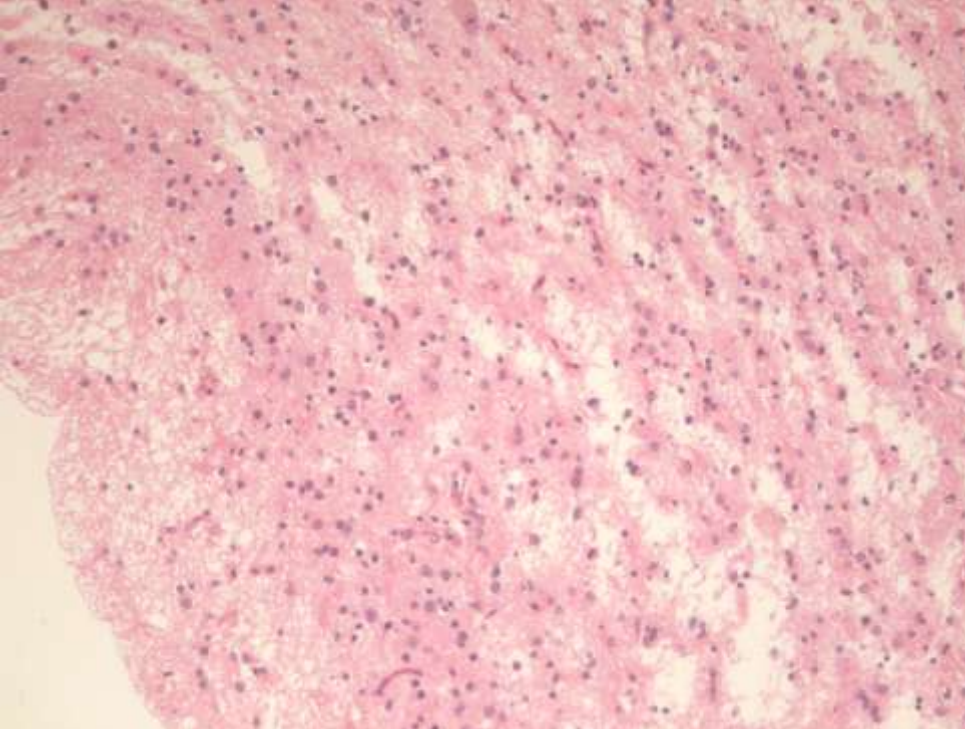
**CJD PANENCEFALÍTICO**





# CJD PANENCEFALÍTICO





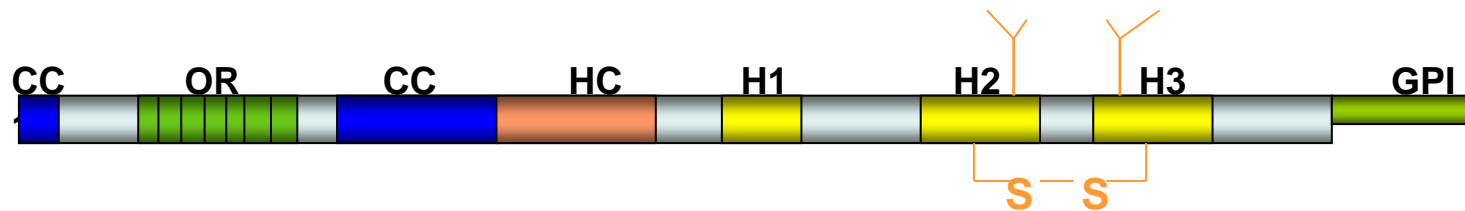
# Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob Familiar (fCJD)

