

## Identificación clínica y patológica de las diversas formas de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob en Chile

LUIS CARTIER R., GONZALO QUIROZ Z.,  
MARCELO LEIVA H., CARMEN VERGARA R.

### Clinical and pathologic identification of different forms of Creutzfeldt Jakob disease in Chile

**Background:** The identification of clinical and pathological forms of Creutzfeldt Jakob Disease (CJD) started with the first cases of the disease. Genetic and biomolecular prion status assessment are allowing now a better classification. **Aim:** To identify the clinical forms of the disease that exist in Chile, based on clinical and neuropathological data. **Patients and Methods:** Review of records of 40 patients with CJD in whom a complete history, clinical details and neuropathological studies were available. Clinical aspects were grouped into five categories: behavioral and cognitive changes, sleep and alertness, visual impairment, motor disturbances, myoclonus and epilepsy. The neuropathological examination in each case allowed us to evaluate the damage of 13 areas of the central nervous system. **Results:** Five forms of CJD were identified. The classic form was present in 28 patients (70%), the Heidenhain form was present in five (12.5%), the ataxic form in four (10%), the form with Kuru plaques in two (5%) and the Vacuolar was present in one patient (2.5%). **Conclusions:** The variety and forms of CJD in Chile do not differ substantially from those found abroad.

(Rev Med Chile 2012; 140: 161-168.

**Key words:** Ataxia; Creutzfeldt Jakob disease; Pathology, clinical.

Creutzfeldt en 1920 y Jakob en 1921 describieron una demencia de instalación subaguda, vinculada a una degeneración espongiiforme de la corteza y de los núcleos basales del cerebro<sup>1</sup>. Gajdusek y cols en 1966 y Gibbs y cols en 1968 demostraron que la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) era una demencia transmisible a animales de experimentación<sup>2,3</sup>. Prusiner en 1982 identificó una “proteína infectante”, como el agente causal de la enfermedad, que denominó prión<sup>4</sup>. Seguidamente se demostró que éste correspondía a una proteína de membrana sináptica normal<sup>5</sup> que al modificar su disposición espacial o plegamiento, se hacía patológica<sup>6</sup>. Esta anomalía sería generada por mecanismos aún no identificados.

Estudiados por Marín y Vial, ya en el año 1964, se comunicaron los primeros pacientes chilenos

con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob<sup>7</sup>. Luego, Rojas y Kase, presentaron una forma de Heidenhain<sup>8</sup> y en 1972 Lagos y cols, agregaron cinco casos<sup>9</sup>. Cartier y Gálvez publicaron once nuevos pacientes en el año 1977, logrando reunir en la década de 1980-89 una serie de 69 enfermos con estudio clínico y neuropatológico<sup>10,11</sup>.

Debido a la alta frecuencia de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en nuestro país, en 1985 el Ministerio de Salud inició una vigilancia epidemiológica, que permitió establecer en Chile una incidencia de tres casos por millón de habitantes por año<sup>12</sup>. Estudios clínico-epidemiológicos y genéticos chilenos han demostrado una importante prevalencia de formas familiares de la ECJ, que sobrepasa el 30%, donde todos los casos estudiados se han encontrado vinculados a la heterogeneidad del codón 200<sup>13,14</sup>.

Departamento de Ciencias  
Neurológicas Oriente,  
Facultad de Medicina,  
Universidad de Chile.  
Servicio de Neurología,  
Hospital del Salvador.

Recibido el 20 de abril de  
2011, aceptado el 25 de  
octubre de 2011.

Correspondencia a:  
Dr. Luis Cartier R.  
Departamento de Ciencias  
Neurológicas Oriente  
Facultad de Medicina  
Universidad de Chile.  
Fono 5753555  
E mail: lcartier@med.  
uchile.cl

Parchi y cols en el año 1999, basados en un estudio clínico, biomolecular y neuropatológico de 300 pacientes de la forma esporádica de la ECJ, provenientes de la Comunidad Europea, lograron tipificar formas clínicas que habían sido previamente visualizadas<sup>15</sup>. Establecieron seis subtipos de la enfermedad, donde por definición quedó excluida la nueva variante de la enfermedad (CJD-nv) descrita en el Reino Unido por Will<sup>16</sup> y definida molecularmente por Collinge y cols en 1996<sup>17</sup>. Todos estos estudios permitieron establecer una significativa relación entre la expresión clínica, la intensidad, localización y características del daño neuropatológico.

