

DEMENCIAS POR PRIONES: REVISION HISTORICA, CLINICA Y AVANCES

Jorge GARCIA HILDEBRANDT(*)

PALABRAS CLAVE : Priones - Kuru - Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob
Enfermedad de Gerstmann - Sträussler - Scheinker.
KEY WORDS : Prions - Kuru - Creutzfeldt-Jacob Disease -
Gerstmann - Sträussler - Scheinker Disease.

Este artículo resume los aspectos históricos sobre la investigación de los nuevos agentes de la neurobiología llamados "Priones" y describe clínicamente las tres entidades morbosas humanas producidas por priones más importantes, así como los primeros y últimos hallazgos en cada una de ellas. En la primera parte, el autor hace una breve reseña sobre los principales acontecimientos históricos en la investigación relacionada a los priones, en general. Luego se aboca al estudio del Kuru, de la Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob y de la Enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker. Por último, aborda el tópico controvertido de la imbrincación o superposición de los síndromes clínicos que se presentan en la práctica clínica de aquellas llamadas "Demencias Transmisibles", intentando una explicación actual.

PRION DEMENTIAS: HISTORICAL AND CLINICAL REVIEW AND ADVANCES

This article summarizes the historic aspects about the investigation of the new neurobiologic agents called "Prions" and describes clinically three of the most important morbid human entities caused by prions as well as the first and last discoveries in each one. In the first part, the author makes a brief annotation about the main historic events in the prion-related investigation, in general. Afterwards, he approaches the study of Kuru, the Creutzfeldt-Jacob Disease and Gerstmann-Sträussler-Scheinker Disease. Finally, he addresses the controvertible topic of clinical syndromes overlapping that are present in the clinical practice of those called "Transmissible Dementias", trying to present a plausible explanation.

(*) Profesor de Psiquiatría. Departamento de Ciencias Sociales y de la Conducta. Universidad Nacional "Federico Villarreal" Médico Psiquiatría Asistente del Centro de Salud Mental "Honorio Delgado".

ANOTACIONES HISTORICAS DE LA INVESTIGACION SOBRE LOS PRIONES

Han pasado 153 años desde que Henry Holland anotaba que "la influenza epidémica comunmente se acompaña de un desorden psiquiátrico" y que era "causada por algún virus material que producía compromiso de las funciones mentales y de los sentimientos... casi en la misma proporción que los del cuerpo". También documentaba la presencia de intranquilidad y de "un delirio suave", tanto como una "influencia sedativa" que "excedía al grado encontrado en otras fiebres". Fue uno de los primeros médicos que encontró y relacionó una infección viral con por lo menos un tipo de desorden mental (25).

Ochenta años más tarde, en 1919, otro médico, el Dr. Meninger, reportaba: "Han sido estudiados 100 casos de enfermedades mentales asociados a la influenza en la reciente pandemia en el Hospital Psicopático de Boston. La variedad de disturbios mentales manifestados es amplia... son clasificables en cuatro grupos: Delirium, Demencia Precoz, otras psicosis y no clasificables. De todas, la demencia precoz es el grupo numéricamente mayor" (31)

Así, las pandemias de influenza y encefalitis letárgica acontecidas en la segunda y tercera décadas de este siglo en Europa significaron una morbilidad psiquiátrica elevada y estimularon un considerable interés en la relación entre las infecciones sabidas de origen viral y las enfermedades mentales.

F. Burnet en 1938 habló por primera vez de una "Infección Endógena o Temperada" cuando observó que los traumatismos y otras condiciones capaces de debilitar el sistema inmunológico y disminuir su capacidad defensiva producían la reaparición de las lesiones mucocutáneas del virus Her-

pes Simple (infección viral crónica y recurrente). Por su lado, J. Gille-Chelle había logrado, ya en 1936, la transmisión del Scraipe o "Prúrigo lumbar de la oveja" de oveja a oveja, enfermedad aparentemente hereditaria que diez-maba los rebaños ovinos de Escocia, Canadá y Nueva Zelandia desde 1732, y recién en el año 1961 J. Chandler logra su transmisión de la oveja al ratón de laboratorio. En 1957 Sigurdsson, Grimson y Palsson describieron otra entidad, el Visna, que atacaba al sistema nervioso central de las ovejas de Islandia. En 1960 ellos mismos logran demostrar en tejidos cerebrales de ovejas atacadas por el Visna estructuras semejantes a virus. Fue Sigurdsson en 1954 quien definió el primer concepto de enfermedad viral lenta del sistema nervioso central y estableció los criterios a cumplirse para que un proceso tal tuviese cabida en aquel nuevo y naciente capítulo de la neurobiología. En 1964 W. J. Hadlow hizo notar la semejanza entre el Scrapie y el Visna con las dos formas humanas de encefalopatías espongiiformes: el Kuru y la Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, que revisaremos luego (9).