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

fCJD



1B



**fCJD:** OCTAREPEAT INSERTION

D178N-129V E208H

V180L **E200K**

T188K V210I

T188R-129V

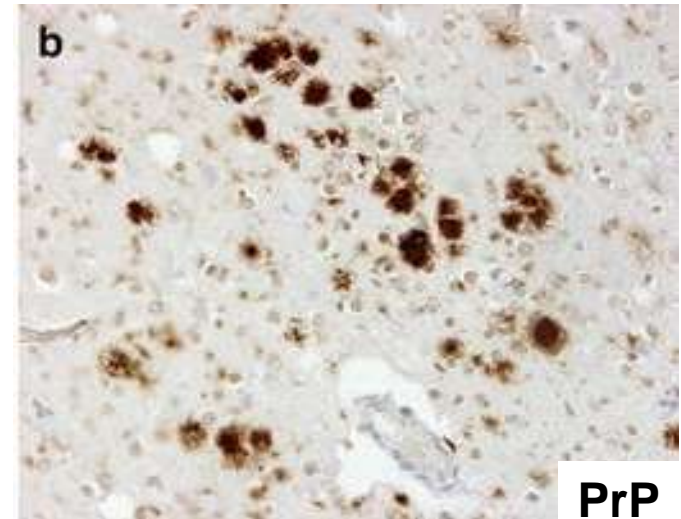
E196K E211Q

V203I

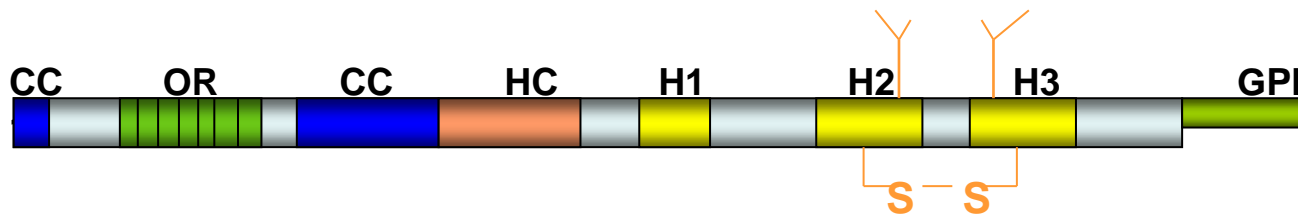
M232R

# Sd de Gerstmann–Sträussler–Scheinker (GSS)

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



“Placas Multicéntricas”

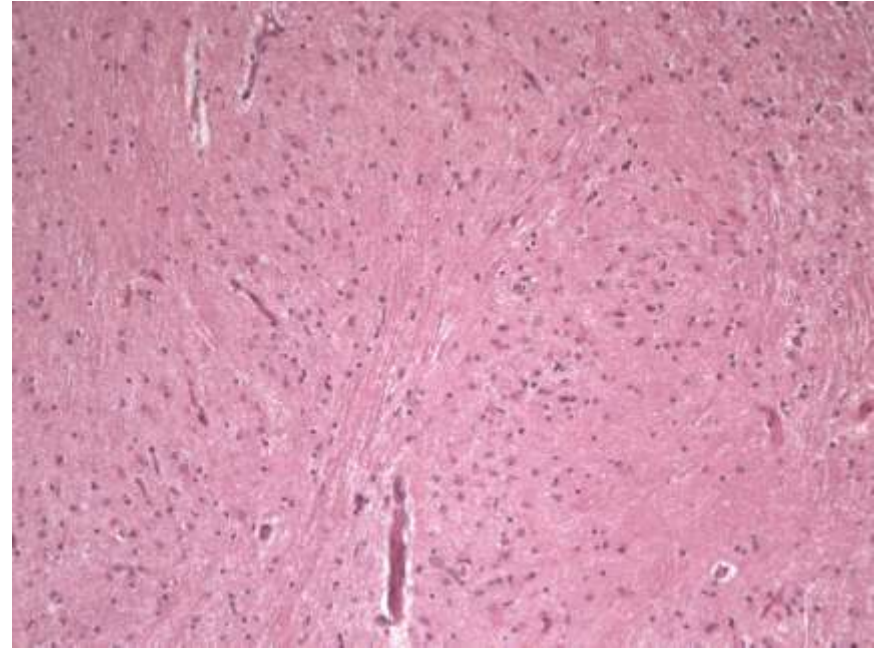
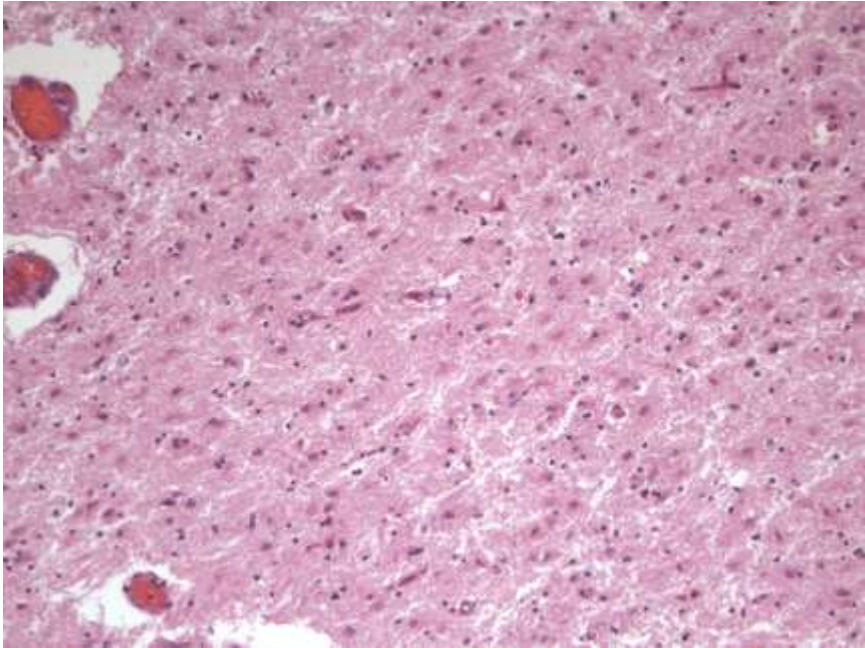


**GSS:** OCTAREPEAT INSERTION **P102L**-129M A117V-129M H187R-129M Q217R-129M  
 P105L-129M G131V-129M F189S-129V  
 Y145-129M D202N-129V  
 Q212P