Basados en esos hallazgos y en que las áreas inicialmente dañadas por la enfermedad debían mostrar un mayor compromiso al momento de la evaluación histopatológica, se realizó este estudio.

### Pacientes y Método

Se estudiaron 40 pacientes en los que se dispuso de la historia y detalles clínicos completos, así como de un estudio neuropatológico que incluía 13 segmentos del sistema nervioso central.

Estos pacientes ingresaron al Hospital del Salvador entre los años 1980 y 2000, y en ellos se analizó la secuencia y desarrollo de los síntomas clínicos, que fueron agrupados en cinco rubros: 1) cambios conductuales y cognitivos, 2) estado de vigilancia y sueño, 3) compromiso visual, 4) alteraciones motoras y 5) fenómenos mioclónicos y epilépticos (Tabla 1). En base a estos parámetros se definieron clínicamente asociado a la intensidad y tiempo de evolución las siguientes formas clínicas: Clásica, Heidenhain, Atáxica, con placas de Kuru y Vacuolar.

Desde el punto de vista neuropatológico se estudió en cada paciente, en cortes de parafina, teñidos con hematoxilina y eosina, 13 áreas del sistema nervioso central (SNC): Corteza frontal, temporal, parietal y occipital, hipocampo, núcleos estriado, tálamo, sustancia nigra y lámina cuadrigémina (mesencéfalo), núcleo ceruleus (protuberancia), oliva bulbar, cerebelo y médula. Para evaluar las alteraciones se consideraron tres parámetros histopatológicos: espongirosis, gliosis y pérdida neuronal. Se realizó una evaluación semicuantitativa del daño, en base a valores estimativos de 0 a 3 en cada uno de los aspectos evaluados. Cero representa la ausencia de compromiso y

del uno al tres un compromiso ascendente (leve, mediano o intenso). El estudio histopatológico fue realizado por dos observadores independientes, que establecieron un índice de daño de los distintos segmentos analizados, a través del promedio de los tres parámetros analizados.

En base a la secuencia e intensidad de los parámetros clínicos, vinculados con el índice de daño histopatológico, se pudo establecer una correlación clínico-patológica, que permitió definir en este grupo de pacientes las formas de la ECJ existentes en Chile.

### Resultados

En base a los 40 casos, se logró identificar 5 formas de la ECJ que se manifiestan en Chile: se observaron veintiocho pacientes (70%) de la forma clásica; cinco casos (12,5%) de la forma de Heidenhain; cuatro enfermos (10%), de la forma atáxica; dos casos de la forma con placas de Kuru (5%) y un paciente con la forma vacuolar (2,5%). De acuerdo a los hallazgos se traza un perfil clínico-patológico de las cinco formas identificadas en nuestro medio.

#### Forma clásica

La edad de comienzo fue de 57 años (35-75), la sobrevida de 5,2 meses ( $\pm 2,7$ ), con predominio de pacientes de sexo femenino en este grupo (69%).

**Tabla 1. Resumen de los parámetros utilizados para evaluación clínica**

Cambios conductuales y cognitivo	Quiebre de la personalidad Alteración de conducta Cambios cognitivos Alteración del lenguaje y/o habla
Vigilancia y sueño	Cambio de la alerta
Compromiso visual	Alucinaciones Perturbaciones de la visión Amaurosis
Compromiso motor	Inestabilidad de la marcha Temblor de reposo Distonías y diskinesias Síndrome cerebeloso Déficit motor focal
Fenómenos mioclónicos y epilépticos	Mioclónias Convulsiones

En esta forma clínica el 38% de los pacientes correspondió a formas familiares de la ECJ.

