



ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JACOB: A PROPÓSITO DE UN CASO CON PROTEÍNA 14-3-3 Y RESONANCIA MAGNÉTICA POR DIFUSIÓN PESADA

Dr. Krikor Postalian*
Dr. Catherine Mariño**
Dra. Jenny López**
Dr. Gerardo Amundaray**

Resumen

La enfermedad de Creutzfeldt-Jacob es una entidad causada por priones que se caracteriza por la clínica de demencia, ataxia y mioclonías de evolución rápida. El diagnóstico definitivo se hace mediante biopsia cerebral o autopsia y se utilizan métodos inmunohistoquímicos para detectar la proteína priónica tisular. Sin embargo existen otros métodos con alta especificidad como la resonancia magnética nuclear por difusión pesada y la proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo las cuales en conjunto con la clínica nos dan un diagnóstico altamente probable. Este trabajo trata sobre un paciente masculino de 67 años quien presenta ataxia, demencia y mioclonías de rápida evolución, proteína 14-3-3 positiva en líquido cefalorraquídeo y difusión pesada con signos de hiperintensidad cortical y en núcleos basales lo cual nos hace concluir probable enfermedad de Creutzfeldt-Jacob.

Palabras clave: Enfermedad de Creutzfeldt -Jacob. Resonancia magnética nuclear por difusión pesada. Proteína 14-3-3.

Introducción

Las encefalopatías espongiformes transmisibles son enfermedades neurodegenerativas fatales, cuyas primeras descripciones datan del siglo XVIII, (el Scrapie de las ovejas y las cabras). Sin embargo, el manejo más profundo de este tipo de encefalopatías data de mediados del siglo XX. En 1959 el Dr. William Hadlow, observó similitudes histopatológicas entre el Scrapie de las ovejas y el Kuru de los humanos. Esta última enfermedad registrada en Nueva Guinea entre los miembros de comunidades aborígenes que practicaban el rito de ingerir masa encefálica de sus familiares muertos⁽¹⁾.

El síndrome de Creutzfeldt Jacob o encefalopatía espongiforme humana, es una enfermedad cuyas primeras descripciones fueron hechas por Creutzfeldt en 1920 y Jacob en 1921. El Dr. Carleton Gajdusek ganó en 1976 el premio Nobel de fisiología y medicina al inyectar un cerebro humano infectado con Kuru en un chimpancé, logrando transmitirle la enfermedad.

El término "prion" fue introducido por Stanley Prusiner en 1982, quien identificó la proteína del Prion PrP en neuronas infectadas⁽²⁾.

La enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (ECJ) es una enfermedad degenerativa del sistema nervioso central (SNC) causada por priones (proteína resistente a proteasa que carece de ácidos nucleicos funcionales)⁽³⁾; produce degeneración espongiforme de la sustancia gris y el diagnóstico está basado en una combinación de síntomas y signos clínicos como son demencia rápidamente progresiva, mioclonías, ataxia y otros déficit neurológicos como trastornos visuales, rigidez, falta de coordinación, alucinaciones, somnolencia, signos piramidales y trastornos del habla⁽⁴⁻⁶⁾; alteraciones electroencefalográficas tipo complejos de puntas periódicos^(7,8); y presencia de proteína 14-3-3 en el LCR^(7,9). La demencia total suele ocurrir a los 6 meses del inicio de los síntomas llevando a la incapacidad y luego a la muerte en menos de 1 año, generalmente por causa infecciosa. Sin embargo algunas personas sobreviven hasta 1-2 años.

Para un diagnóstico definitivo (Organización Mundial de la Salud 1998)⁽⁶⁾ se requieren alteraciones

* Neurólogo del Centro Médico de Caracas.

** Médico Residente Centro Médico de Caracas.

del tejido cerebral confirmados por biopsia o autopsia. Las características neuropatológicas de ECJ son cambios espongiiformes, pérdida neuronal, y gliosis astrocítica (10). Por inmunohistoquímica se observa el depósito anormal de proteínas priónicas, PrPSc, en el cerebro (16). Imágenes por RMN difusión pesada típicamente muestran un incremento de la señal en el putamen y núcleo caudado (estriado) en 67 % a 100 % de los pacientes (14,5,22).