## 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)



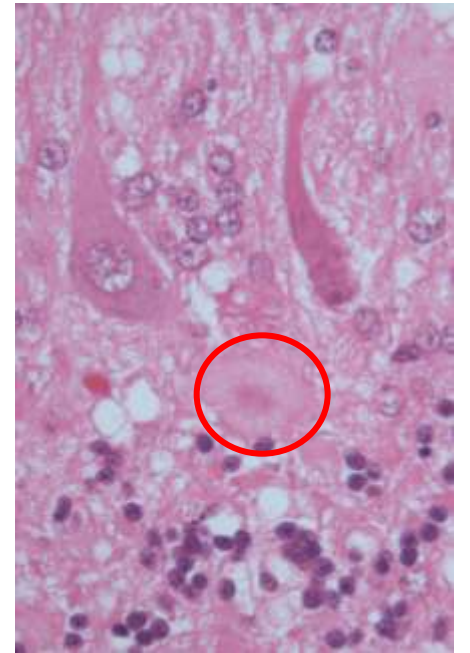
- Neuropatología:
  - Pérdida neuronal y gliosis en **tálamo** (núcleos VA y MD) y **oliva** inferior.
  - Escasa espongiosis
  - Escasos depósitos de PrP

# 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
- $I_{00} = 10/1$
- Niños
- Ataxia cerebelosa progresiva
- Temblor
- Deterioro cognitivo en estadios terminales



Placa tipo “kuru”



# **Do you kuru?**



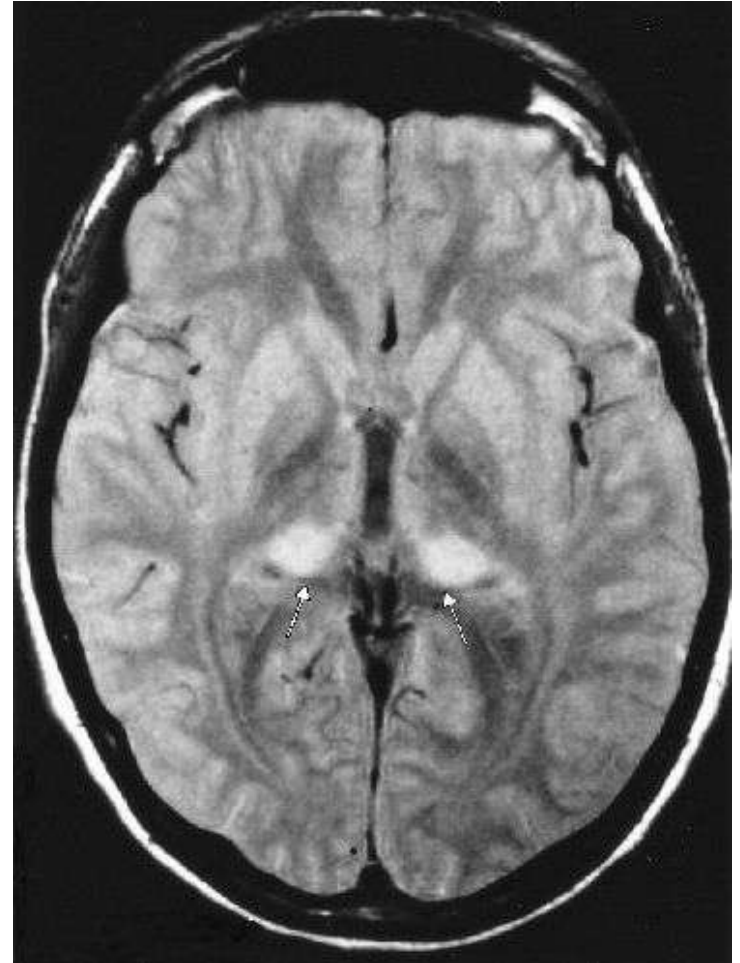
**Smart cannibals don't eat brains!**

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

Supresión del canibalismo → 1965 Desaparición de la enfermedad

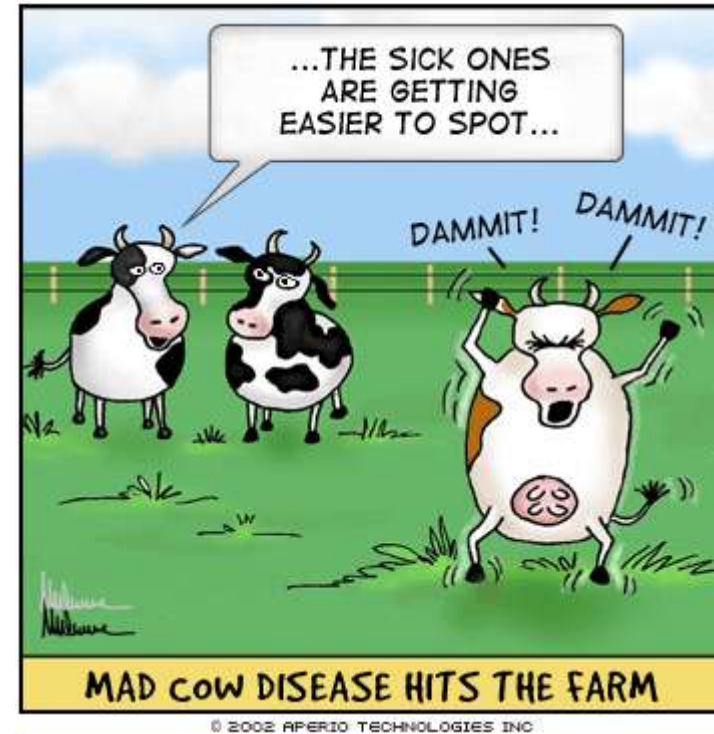
# ECJ variante (vCJD) (1996)