Con el transcurrir del tiempo el avance de las técnicas de detección en el campo biotecnológico permite que las investigaciones de este tipo de enfermedades cerebrales se volvieran más precisas lográndose descubrir las partículas semejantes a virus, describir los cuadros neurocitopatológicos y realizar descripciones cercanas de las estructuras y composición de dichas partículas y de los genes implicados.

En 1956, D. Carleton Gajdusek y Vincent Zigas describieron en Papúa, Nueva Guinea, una endemia de una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central humano conocida entre los nativos Foré de la región como "Kuru" y que el primero postula como de etiología infecciosa. Posteriormente describirá su transmisibilidad y patogénesis, lo cual le valdrá el

Premio Nobel de Medicina en 1976, postulando así, un nuevo capítulo de la neurobiología con los agentes virales llamados por él virus lentos no convencionales. (3,4,5,7,10).

La sospecha de Gajdusek se basaba en que estas infecciones se diferenciaban de otras enfermedades virales del sistema nervioso central demostradas como infecciones a virus lentos en varias características:

- a) No producían una respuesta inflamatoria asociada a los virus en el cerebro;
- b) Usualmente no mostraban pleocitosis ni aumento marcado de las proteínas en el líquido céfalo-raquídeo durante todo el curso de la enfermedad (3,9,11);
- c) No demostraban ninguna evidencia de respuesta inmune debida al supuesto virus; y
- d) A diferencia de otras enfermedades virales, no se encontraban viriones reconocibles en los cortes de cerebro al microscopio electrónico.

Desde 1977, siguiendo los pasos de 30 años de investigaciones previas, Stanley B. Prusiner se enfrascó en la investigación del agente etiológico del Scrapie o Prurigo Lumbar de la oveja, y recién en 1981 descubrió en una muestra 100 veces purificada por digestión con proteasa, nucleasa y electroforesis en gel dodecilsarcosinato que para que el agente etiológico fuese infectivo era indispensable la presencia de una proteína(28). Por ello y por la falta del genoma para el ácido nucléico y la extraordinaria resistencia del agente a los procedimientos de inactivación que modificaban o hidrolizaban los ácidos nucleicos, Prusiner, en 1982, bautiza a estas partículas infecciosas con el nombre de "PRIONES" y a la proteína producida por el huésped, específica para la proteína del Scrapie como "PROTEINA DEL PRION" ó "PrP" (29).

Con estos descubrimientos sabe-

mos ahora que existen al menos dos clases de amiloide cerebral: el de las demencias transmisibles y el de la enfermedad de Alzheimer, al parecer unas neuronales y otras, quizá, microgliales.(27).

Actualmente, las infecciones virales lentas del sistema nervioso central pueden ser subdivididas en dos: a) Por virus convencionales, y b) Por virus no convencionales o priones. Dentro del primer grupo tenemos a:

- La Panencefalitis esclerosante subaguda (PEES), producida por el Paramixovirus modificado del Sarampión;
- La Panencefalitis progresiva por Rubeola, producida por el Togavirus de la Rubeola;
- La Leucoencefalopatía multifocal progresiva, producida por los Papovavirus Jc y SV-40 (ambos oncogénicos);
- Las encefalitis subagudas, raramente producidas por los Adenovirus de los serotipos 7 y 32 y por el virus Herpes Simplex;
- La enfermedad citomegálica cerebral, producida por el Citomegalovirus del grupo de los Herpes Virus;
- La Epilepsia Parcial Continua de Kozhewnikov, producida por el virus de la Encefalitis Estival Rusa;
- La Parálisis Bulbar Progresiva Rusa, producida por los Togavirus transmitidos por las garrapatas;
- La Encefalomielitis de Viliuisk de los Yakut de Siberia producida por el virus Viliuisk; y
- Las Meningoencefalitis crónicas de los pacientes inmunosuprimidos, producidas por varios virus (Picorna-virus, Poliovirus, Echovirus, HIV, etc).