A partir de 1996, se incrementa el número de una nueva variante de ECJ (vECJ), que está probablemente ligada a la encefalopatía espongiiforme bovina, reportada en el Reino Unido, Francia e Irlanda (23).

Recientemente se ha demostrado ECJ con otras variantes de la clínica y del fenotipo patológico, correlacionándose con el polimorfismo del codón 129 del gen de la proteína priónica (PRNP) y el tipo de fragmento resistente a proteasa que se acumula en el cerebro (2,15); es por esto que el diagnóstico de ECJ debe ser considerado aunque la clínica sea inusual o los criterios diagnósticos no sean totalmente concluyentes.

La ECJ ha sido relacionada con ataxia cerebelosa mioclónica progresiva (16) y se han reportado casos de síndrome cerebeloso como única sintomatología durante los primeros meses de evolución.

La ECJ puede ser infecciosa, hereditaria (familiar) y esporádica, conformando esta última en el 85 % a 90 % de los casos (4,2). La forma esporádica afecta a ambos sexos por igual y se presenta alrededor de los 60 años. Está caracterizada por un período de incubación prolongado (hasta 30 años) con una incidencia de 1-2 nuevos casos por millón de habitantes por año (4). Sin embargo, se han presentado casos en personas más jóvenes y adolescentes (nueva variante de ECJ) inicialmente en el Reino Unido con manifestaciones psiquiátricas tempranas (17,18).

En el Cuadro 1 se describe las diferentes variedades de las enfermedades por priones en humanos y animales.

Cuadro 1

Espectro de las enfermedades por priones en humanos y animales

Enfermedad por priones	Especie	Etiología
Esporádica ECJ	Humanos	Desconocida (probable mutación somática PRNP)
Familiar Creutzfeldt-Jakob (fECJ)	Humanos	Familiar (mutación línea germinal PRNP)
Latrogénica Creutzfeldt-Jakob (iECJ)	Humanos	Procedimientos quirúrgicos (infección)
Variante ECJ	Humanos	Ingestión de carne de bovinos contaminada, transfusiones.
Kuru	Humanos	Ingestión, ritos caníbales (infección)
Insomnio fatal familiar	Humanos	Familiar (mutación línea germinal PRNP)
Síndrome Gerstmann-Sträussler-Scheinker	Humanos	Familiar (mutación línea germinal PRNP)
Scrapie	Ovejas, cabras	Infección, natural; modo de transmisión no claro
Enfermedad de desgaste crónico (CWD)	Venados, Alces	Infección; modo de transmisión no claro
Encefalitis espongiiforme bovina (BSE)	Ganado	Ingestión carne de bovino contaminada
Encefalopatía transmisible del visón	Visón	Ingestión (infección); Origen no claro
Encefalopatía espongiiforme felina	Gatos	Ingestión de carne de bovino contaminada
Encefalopatía espongiiforme en animales de zoológicos	Bovinos de zoológico, primates	Ingestión de carne de bovino contaminada

Adriano Aguzzi, Mathias Heikenwalder, and Gino Miele. J Clin Invest. 2004;114:153-160.

del tejido cerebral confirmados por biopsia o autopsia. Las características neuropatológicas de ECJ son cambios espongiiformes, pérdida neuronal, y gliosis astrocítica (10). Por inmunohistoquímica se observa el depósito anormal de proteínas priónicas, PrPSc, en el cerebro (16). Imágenes por RMN difusión pesada típicamente muestran un incremento de la señal en el putamen y núcleo caudado (estriado) en 67 % a 100 % de los pacientes (14,5,22).

A partir de 1996, se incrementa el número de una nueva variante de ECJ (vECJ), que está probablemente ligada a la encefalopatía espongiiforme bovina, reportada en el Reino Unido, Francia e Irlanda (23).