La enfermedad comienza afectando aspectos cognitivos y conductuales, que establecen el quiebre de la "línea vital". Se definen cambios en la personalidad, que originan conductas desajustadas. Se agregan trastornos del habla y alteraciones del lenguaje. Los fenómenos cognitivo-conductuales se mezclan con inestabilidad de la marcha y temblor de las extremidades superiores, no siempre con conciencia de enfermedad. Con la progresión del cuadro, se agregan diskinesias, signos cerebelosos y piramidales sin Babinski. También alteraciones visuales, que los pacientes definen como visión borrosa, y que son defectos del campo visual, o de la instalación de una ceguera cortical. Se pueden acompañar de alucinaciones visuales que preceden o siguen a la ambliopía. En muchos de ellos se observa una apertura palpebral inusualmente amplia, con una aparente retracción del párpado superior, que origina una mirada sin contenido, que hemos definido como "mirada hierática" o perpleja.

Estos pacientes suelen mantenerse vigiles de manera anormal y generalmente tienen el antecedente de insomnio al comienzo de la enfermedad. Muchos de ellos pueden mantenerse despiertos por largos períodos.

Esta forma clínica se acompaña habitualmente de mioclonías que aparecen en etapas avanzadas de la enfermedad. Son contracciones aisladas o sincrónicas que se observan en las extremidades y la cara, de variable amplitud y frecuencia, pudiendo predominar en un lado. Son infrecuentes las crisis convulsivas generalizadas, excepcionalmente desencadenan un status epiléptico. El EEG mostró un patrón de ondas pseudoperiódicas en el 76,9% de los casos.

El estudio neuropatológico evidenció una espongiosis fina tanto en la corteza como en los núcleos basales (Figura 1a). La espongiosis fue más intensa en putamen-caudado, y en regiones parieto-occipitales. Mientras que la gliosis y pérdida neuronal predominaba en la corteza y el tálamo. En esta forma el mayor daño combinado se observó en la región occipital (Gráfico 1).

#### **Forma de Heidenhain**

La edad de comienzo fue de 60 años (50-68). La sobrevida de 3 meses ( $\pm 1$ ). En esta serie el 75% de los pacientes era de sexo masculino y el 100% correspondió a formas esporádicas.

Inician su cuadro con una intranquilidad

inmotivada que se asocia a irritabilidad, suelen mantener conciencia de enfermedad. La disartria es precoz, con variable compromiso del lenguaje. Aparecen simultáneamente alteraciones de la visión, que se acompaña de alucinaciones visuales, inestabilidad de la marcha y síndrome cerebeloso bihemisférico. Cuando llega la amaurosis mantienen una mirada hierática con ojos bien abiertos a pesar de la pérdida visual. El compromiso motor es muy importante con una ataxia que le impide estar de pie. Suelen mostrar mioclonías precoces e intensas y frecuentemente tienen crisis convulsivas generalizadas. El EEG mostró un patrón de ondas pseudoperiódicas en todos los casos evaluados.