- 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

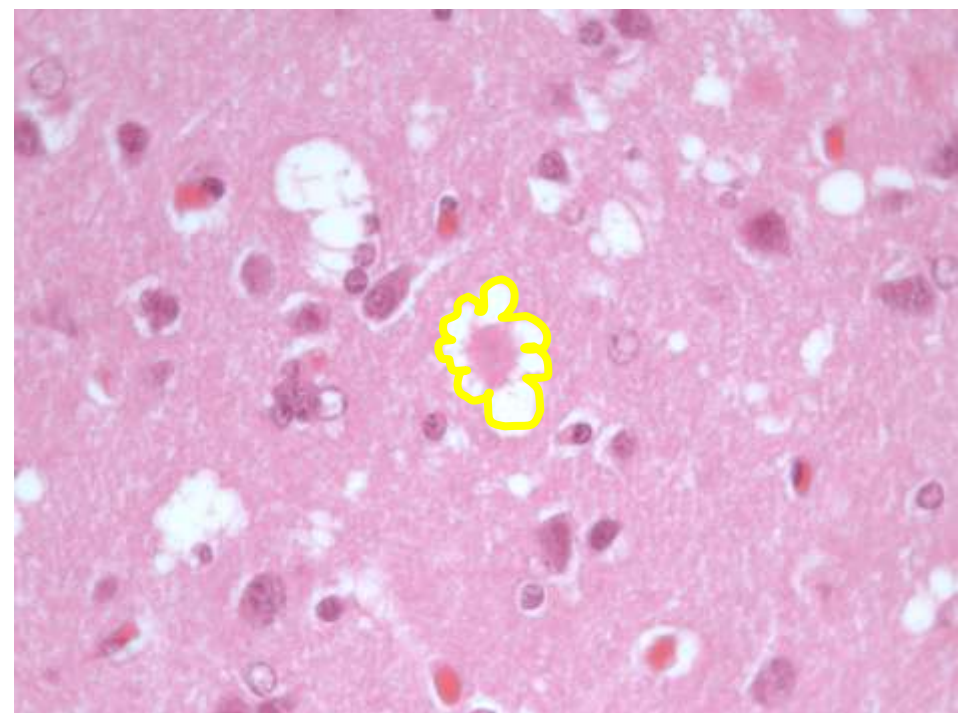
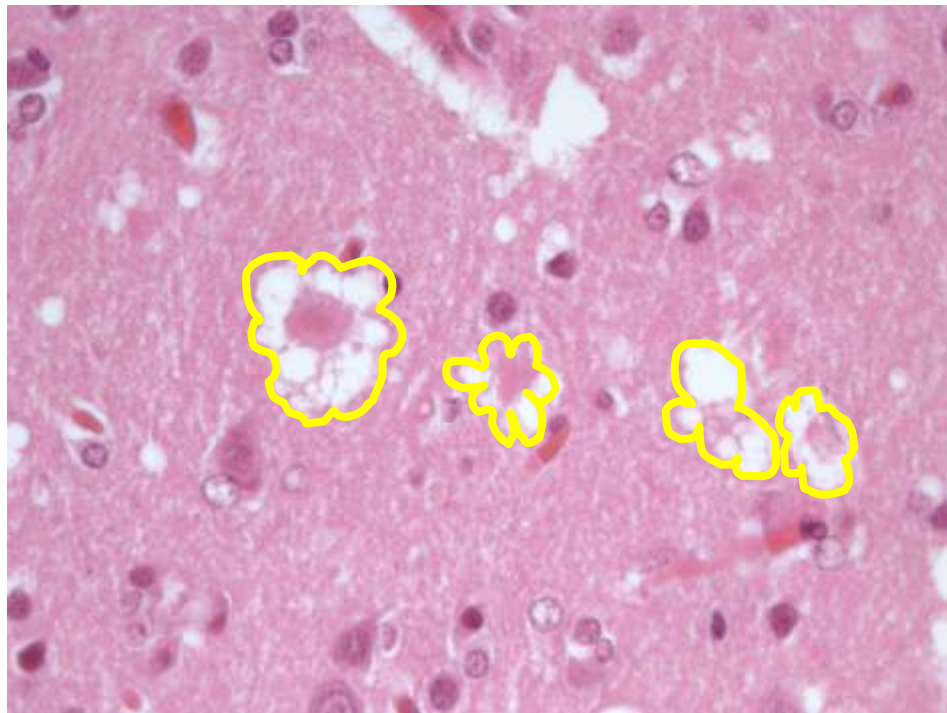