Recientemente se ha demostrado ECJ con otras variantes de la clínica y del fenotipo patológico, correlacionándose con el polimorfismo del codón 129 del gen de la proteína priónica (PRNP) y el tipo de fragmento resistente a proteasa que se acumula en el cerebro (2,15); es por esto que el diagnóstico de ECJ debe ser considerado aunque la clínica sea inusual o los criterios diagnósticos no sean totalmente concluyentes.

La ECJ ha sido relacionada con ataxia cerebelosa mioclónica progresiva (16) y se han reportado casos de síndrome cerebeloso como única sintomatología durante los primeros meses de evolución.

La ECJ puede ser infecciosa, hereditaria (familiar) y esporádica, conformando esta última en el 85 % a 90 % de los casos (4,2). La forma esporádica afecta a ambos sexos por igual y se presenta alrededor de los 60 años. Está caracterizada por un período de incubación prolongado (hasta 30 años) con una incidencia de 1-2 nuevos casos por millón de habitantes por año (4). Sin embargo, se han presentado casos en personas más jóvenes y adolescentes (nueva variante de ECJ) inicialmente en el Reino Unido con manifestaciones psiquiátricas tempranas (17,18).

En el Cuadro 1 se describe las diferentes variedades de las enfermedades por priones en humanos y animales.

Cuadro 1

Espectro de las enfermedades por priones en humanos y animales

Enfermedad por priones	Especie	Etiología
Esporádica ECJ	Humanos	Desconocida (probable mutación somática PRNP)
Familiar Creutzfeldt-Jakob (fECJ)	Humanos	Familiar (mutación línea germinal PRNP)
iatrogénica Creutzfeldt-Jakob (iECJ)	Humanos	Procedimientos quirúrgicos (infección)
Variante ECJ	Humanos	Ingestión de carne de bovinos contaminada, transfusiones.
Kuru	Humanos	Ingestión, ritos caníbales (infección)
Insomnio fatal familiar	Humanos	Familiar (mutación línea germinal PRNP)
Síndrome Gerstmann-Sträussler-Scheinker	Humanos	Familiar (mutación línea germinal PRNP)
Scrapie	Ovejas, cabras	Infección, natural; modo de transmisión no claro
Enfermedad de desgaste crónico (CWD)	Venados, Alces	Infección; modo de transmisión no claro
Encefalitis espongiiforme bovina (BSE)	Ganado	Ingestión carne de bovino contaminada
Encefalopatía transmisible del visón	Visón	Ingestión (infección); Origen no claro
Encefalopatía espongiiforme felina	Gatos	Ingestión de carne de bovino contaminada
Encefalopatía espongiiforme en animales de zoológicos	Bovinos de zoológico, primates	Ingestión de carne de bovino contaminada

Adriano Aguzzi, Mathias Heikenwalder, and Gino Miele. J Clin Invest. 2004;114:153-160.

Otro estudio diagnóstico utilizado es la resonancia magnética por difusión pesada (DWI) ^(22,23). Un estudio que comparó a la resonancia magnética convencional y por difusión pesada en pacientes con ECJ comprobada por biopsia, demostró que esta última es más sensitiva que la convencional en ECJ ya que facilita la detección de las lesiones corticales ⁽³⁾. Un análisis retrospectivo de imágenes de RMN cerebral revela que los cambios por difusión pesada pueden ser vistos a más tardar 1 mes luego de los síntomas ⁽³¹⁾. Otras estructuras de materia gris pueden estar afectadas en ECJ incluyendo el hipocampo, la materia gris periacueductal, y el tálamo ⁽²⁾.

La proteína 14-3-3 desempeña una función esencial en la organización de la cascada de la proteincinasa activada por mitógeno/ras/raf, una vía de señalización fundamental para el desarrollo de las neuronas y las células gliales en el SNC ^(24,25). Se ha constituido en un nuevo marcador bioquímico de gran sensibilidad para el diagnóstico en vida de enfermedades por priones, particularmente cuando se examinan los pacientes que padecen demencia progresiva ^(26,27).