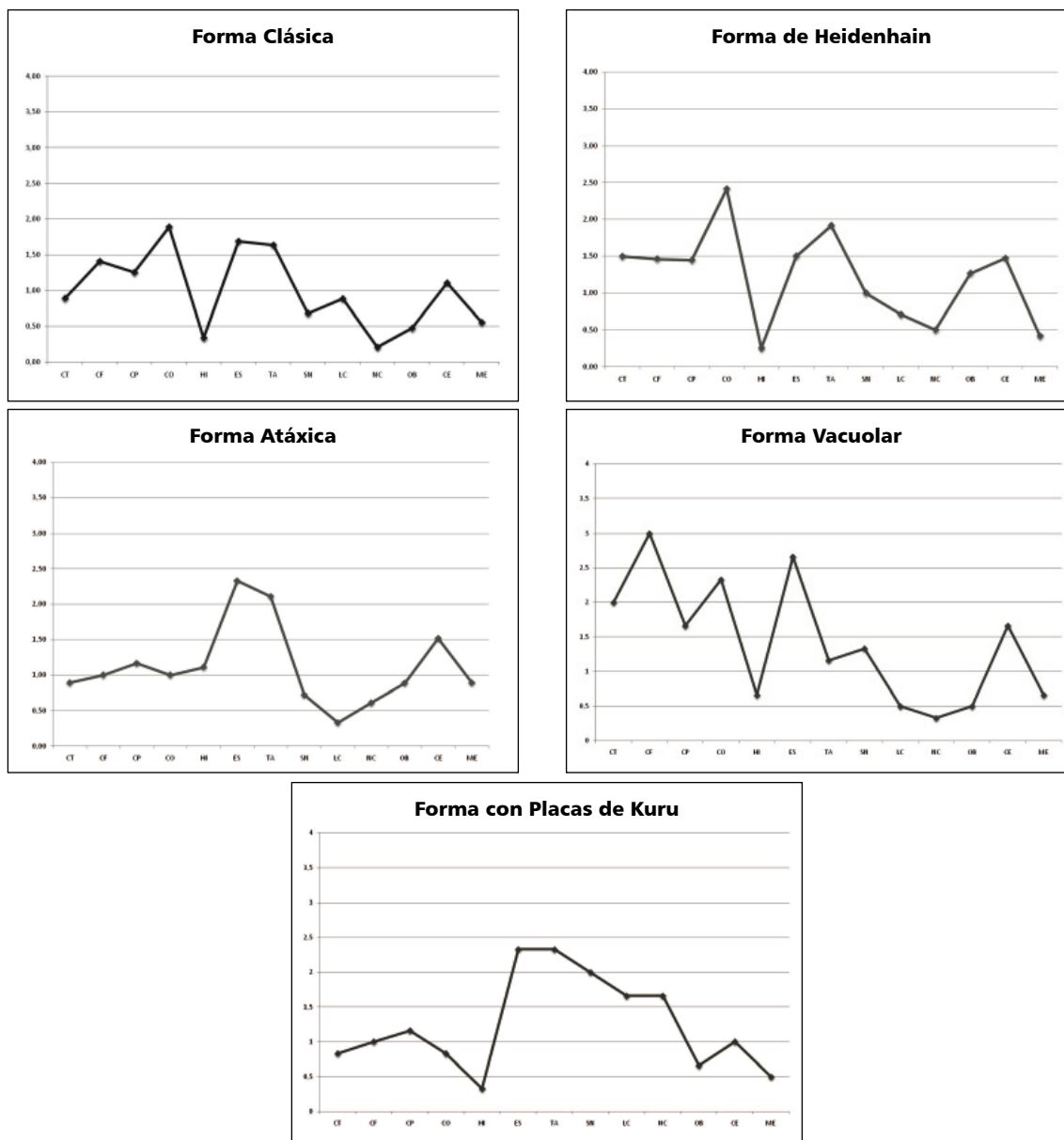
En este grupo de pacientes predominó el daño combinado en las cortezas occipital y temporal, así como en el tálamo y el cerebelo (Figura 1b). Observándose que predominaba la espongiosis y la pérdida neuronal sobre la reacción glial, posiblemente debido al poco tiempo de evolución. También quedó la impresión que la espongiosis tenía mayor calibre que en la forma clásica (Gráfico 1).

#### **Forma atáxica**

La edad de inicio fue de 53 años (48-58). La sobrevida de 9 meses ( $\pm 1$ ). El 66,7% de los pacientes eran de sexo femenino y el 100% de esta serie tenía antecedentes familiares de la ECJ.

La principal queja al comienzo de la enfermedad es el déficit de la memoria. Se ven decaídos con lenguaje empobrecido, sin alteraciones de la vigilancia, ni visuales. Presentan de manera característica inestabilidad de la marcha, que se asocia a un síndrome cerebeloso vermiano, de instalación paulatina en el transcurso de varias semanas, que se asocia a un temblor de extremidades superiores. Sin otras alteraciones motoras relevantes. En un enfermo hubo dudosa presencia de mioclonías. El EEG tenía alteraciones inespecíficas en todos los casos evaluados.

Aunque se presumiría un mayor daño del cerebelo, el mayor compromiso se cuantificó en los núcleos basales, tanto en el tálamo como en el estriado, es la forma clínica que tiene el mayor compromiso talámico (Figura 2a). La espongiosis es de variable factura en las distintas áreas, siendo más intensa y variada en los núcleos estriados, tálamo y vermis cerebeloso. La pérdida neuronal también es significativamente mayor en el tálamo así como en la corteza parietal. La gliosis es poco notable en la mayoría de las áreas (Gráfico 1).