# ECJ variante (vCJD)

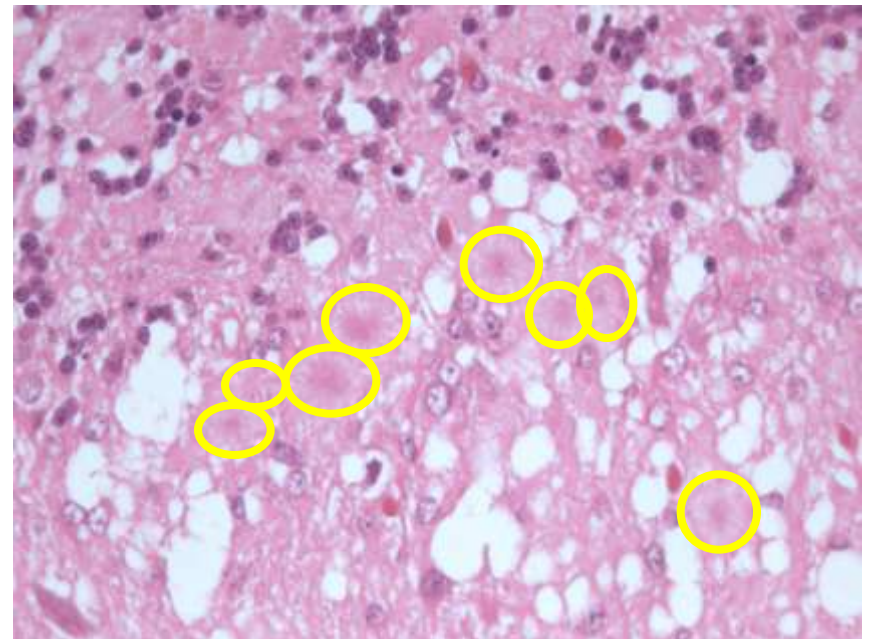
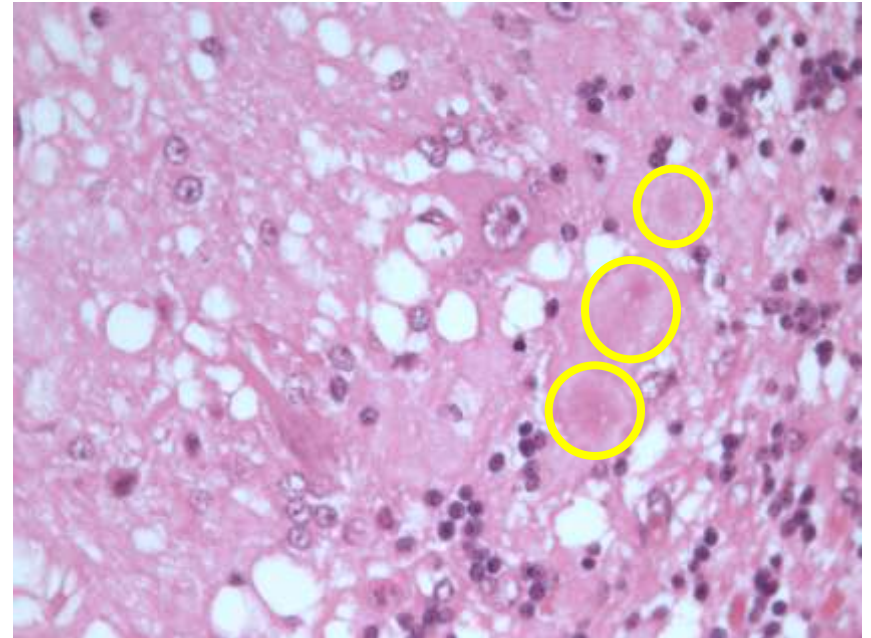
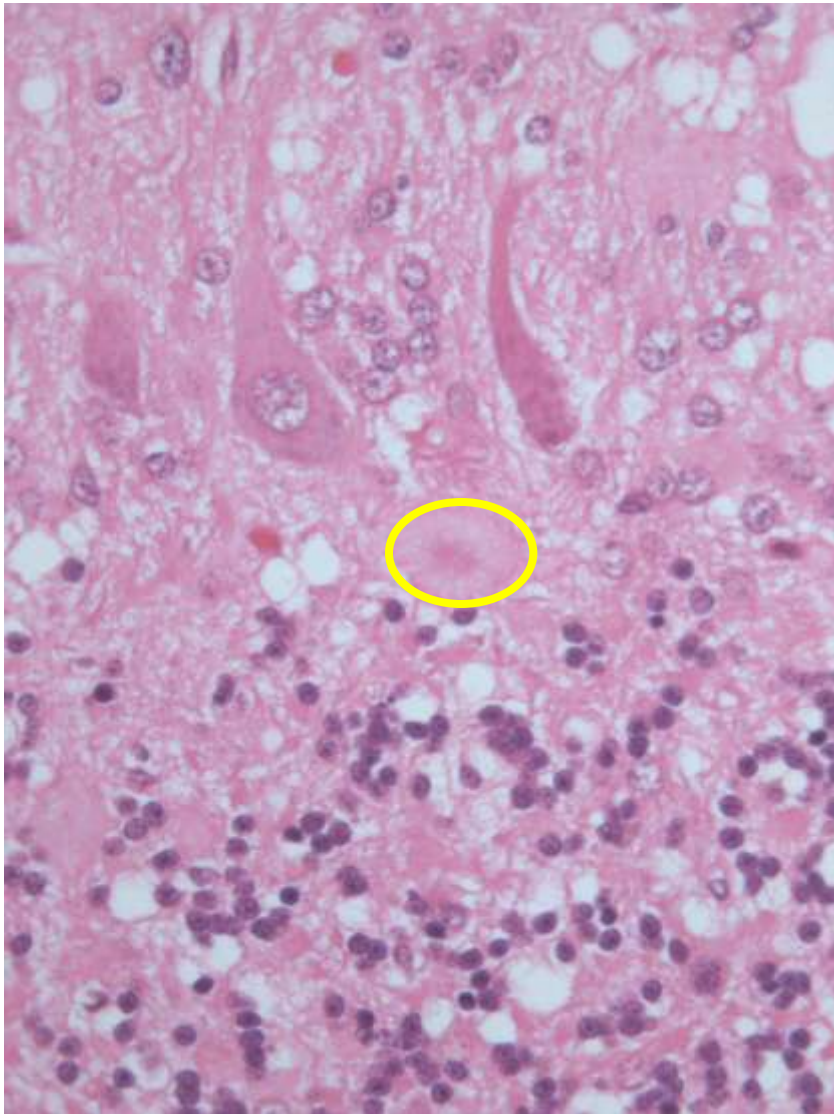
- Ingesta de productos que contienen tejido nervioso de ganado vacuno afectado de EEB:
  - Pasteles de carne, salchichas, hamburguesas de baja calidad
- Polimorfismo 129:
  - Met/Met
  - 1 caso Met/Val
- **Wb:** patrón 2B