La proteína 14-3-3 en LCR tiene una sensibilidad entre 90,6% y 96,0% con especificidad de 84,0% a 96,0 % ⁽²⁸⁻³¹⁾ para ECJ. Se han encontrado falsos positivos en pacientes con daño extensivo del SNC incluyendo hemorragia subaracnoidea, encefalitis viral, síndrome de Retts, síndrome paraneoplásico (encefalitis paraneoplásica límbica y degeneración cerebelar), Alzheimer y demencia con cuerpos de Lewy ⁽³¹⁻³³⁾. Esta proteína está incluida en los criterios de Masters y col. (Ann Neurol. 1979;5:177-88).

En un trabajo reportado de 2 pacientes con demencia rápidamente progresiva y proteína 14-3-3 negativa, ambos con imágenes anormales de DWI y ambos confirmados por biopsia, y RMN convencional-negativa, la DWI demostró lesiones de hiperintensidad en corteza y ganglios basales ⁽³⁴⁾. Esto sugiere una mayor especificidad de la resonancia magnética por difusión pesada respecto a la proteína 14-3-3. La Academia Americana de Neurología reconoce el diagnóstico utilizando proteína 14-3-3, aunque algunos autores han cuestionado la sensibilidad y especificidad de esta prueba ⁽³⁴⁾.

Recientes descubrimientos han revelado que la PrPsc está presente en tejido muscular y bazo en 1/3 de los pacientes con ECJ ⁽³¹⁾.

En este caso nos encontramos con un paciente que presenta demencia rápidamente progresiva, ataxia y mioclonías, con proteína 14-3-3 elevada en LCR y con alteraciones características en la RMN

cerebral por difusión pesada, quien fallece a los 7 meses de inicio de los síntomas, motivo por el cual se hace el diagnóstico altamente probable de enfermedad de Creutzfeldt Jacob.



Figura 1. La imagen de resonancia magnética por difusión pesada muestra imágenes de hiperintensidad anormal en la corteza cerebral en la región frontal.