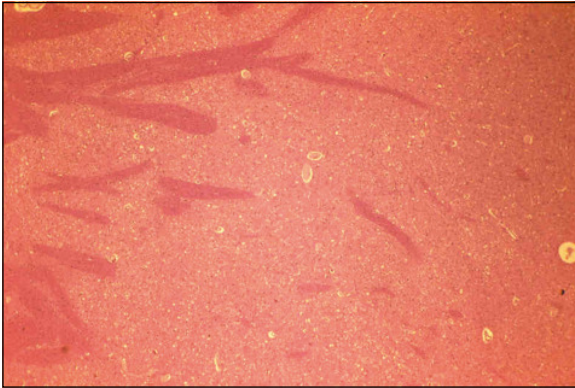
**Gráfico 1.** Intensidad del daño neuropatológico en las distintas formas de la ECJ. CT: corteza temoral; CF: corteza frontal; CP: corteza parietal; CO: corteza occipital; HI: hipocampo; ES: estriado; TA: tálamo; SN: sustancia nigra; LC: lámina cuadrogémina; NC: núcleo coeruleus; CE: cerebelo; ME: médula espinal.

### *Forma con placas de Kuru*

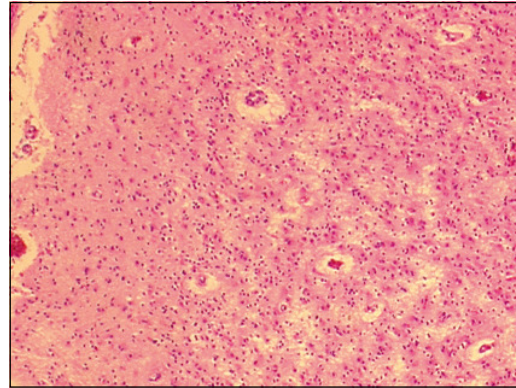
La edad de inicio fue a los 54 años (52-56). La sobrevida llegó a 19 meses (16-22). Ambos casos eran de sexo masculino y correspondían a formas esporádicas.

Estos pacientes fueron cambiando lentamente,

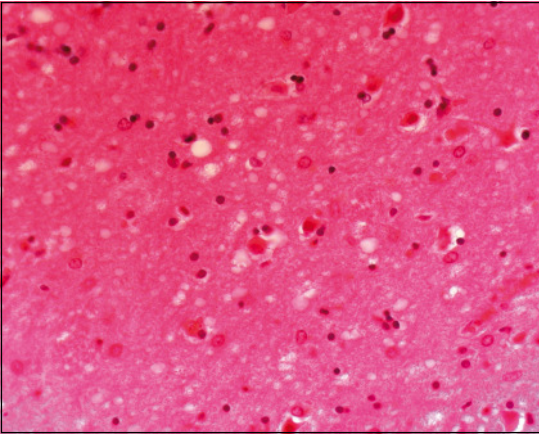
desarrollando un deterioro cognitivo simple, especialmente centrado en fallas de la memoria. También mostraron ecopraxia y perseveraciones, en el contexto de un cuadro de desequilibrio de la marcha poco relevante y sin temblor. Uno de los pacientes presentó circunstancialmente alu-



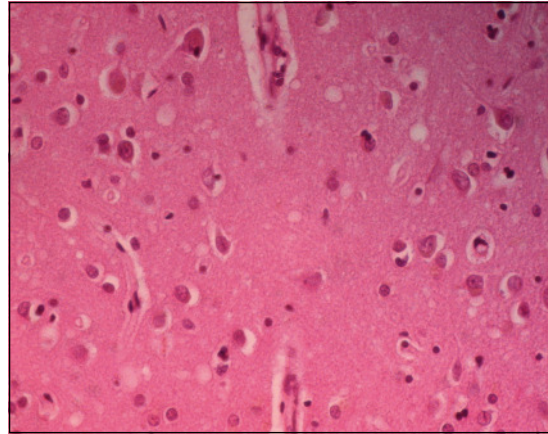
**Figura 1a.** Intensidad del daño neuropatológico en las distintas formas de la ECJ. Forma Clásica. Cuerpo estriado, HE x 100. Espongiosis de pequeño calibre difusa, característica de las formas clásicas de la ECJ.