Los virus no convencionales o Priones producen:

- a) En el hombre:
 - El Kuru
 - Las Demencias Virales Transmisibles:
 - o La Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob.

- La Enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker.
- La Enfermedad Familiar de Alzheimer.
- La Parálisis Supranuclear Progresiva.

b) En los animales:

- El Scrapie o Prurigo Lumbar de las ovejas o de las cabras.
- La Encefalopatía Transmisible del Visón (9).

Revisaremos brevemente las principales enfermedades producidas por estos nuevos agentes de la neurobiología: los Priones.

EL KURU

En el dialecto Foré de los indígenas de las tierras altas de Nueva Guinea, "Kuru" significaba "tiritar de frío o de miedo". Durante años diezmó a una población aproximada de 35,000 personas antes de la llegada, en 1954, del Dr. D. Carleton Gajdusek y su grupo de investigación, quienes al describir esta nueva entidad, científica y epidemiológicamente, abrieron el capítulo de las infecciones virales lentas del sistema nervioso central humano describiéndola como la primera infección probada a virus lentos en el ser humano, junto con el Dr. Vincent Zigas y a la invaluable contribución inicial del fallecido Dr. Joseph E. Smadel (8).

El cuadro clínico es esencialmente un síndrome cerebeloso y demencial de curso rápido y cuyo desenlace fatal suele ocurrir entre los 6 a 24 meses de iniciados los primeros síntomas. Comúnmente se inicia con disturbios menores de la marcha que progresan hasta la ataxia marcada que inhabilita al paciente para caminar coordinada e independientemente. Hay hipotonía muscular y movimientos involuntarios (mioclonos, atetosis o corea). En su rápido progreso el habla se compromete y se presenta estrabismo conver-

gente. La demencia se desarrolla en las fases tardías de la enfermedad. La sangre y el líquido céfalo raquídeo no muestran anormalidades en ninguna etapa de la enfermedad. Habitualmente, la muerte sucede por las úlceras de decúbito o por bronconeumonía. El periodo de incubación se ha descrito en algunos pacientes mayores como de más de 20 años.

D. Carleton Gajdusek, Clarence J. Gibbs, Jr. y Michael P. Alpers lograron reproducir en 1966 un síndrome parecido al Kuru inoculando tejido cerebral y otros tejidos humanos en chimpancés, presentando el cuadro entre los 3 y 52 meses luego de dicha inoculación (16).

El Dr. Glasse en 1967 enfatizó la importancia epidemiológica del canibalismo ritual en su transmisión (16). Con este último dato se pudo también entender el por qué de la mayor frecuencia de enfermedad en mujeres y niños. Como actualmente se han modificado los hábitos ritualísticos y alimentarios del grupo afectado, desde 1960 la enfermedad ha ido disminuyendo ostensiblemente su incidencia y prevalencia (11).

Los principales hallazgos histopatológicos consisten en la degeneración y desaparición de las neuronas afectadas y en el reemplazo neuroglial por células inflamatorias muy escasas o aún inexistentes. Las lesiones predominantes son las cerebelosas y las placas de amiloide PAS-positivas presentes preferentemente a este nivel, son idénticas a las observadas en la Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, de Gerstmann-Sträussler-Scheinker y en el Scrapie de los ovinos, tanto a la microscopía de luz como a la electrónica. Las placas están constituidas por verdaderos ovillos de microtúbulos de 24 nM de diámetro, filamentos intermedios de 10 nM de diámetro y micro-filamentos de casi 5 nM de diámetro compuestos de actina polimerizada. D.C. Gajdusek postula

que el precursor de estas fibrillas de amiloide cerebral es el componente de 200 KiloDaltons de la triada proteínica de la que los neurofilamentos de 10 nM de diámetro están formados, llamadas Proteínas tau asociadas a los microtúbulos (MAP-tau) (14,15).

Las lesiones neurocitológicas en todas estas enfermedades clasificadas como encefalopatías espongiiformes se pueden resumir en:

(a) Una vacuolización progresiva de los procesos dendríticos y axonales, y de los cuerpos celulares neuronales;

(b) En menor proporción, vacuolización progresiva de los astrocitos y de los oligodendrocitos;

(c) Hipertrofia y proliferación extensa de la astrogliá;

(d) Una transformación espongiiforme o estado de espongiosis de la materia gris; y

(e) Una extensa pérdida de las neuronas. (1,23).