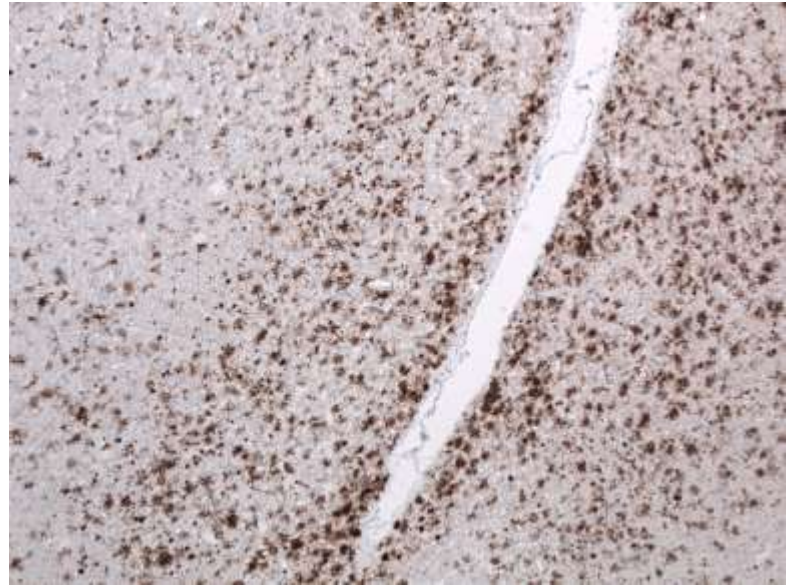
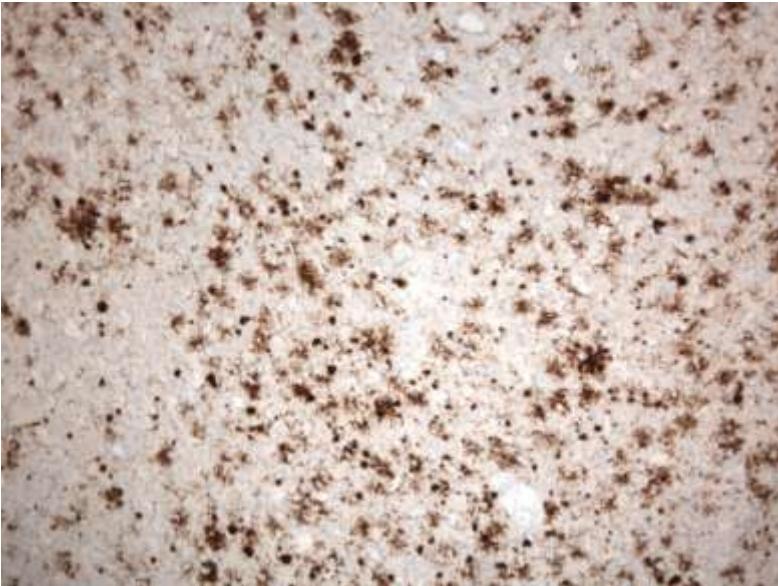
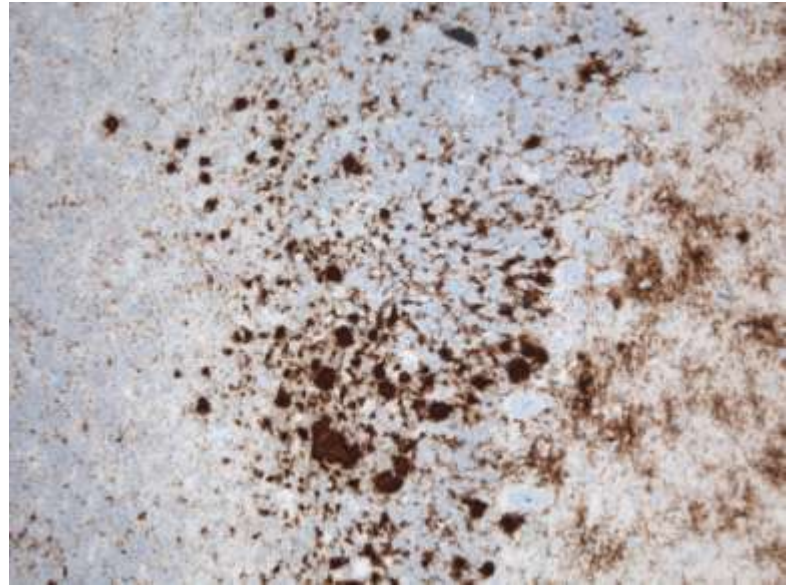
## vCJD: Placas “Floridas”