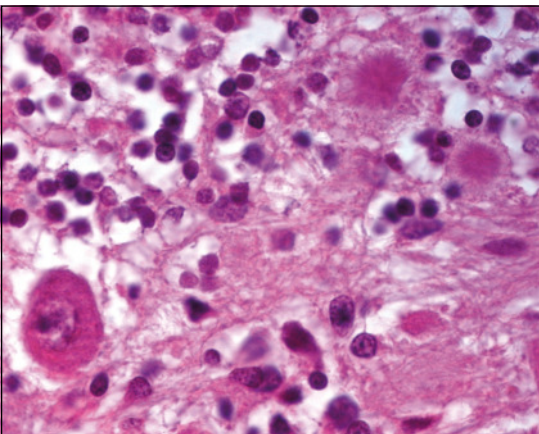
**Figura 1b.** Intensidad del daño neuropatológico en las distintas formas de la ECJ. Forma de Heidenhain. Corteza Occipital HE x 150. Severa atrofia con desaparición de las neuronas y reemplazo por tejido glial.



**Figura 2a.** Intensidad del daño neuropatológico en las distintas formas de la ECJ. Forma Atáxica. Tálamo HE x200. Espongiosis de calibre mediano, pérdida neuronal, proliferación glial.



**Figura 2b.** Intensidad del daño neuropatológico en las distintas formas de la ECJ. Forma Vacuolar. Corteza límbica, HE x200. Abundante espongiosis de calibre mediano a grande, confluentes. Pérdida neuronal sin gliosis.



**Figura 3.** Intensidad del daño neuropatológico en las distintas formas de la ECJ. Forma con Placas de Kuru. Cerebelo, HE x300. Banda de células de Purkinje donde se observan 2 placas de Kuru eosinófilas. Disminución de la capa granular y aumento de la glia de Bergmann.

cinaciones visuales, sin alteraciones de la visión. Desarrollaron progresivamente un compromiso cerebeloso y piramidal bilateral, con reflejos de liberación axial como palmo-mentoniano y glabellar. No hubo evidencias de un cambio significativo de la vigilancia hasta el final. El EEG mostraba alteraciones inespecíficas y ninguno de los dos pacientes desarrolló el patrón de ondas psudoperiódicas.

Llamó la atención una espongiosis poco expresiva, que se manifestaba especialmente en el lóbulo frontal y en el tálamo, así como en estructuras mesencéfalo-protuberanciales, como sustancia nigra y locus coeruleos. No se encontró una gliosis significativa y la pérdida neuronal tampoco era relevante. En estos pacientes hizo relieve la presencia de placas de Kuru localizadas en el área entre la capa granular y molecular del cerebelo, sector que habitualmente ocupan las células de Purkinje (Figura 3). También se pudieron observar placas de Kuru en los núcleos talámicos de uno de los casos (Gráfico 1).

#### *Forma vacuolar*

La enfermedad se inició a la edad de 59 años. La duración fue de 9 meses. Era un paciente de sexo masculino que correspondía a una forma esporádica.

Comenzó su enfermedad con conductas heréticas, caracterizadas por pequeños robos y gestos y conductas bizarras que repetía estereotipadamente. Posteriormente, mostró alteraciones sintácticas del lenguaje que lo llevaron a hacerse incomprensible, situación que no parecía percibir. Después apareció dificultad en la comprensión del lenguaje, que en poco tiempo lo llevaron al mutismo. Se definió una hipertonia extrapiramidal, con reflejos osteotendineos conservados y plantares flexores. En la etapa final aparecieron mioclonías poco significativas, localizadas en la cara. En el noveno mes llegó a la akinesia y falleció. El EEG era inespecífico y nunca mostró el patrón de ondas pseudoperiódicas.

Desde el punto de vista neuropatológico llamó la atención un importante daño frontal, donde la espongiosis, gliosis y pérdida neuronal obtuvieron un máximo de puntaje, seguido por la corteza límbica, temporal y occipital, con menor compromiso parietal (Figura 2b). El estriado apareció muy dañado, siendo este daño de los más altos entre todas las formas clínicas. Las estructuras del tronco

cerebral presentaban un daño mínimo. Esta forma clínica afectó preferentemente las áreas encefálicas anteriores o frontotemporales (Gráfico 1).