D. Goldgaber y M. Lerman aislaron, secuenciaron, caracterizaron y localizaron clones de cDNA que codificaban a la proteína precursora de las fibrillas de amiloide del cerebro humano adulto asociado a la Enfermedad de Alzheimer, al Síndrome de Down y al envejecimiento en el cromosoma del par 21 en el año 1987 (18). Un hallazgo semejante pero en cerebros fetales humanos se dio también en 1987 por K. Beyreuther y sus colaboradores (2).

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB (ECJ)

Esta enfermedad es esbozada clínicamente por primera vez en 1920 por Hans Gerhard Creutzfeldt en su artículo titulado "Sobre una enfermedad focal particular del sistema nervioso central (Comunicación Preliminar)", y por el Alfred Jakob en 1921 y 1923, catalogándola de "Pseudoesclerosis Espástica" y luego como "Encefalopatía con lesiones degene-

rativas diseminadas". En 1922, W. Spielmeyer la bautiza como Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.(17).

Existe una forma familiar descrita por primera vez en 1933 por C. Worster-Drought, T.R. Hill y W.H. McMenemey (34), que constituye sólo un 15% de los casos hasta ahora descritos en más de 50 países y que se sabe relacionada con una transmisión genética autosómica dominante. Además de esta forma familiar, se han descrito cuadros clínicos muy variados, los cuales se podrían resumir en diez grupos:

- 1- Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob clásica
- 2- Pseudoesclerosis Espástica y variantes
- 3- Encefalopatía Subaguda con Mioclonías y variantes
- 4- Encefalopatía Espongiiforme Subaguda y variantes
- 5- Síndrome de Adolf Heidenhain (1928)
- 6- Degeneración Córtico - Estriato Espinal y variantes
- 7- Forma Talámica de la E.C.J.
- 8- Forma Atáxica de la E.C.J.
- 9- Forma Amiotrófica de la E.C.J.
- 10- Grupo Misceláneo, que incluye a la Demencia Viral Transmisible (D.C. Gajdusek y C.J. Gibbs, Jr., 1972) (17).

La enfermedad progresa rápidamente, con un promedio de duración que oscila entre los 6 a 10 meses; sólo un 5 a 10% de los casos sobreviven dos o más años. La mayoría fallece a los 6 meses o a los 2 a 3 meses después del inicio detectado de la enfermedad.

Lo usual es que la forma de inicio sea el deterioro mental gradualmente progresivo, con pérdida de la memoria, cambios del humor y errores del juicio. En la forma atáxica, al inicio de la enfermedad, pueden presentarse disturbios de la bipedestación, del control motor, disturbios visuales, vértigos, y mareos prominentes. Pueden presentarse afasia o apraxia como

traducción del déficit de las funciones corticales superiores. A medida que el proceso progresa el paciente presentará alucinaciones visuales, auditivas y/u olfativas, ideación delusiva y confusión mental. También pueden presentar temblores mioclónicos y otros movimientos anormales. A medida que la condición clínica empeora, se presentarán mutismo, espasticidad, rigidez, estupor, ceguera cortical y disturbios del sistema nervioso autónomo (19). El inicio de la enfermedad en los casos familiares se da más temprano que en los casos esporádicos.

El electroencefalograma sirve de ayuda para un buen diagnóstico, ya que característicamente se presentan brotes paroxísticos de actividad lenta o de polipuntas de alto voltaje, en contraste con el ritmo de base, que se va haciendo progresivamente más aplanado y lento durante el transcurso de la enfermedad (32).

En la T.A.C. cerebral los hallazgos de inicio son normales, pero según progresa la enfermedad puede observarse un ensanchamiento de los surcos, de los ventrículos y/o una atrofia cortical moderada. Si los cambios atróficos se suceden progresivamente en una serie de T.A.C. cerebrales, puede que sugiera el diagnóstico. Las imágenes por Resonancia Magnética Nuclear (MRI) hacen evidente la atrofia cortical bilateral sin cambios aparentes de la sustancia blanca. La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) ha demostrado un hipometabolismo de los lóbulos temporales con asimetría interhemisférica. El L.C.R. es usualmente normal y en la sangre no se ha demostrado una respuesta inmunológica contra el agente etiológico (19).