# vCJD: Placas tipo "Kuru"

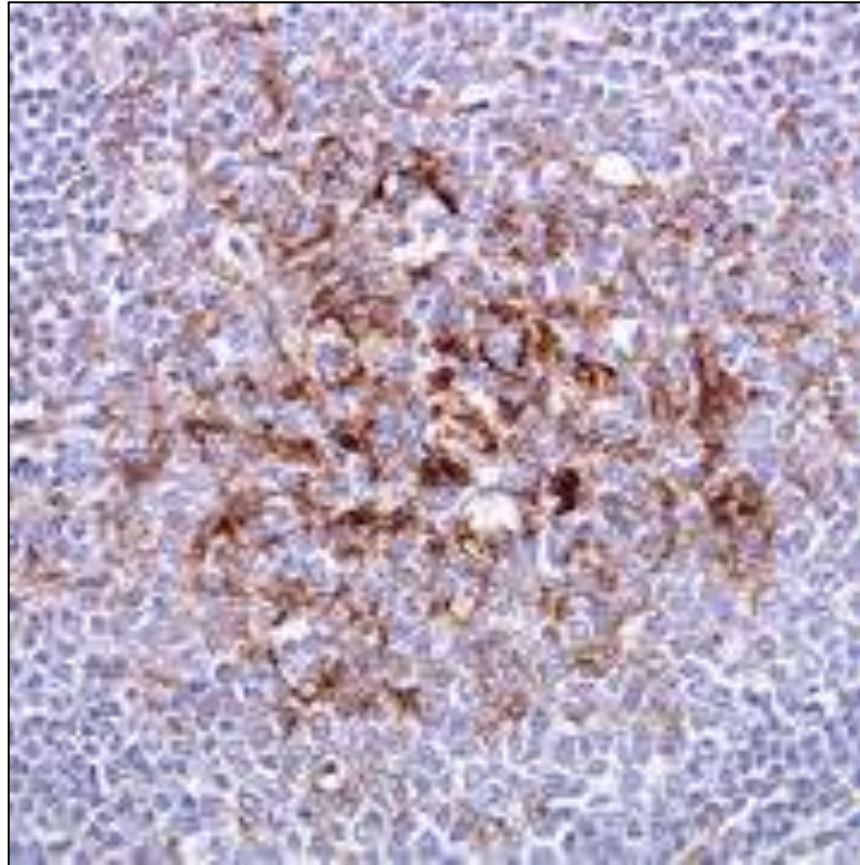


# vCJD: PrP



**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

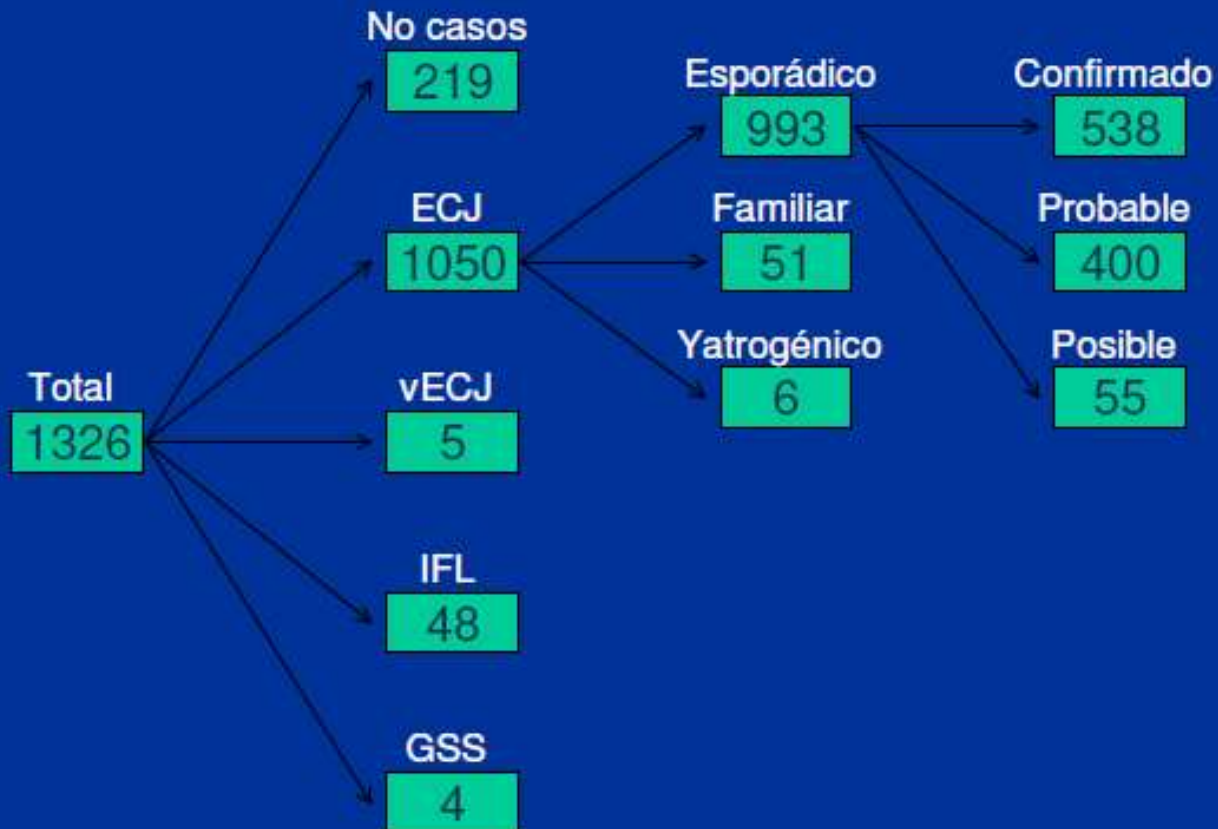


Biobanco  
Complexo Hospitalario  
Universitario de Vigo



# REGISTRO ESPAÑOL DE EETH

1993-mayo 2011



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

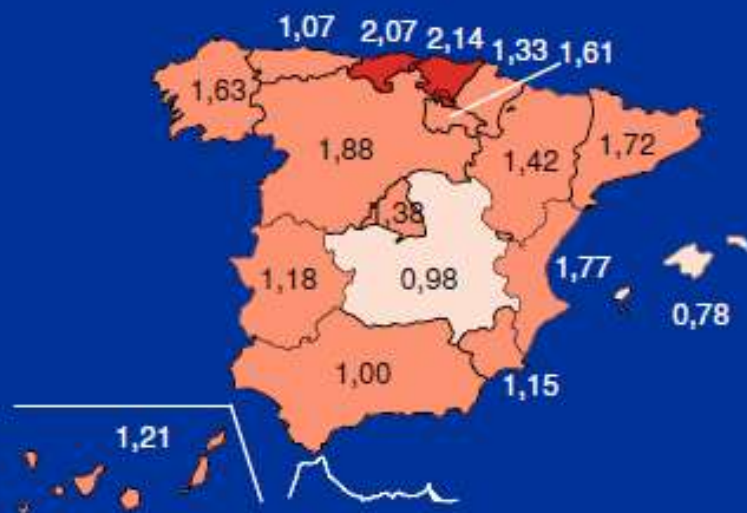
## INCIDENCIA DE ECJ ESPORÁDICA CONFIRMADA Y PROBABLE EN 1993-mayo 2011 Y 1998-mayo 2011. Tasas por millón

ECJ 1993-2011

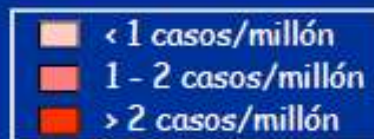


Tasa Total Nacional: 1,25

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 diagnósticos de CJD

## CASO CONFIRMADO

---

1. Diagnóstico neuropatológico
2. Detección de PrPcs mediante Inmunohistoquímica o Western blot
3. Presencia de fibrillas tipo scrapie en ME

## \*PROTEÍNA 14-3-3

- 30 KDa
- Las isoformas  $\beta$  y  $\gamma$  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