#### **Discusión**

Prusiner en 1982 identificó la proteína prión como PrP<sup>Sc</sup>, que significa proteína del scrapie resistente a la proteólisis<sup>4</sup>, isoforma anormal de la proteína natural PrP<sup>C</sup> (celular), cuya estructura espacial es rica en  $\alpha$ -hélices, en cambio el prión muestra predominio de bandas  $\beta$ . El paso de  $\alpha$  hélices a bandas  $\beta$ , sería la base molecular para el proceso de cambio estructural que tiene como resultado el mal plegamiento de la proteína<sup>18</sup>. Los mecanismos moleculares por los cuales se produce el cambio de la disposición espacial no han sido establecidos.

Hasta entonces se pensaba que la ECJ era unívoca, con distintas expresiones clínicas dentro de este contexto. Sin embargo, los cambios de disposición espacial o plegamiento de la proteína prión, han permitido identificar distintas cepas o tipos de priones, que parecen relacionarse con la expresión clínico-patológica de la enfermedad. Los diferentes plegamientos de la proteína modifican su respuesta a la actividad enzimática, dejando distintos residuos no degradables, que dependiendo del punto de corte por la proteinasa K, definen las cepas de priones<sup>19</sup>. De esta manera, se ha podido identificar al menos cuatro cepas, las que junto al polimorfismo del codón 129 del gen, han hecho surgir la clasificación genético-molecular de la ECJ<sup>17</sup>. En esta idea, Parchi y cols el año 2000, sugirieron que el polimorfismo del codón 129 del gen de la proteína prión, se relacionaba con el riesgo de padecer la enfermedad y permitía definir sus características clínicas. Los trabajos posteriores de Gambetti y cols, intentaron establecer una clasificación definitiva. Nosotros tomamos esta clasificación para la identificación de nuestros pacientes<sup>20</sup>.

Desde el punto de vista neuropatológico en nuestra serie se logró identificar al menos 5 patrones histopatológicos, que tienen concordancia con lo descrito en la literatura<sup>17,20</sup>. También encontramos una coherencia entre los hallazgos histopatológicos, refiriéndonos a áreas e intensidades de las lesiones, con las características del cuadro clínico. En Chile, la forma clásica, como en todas

**Tabla 2. Distribución del índice de daño histopatológicos de nuestros casos en correlación a la Clasificación Genético-Molecular de Gambetti y cols**

Forma clínica	Área evaluada					Definición genético-molecular	
	Corteza FP	Corteza occipital	Estriado	Tálamo	Cerebelo	Forma genética	Cepa Prión
Clásica	1,37	1,92	1,75	1,55	0,93	MM	1
Heidenhain	1,45	2,42	1,50	1,92	1,47	MV	1
Atáxica	1,08	1,00	2,33	2,11	1,51	VV	2
Con Placas de Kuru	1,08	0,83	2,33	2,33	1	MV	2
Vacuolar	2,33	2,33	2,66	1,16	1,66	VV	1

partes del mundo, es la predominante. Asimismo, visualizamos que la forma de Heidenhain es muy frecuente en nuestro medio y permitió una plena identificación que la separa claramente de la forma clásica. La forma cerebelosa tiene una incidencia similar a lo descrito por otros grupos, igualmente que la forma con placas de Kuru. La forma vacuolar, en el caso que estudiamos, se expresó clínicamente como una demencia fronto-temporal, por ello en un principio pensamos que sería un buen modo de identificar a esta forma.

Como hemos dicho, en base al estudio clínico-patológico, pudimos definir las formas de la ECJ, en concordancia con la clasificación de Gambetti<sup>20</sup>. Establecida la correlación anatomo-clínica se visualizó que las formas que afectan preferentemente estructuras corticales y que tienen una expresión clínica concordante con ese daño, en la clasificación de Gambetti se correlacionan molecularmente a la cepa 1. Así mismo, el grupo donde el daño predominante está en los núcleos basales y estructuras posteriores, se asocian al plegamiento determinado por el tipo 2 de la proteína prión de la clasificación de Gambetti. Basado en esta correlación se puede identificar una diferencia histopatológica entre estas dos cepas de priones (Tabla 2).