En 1959 Igor Klatzo, D. Carleton Gajdusek y Vincent Zigas hicieron resaltar sus estrechas semejanzas clínicas y patológicas con el Kuru, en particular, la gran vacuolización o

estado de espongirosis de la materia gris de las áreas afectadas. (23).

Al inicio fué considerada como una entidad muy rara. En 1968 Walter R. Kirshbaum logró recopilar 150 casos en el mundo; y, actualmente, en los Estados Unidos se reportan unos 200 casos nuevos por año, donde se ha calculado su prevalencia en 2 a 3 por millón (32). También se ha descrito en Latinoamérica, sobre todo en Chile y Colombia, en donde preferentemente se presentan la afección cerebelosa y cortical.

En 1970, Mina Lee Vernon y colaboradores describieron partículas parecidas a virus y filamentos parecidos a nucleoproteínas en los cerebros de dos pacientes con ECJ (33). En 1972, D.C. Gajdusek y C.J. Gibbs, Jr. lograron la transmisión del agente etiológico del hombre al chimpancé (6).

Las lesiones neurocitológicas que se encuentran en esta enfermedad son prácticamente las mismas descritas en todas las llamadas encefalopatías espongiiformes. Los cerebros estudiados por varios autores contienen proteínas resistentes a las proteasas, con pesos moleculares entre los 10,000 y 50,000 Daltons y que reaccionan con los anticuerpos contra la proteína PrP27-30 del agente del Scrapie del Hamster, que es una sialoglicoproteína de 27,000 a 30,000 Daltons de peso molecular, y también resistente a la proteasa, cuya función biológica es la de darle la infectividad al prión. Su estructura ya ha sido establecida y se polimeriza en cilindros de amiloide. La PrP27-30 del Scrapie del Hamster, además de presentarse en la ECJ humana también se le encuentra en el Scrapie del ratón, del cual y en la ECJ del ratón (30).

Es importante resaltar que en 1976, el Dr. D.C. Gajdusek y sus colaboradores reportaron que los tejidos cerebrales de pacientes con la

ECJ fijados en formol eran aún tan infectivos como cuando aún no habían sido fijados (12). Al año siguiente, en 1977, luego de revisar los casos reportados de transmisión de la enfermedad por trasplante de córnea y por electrodos electroencefalográficos estereotácticos profundos contaminados, Gajdusek y colaboradores fijaron los criterios para el manejo cuidadoso de los pacientes con demencia, de tal modo que casi todos los procedimientos cruentos y quirúrgicos se tuvieron que reevaluar, pues las pruebas de transmisibilidad no sólo de esta entidad sino de algunos casos familiares de Enfermedad de Alzheimer y de unos pocos de Parálisis Supranuclear Progresiva (Enfermedad de Steele-Richardson-Olszewski) eran contundentes (13). Deben tomarse precauciones para evitar la autoinoculación con agujas, escalpelos u otros instrumentos que han sido contaminados con los tejidos de los pacientes. El máximo cuidado debe darse a la exposición percutánea accidental con sangre, L.C.R. o tejidos provenientes de sujetos afectos.

LA ENFERMEDAD DE GERSTMANN STRAUSSLER-SCHEINKER (GSS)

En 1936, J. Gerstmann, E. Sträussler e I. Scheinker describieron "una curiosa enfermedad heredo familiar del sistema nervioso central". Se caracteriza por una ataxia espino-cerebelosa prominente al inicio de la enfermedad y por una demencia de instauración tardía. Usualmente, la enfermedad se inicia en la quinta década y tiene una duración que oscila entre los 2 y 10 años, con una sintomatología y una signología que recuerda a la atrofia olivo-pontocerebelar. Sigue un patrón de herencia mendeliana autosómica dominante con una penetrancia completa (20).

La familia descrita por Gerstmann y colaboradores en 1936 actualmente es estudiada en seguimiento de nueve

generaciones desde fines del siglo XVIII y, como en las demás encefalopatías espongiiformes como el Scrapie, el Kuru y la ECJ, la infectividad del prión se asocia con una isoforma de la proteína del prión codificada por el prión para el humano (PrP). En 1986, T. Kitamoto y colaboradores encontraron que los anticuerpos dirigidos contra la PrP reaccionaban con las placas de amiloide que histopatológicamente se encuentran en esta enfermedad, de GSS y las otras enfermedades por priones en humanos (22).

En el presente año, 1991, Hans A. Kretzschmar y colaboradores han reportado una mutación de la proteína del prión dentro de la familia sobre la que originalmente informaron por vez primera Gerstmann y colaboradores, en el codón 102 (prolina leucina) del gen, lo cual probablemente está demostrando un rol para la proteína del prión en la etiología de las enfermedades por priones (21,24). La familia originalmente descrita tenía una forma atáxica de la enfermedad.

K. Hsiao y Stanley B. Prusiner han intentado subclasificar la enfermedad en una forma atáxica, la que encontraron asociada con una mutación del codón 102 ya descrito, y una forma demenciante, cuya mutación se encontraría asociada al codón 117 (alanina valina) del gen(20).

SUPERPOSICION DE LOS SINDROMES

En la enfermedad neurodegenerativa tanto transmisible como no transmisible existen formas intermedias o superpuestas. La Enfermedad de GSS tiene presentaciones que son similares a aquellos síndromes observados en la Enfermedad de Alzheimer (con depósitos de placas y angiopatía congofílica). En 1981, C.L. Masters, D.C. Gajdusek y C.J. Gibbs, Jr. describieron cuatro familias con una encefalopatía espongiiforme tipo ECJ

en uno de sus miembros y Enfermedad de Alzheimer en dos o más de sus otros miembros, y 17 familias con Enfermedad de Alzheimer en un miembro y en las que, además, uno o más miembros tenían un síndrome clínico de ECJ. (15).

Si estos síndromes tienen, como creemos, un origen primariamente genético, hay algunos aspectos que necesitan explicación, tales como su supervivencia a la evolución, la naturaleza del componente genético y la tardía edad de inicio de sus efectos deletéreos, por ejemplo. P.B. Medawar en 1957 planteó la existencia de "genes senescentes" cuyos efectos deletéreos se manifestaban sólo en la vejez y sugirió que su existencia continua en la población se debía a que incrementaban la potencialidad reproductiva a edades tempranas y que sus efectos deletéreos manifestados luego de la edad reproductiva no le restaban presión selectiva en los años de reproducción. Esto explicaría el hecho que las mujeres que desarrollan subsecuentemente la Enfermedad de Huntington tienen más hijos que sus

hermanos no afectados (26). Parecería entonces que el alelo de la Enfermedad de Huntington actuaría como un gene promotor de la fecundidad a edades más tempranas.

Según los datos de pedigree analizados líneas arriba de la Enfermedad de GSS, se esbozaría el mismo fenómeno en esas familias, encontrando que los sujetos que desarrollaron una enfermedad cerebral orgánica (presumiblemente incluyendo la enfermedad de Alzheimer) habían tenido más hijos que aquellos de la población normal o que aquellos con trastornos psiquiátricos funcionales geriátricos (17, 26).

Con respecto al Scrapie, H.B. Perry encontró en 1962 que las ovejas que subsecuentemente desarrollaron la enfermedad fueron seleccionadas preferencialmente por su rápido crecimiento cuando pequeñas y por su desarrollo muscular excepcional, demostrado por los premios obtenidos en competencias. El inicio de los síntomas del Scrapie (mayores de 2 a 3 años de edad) se sitúa pasando el inicio de la capacidad reproductiva de la oveja (26).

REFERENCIAS

1. BECK, E.; DANIEL, P.M.; DAVEY, A.J. GAJDUSEK, D.C. AND GIBBS, C.J, Jr (1982) "The pathogenesis of spongiform encephalopathies: an ultrastructural study", Brain 105: 755-786.
2. BEYREUTHER, K., (1987) "Isolation of cDNA clones for brain amyloid of AD and Down's syndrome", Proc Nat Ac Sci, USA.
3. GAJDUSEK, D.C. AND ZIGAS, V. (1957) "Degenerative disease of the CNS in New Guinea. The endemic occurrence of "Kuru" in the native population" New Engl J Med, 257: 974-978.
4. GAJDUSEK, D.C. AND ZIGAS, V. (1959) "Clinical, pathological and epidemio-logical study of an acute progressive degenerative disease of the CNS among natives of the eastern highlands of New Guinea" Am J Med 26: 442-469.
5. GAJDUSEK, D.C. (1961) "An appraisal of five years of investigation with a discussion of the still undiscardable possibility of infectious etiology", 10th Pacific Scienc Congress, Honolulu, Hawai, August 21 - September 2. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, pp: 14.
6. GAJDUSEK, D.C. AND GIBBS, C.J., Jr (1972) "Transmission of subacute virus encephalitides of man to animals" Neurology, 19:291.
7. GAJDUSEK, D.C. (1973) "Kuru and Creutzfeldt-Jacob disease: Experimental models of non-inflammatory degenerative slow virus disease of the CNS",