Creemos que el gran hallazgo de Parchi<sup>15</sup>, más que su clasificación genético-molecular, es haber establecido el perfil histopatológico de las distintas formas de la ECJ, que se expresan de modo semejante en Chile tanto en las formas esporádicas como familiares de acuerdo a nuestro estudio.

Por ello, pareciera que la cepa del prión, más que el polimorfismo del codón 129, sería lo sig-

nificativo en el desarrollo de las distintas formas de ECJ.

El ejemplo más relevantes del menor valor de la condición genética se observa en la ECJ nueva variante, que desde el punto de vista clínico, evolutivo y neuropatológico aparece como una forma distinta a la de la forma clásica de la ECJ, donde ambas expresan M/M en el codón 129, pero difieren en el tipo de prión, que en la ECJnv es de tipo 4 y en la forma clásica es de tipo 1<sup>17</sup>.

Creemos haber perfilado de manera suficientemente clara, de acuerdo a las condiciones actuales, las formas de la enfermedad de Creutzfeldt Jakob existentes en Chile. Sin embargo, pensamos que aún faltan muchos aspectos que deben definirse antes de dar por concluida una clasificación definitiva de las formas de la enfermedad.

## Referencias

1. Polo JM, The history and classification of human prion diseases, *Rev Neurol* 2000; 31 (2): 137-4.
2. Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Alpers M. Experimental transmission of a Kurulike syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966; 209: 7946.
3. Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC, Asher DM, Alpers MP, Beck E, Daniel PM, et al. Creutzfeldt Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* 1968; 161: 3889.
4. Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216: 136-144
5. Clarke A., Jackson GS., Collinge J. The molecular biology of prion propagation *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356: 185-95.

6. Oesch B, Westaway D, Wälchli M, McKinley MP, Kent SB, Aebersold R, et al. A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. *Cell* 1985; 40: 735-46.
7. Marin O, Vial J de DA. Neuropathological and ultrastructural findings in two cases of subacute spongiform encefalopathy. *Neuropath* 1964; 4: 218-29.
8. Rojas G, Kase JC Síndrome de Heidenhain. Presentación de un caso. *Neurocirugía* 1969; 27:110-116.
9. Lagos N, Gálvez S, Rojas G Degeneración cortico-estrío-espinal. Síndrome de Jakob-Creutzfeldt. *Neurocirugía* 1972; 30: 5-34.
10. Cartier L, Gálvez S. Corpusculos intranucleares de las neuronas de sustancia nigra. Estudio anatómico clínico de 11 casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Rev. Neurocirugía* 1977; 35: 5-24.
11. Gálvez S., Cartier L. Análisis clínico de una serie de 69 casos definitivos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob ocurridos en Chile entre 1960 y 1985. *Rev Med Chile* 1989; 115: 1148-54.
12. Marincovich B, González C. Boletín electrónico El Vigía (MINSAL, Chile) 2005; 23: 18-20.
13. Cartier RL, Fernández OJ, Ramírez VE. Genetic markers in four Chilean families with familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Rev Med Chil* 2006; 134 (9): 1116-22.
14. Brown P, Gálvez S, Goldfarb LG, Nieto A, Cartier L, Gibbs CJ Jr, et al. Familial Creutzfeldt-Jakob disease in Chile is associated with the codon 200 mutation of the PRNP amyloid precursor gene on chromosome 20. *J Neurol Sci* 1992; 112: 65-67.
15. Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999; 46: 224-33.
16. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347: 921-5.
17. Collinge J, Sidle KC, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. *Nature* 1996; 383: 685-90.
18. Pan KM, Baldwin M, Nguyen J, Gasset M, Serban A, Groth D, et al. Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 10962-6.
19. Bessen RA, Marsh RF. Biochemical and physical properties of the prion protein from two strains of the transmissible mink encephalopathy agent. *J Virol* 1992; 66: 2096-101.
20. Gambetti P, Kong Q, Zou W, Parchi P, Chen SG. Sporadic and familial CJD: classification and characterisation. *Br Med Bull* 2003; 66: 213-39.