- Ann Clin Res (Helsinki), 5: 254-261.
8. GAJDUSEK, D.C. (1976) "Correspondence on the discovery and original investigations on Kuru: Smadel-Gajdusek correspondence, 1955-1958", second printing, NINDS, DHEW Publication N° (NIH) 76-1168.
 9. GAJDUSEK, D.C. (1978) "Infections with unconventional viruses" Harvey Lectures Series 72. Academic Press, New York. pp:283-353.
 10. GAJDUSEK, D.C. (1977) "Unconventional viruses and the origin and disappearance of Kuru" en "Les Prix Nobel en 1976". Nobel Foundation, P.A. Norstedt and Söner, Stockholm, pp: 167-216.
 11. GAJDUSEK, D.C. (1985) "Unconventional viruses causing subacute spongiform encephalopathies" in "Virology" (B.N. Fields et al, editors), New York, Raven Press. pp: 1519-1557.
 12. GAJDUSEK, D.C.; GIBBS, C.J., Jr; COLLINS, G. AND TRAUB, R. (1976) "Survival of Creutzfeldt-Jakob Disease virus in formal-fixed brain tissue", New Eng J Med, 294:10 : 553.
 13. GAJDUSEK, D.C.; GIBBS, C.J., Jr; ASHER, D.M. (1977) "Precautions in medical care of, and in handling materials from, patients with transmissible virus dementia (Creutzfeldt-Jakob disease)", New Eng J Med, 297: 1253-1258.
 14. GAJDUSEK, D.C. (1985) "Hypothesis: Interference with axonal transport of neurofilament as a common pathogenic mechanism in certain diseases of the CNS", New Eng J Med, 312: 711-719.
 15. GAJDUSEK, D.C. (1987) "The transmissible dementias and other brain disorders caused by unconventional viruses: relationship of transmissible to nontransmissible amyloidosis of the brain", in "Viruses, Immunity and Mental Disorders" (E. Kurstak, Z.J. Lipowski and P.V. Morozov, editors), Plenum Medical Books, New York. pp: 3-22.
 16. GIBBS, C.J., JR; GAJDUSEK, D.C. AND ALPERS, M.P. (1969) "Attempts to transmit subacute and chronic neurological diseases to animals, with a progress report on the experimental transmission of Kuru to chimpanzees" in: "Pathogenesis and etiology of demyelinating diseases", Proceedings of the workshop on contributions to the pathogenesis and etiology of demyelinating diseases, Locarno, Switzerland, May 31-June 3, 1967 (K. Burdzy and P. Kallos, editors) pp:519-552 and 585-601.
 17. GIBBS, C.J., Jr; MASTERS, C.L. AND GAJDUSEK, D.C. (1983) "Creutzfeldt-Jakob Disease: Synonyms" in: Bibliography of Creutzfeldt - Jakob Disease", NIH Publication N° 83-1952, reprinted March 1983 pp: 149-153.
 18. GOLDGABER, D.; LERMAN, M.; McBRIDE, W.; SAFFIOTTI, V. AND GAJDUSEK, D.C. (1987) "Isolation, Characterization and chromosomal localization of cDNA clones coding for the precursor protein of amyloid of brain in Alzheimer's Disease, Down's Syndrome and Aging", Pr Nat Acad Sci. USA.
 19. HARTER, D.H. AND PETERSDORF, R.G. (1987) "Viral diseases of the CNS: Aseptic meningitis and encephalitis" / "CNS diseases due to slow virus infection", chapter 347 in: "Harrison's Principles of Internal Medicine" (E. Braunwald et al, editors), McGraw-Hill books, New York, 11th Edition, pp: 1991-1995.
 20. HSIAO, K. and PRUSINER, S.B. (1990) "Inherited human prion diseases", Neurology, 40: 1820-27.
 21. HSIAO, K.K.; SCOTT, M.M.; FOSTER, D. (1990) "Spontaneous neurodegeneration in transgenic mice with mutant prion protein" Science, 250 : 1587-90.
 22. KITAMOTO, T.; TATEISHI, J.; TASHIMI, T. (1986) "Amyloid plaques in Creutzfeldt-Jakob Disease Stain with prion protein antibodies", Ann Neurol, 20:204-208.
 23. KLATZO, IGOR; GAJDUSEK, D.C. AND ZIGAS, V. (1959) "Pathology of Kuru", Lab Invest, 8:4 pp: 799- 847.
 24. KRETZSCHMAR, H.A.; HONOLD, G.; SEITELBERGER, F. (1991) "Prion protein mutation in family first reported by Gertsmann, Strüssler and Scheinker", The Lancet, 337 (May 11) 1160-61.

25. LIPOWSKI, Z.J. (1987) "Introduction" in: "Viruses, Immunity and Mental Disorders" (E. Kurstak, Z.J. Lipowski and P.V. Morozov, editors), Plenum Medical Books, New York. pp: xiii.
26. MASTERS, C.L.; GAJDUSEK, D.C. AND GIBBS, C.J., Jr. (1981) "Creutzfeldt-Jakob Disease virus isolation from the Gertsman- Strüssler Syndrome", Brain, 104: 559-588.
27. MERZ, P.A.; WISNIEWSKI, H.M.; Rubenstein, R. AND KASCSAK, R.J. (1986) "Immunological studies on paired helical filaments and amyloid of Alzheimer's Disease", Discuss Neurosci, 3:(1): 58-68.
28. PRUSINER, S.B.; McKINLEY, M.P.; GROTH, D.F. (1981) "Scrapie agent contains a hydrophobic protein", Proc Natl Acad Sci USA, 78: 6675- 6679.
29. PRUSINER, S.B.; COCHRAN, S.P.; GROTH, D.F. (1982) "Measurement of the Scrapie agent using an incubation time internal assay", Ann Neurol, 11:353-358.
30. PRUSINER, S.B.; BARRY, R.A.; McKINLEY, M.P. (1987) "Prion Diseases", in: "Viruses, Immunity and Mental Disorders" (E. Kurstak, Z.J. Lipowski and P.V. Morozov, Editors), Plenum Medical Books, New York. pp: 23-32.
31. RAVENHOLT, R.T.; FOEGE, W.H. (1982) 1918 "Influenza, encephalitis lethargica, Parkinsonism", The Lancet, 2: 860-864.
32. VERGARA, I.; TORO, G.; ROMAN, G.; MAIZTEGUI, J.; ENRIA, D. y FERNANDEZ, N. (1983) "Infecciones virales del sistema nervioso central", en "Neurología", capítulo 28 (E. Bustamante, J.P. Recagno y M.M. Velasco, directores), Editorial "El Ateneo", BB.AA., pp: 411-417.
33. VERNON, M.L.; HORTA-BARBOSA, L.; FUCCILLO, D.A. (1970) "Viruslike particles and nucleoprotein-type filaments in brain tissue from two patients with Creutzfeldt-Jakob Disease", The Lancet, 1: 7654: 964-967.
34. WORSTER-DROUGHT, C.; HILL, T.R. AND McMENEMEY, W.H. (1933) "Familial presenile dementia with spastic paralysis", J Neurol Psychop 14: 33 : 27-34.

AGRADECIMIENTOS

Un especial reconocimiento a la cortesía y bondad del Dr. D. Carleton Gajdusek (NINDS-NIH) por su desinteresada colaboración y abundante bibliografía remitida, sin la cual el presente trabajo hubiese sido imposible realizarlo. También a la paciencia, comprensión y ayuda mecanográfica de mi esposa Sra. Diana González de García.

Agradezco asimismo el apoyo y la confianza que siempre me demostró el Dr. Roberto Ramos G., Jefe Médico de mi Centro de trabajo, y de mi Maestro Dr. Hugo Díaz V. Jefe del Curso en la U.N.F.V., del cual soy Profesor.

Dirección Postal : Jr. Pachacutec Nº 2156

Lima - 14. PERU