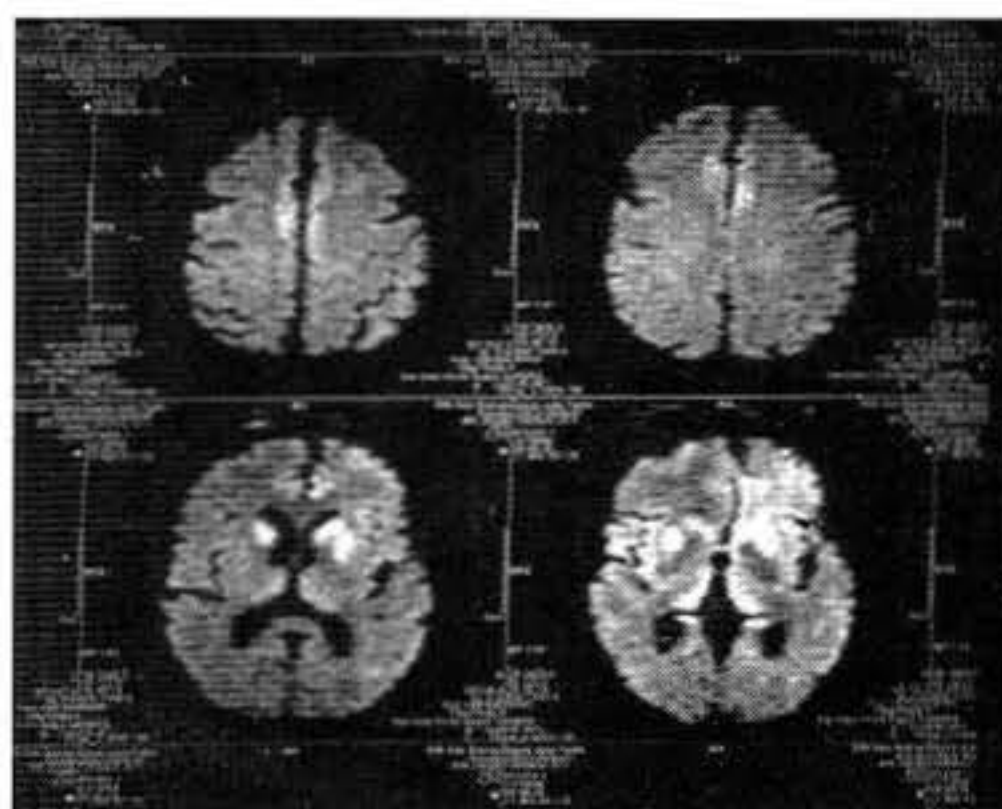


Figura 2. (A) y (B) la imagen de resonancia magnética por difusión pesada muestra signos de hiperintensidad cortical en regiones frontales bilaterales. (C) y (D). Signos de hiperintensidad en núcleos de la base.

Referencias bibliográficas

1. El mal de las vacas locas, un tema de bioética en nuevos escenarios [on line] Disponible en: <http://www.google.co.ve/search?q=cache:3LOAjms9mIsJ:www.bioetica.opsoms.org/E/docs/acta4.pdf+difusion+pesada+y+creutzfeldt+jacob&hl=es>
2. Sellars R, Collie D, Will R. Progress in Understanding Creutzfeldt-Jacob Disease. *AJNR* 2002;1070-1072.
3. Kim H, Chang K, Song, I, Lee S, Kwon B, Han M, Kim S. Diffusion-Weighted MR Imaging in Biopsy_Proven Creutzfeldt-Jacob Disease. *Korean J Radiol.* 2001;2(4):192-196.
4. Hernández A, Céspedes G, Larrea F, Querales J, Romero G, López N. Encefalopatías espongiiformes transmisibles o enfermedades priónicas. Caracas: Organización Panamericana de la Salud – OPS 2002:1-93.
5. Trevit C, Singh P. Variant Creutzfeldt-Jacob disease: Pathology, epidemiology, and public health implication. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(Suppl):651-656.
6. World Health Organization. Human transmissible spongiform encephalopathies. *Wkly Epidemiol Rec.* 1998;73:361-365.
7. Zerr I, Schulz-Schaeffer WJ, Giese A, et al. Current clinical diagnosis in Creutzfeldt-Jacob disease: Identification of uncommon variants. *Ann Neurol.* 2000;48:323-329.
8. Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, et al. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jacob disease. *Arch Neurol.* 1996;53:162-166.
9. Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, et al. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease. *Ann Neurol.* 1998;43:32-40.
10. Kretschmar HA, Ironside JW, DeArmond SJ, Tateishi J. Diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jacob disease. *Arch Neurol.* 1996;53:913-920.
11. Grisoli M, Bruzzone MG, Giaccone G, et al. Value of MRI in diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease. *J Neurol.* 1999;246:134.
12. Murata T, Shiga Y, Higano S, Takahashi S, Mugikura S. Conspicuity and evolution of lesions in Creutzfeldt-Jacob disease at diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23:1164-1172.
13. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jacob disease in the UK. *Lancet.* 1996;347:921-925.
14. Samman I, Schulz-Schaeffer W, Wohrlw J, Sommer A, Kretschmar H, Hennerici M. Clinical range and MRI in Creutzfeldt-Jacob disease with heterozygosity at codon 129 and prion protein type 2. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;67:678-681.
15. Kovacs G, Voigtlander T, Gelpi E, Budka H. Rationale for diagnosing human prion disease. *World J Biol Psychiatry.* 2004;5(2):83-91.
16. Santos S, Pascual-Millan LF, Escalza-Codina I, Navas-Vinagre I, López L, Mostacero E, Ramón S. Ataxia cerebelosa mioclónica progresiva como manifestación de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob. *Rev Neurol.* 2003;37(6):535-538.
17. Ateneo del Servicio de Neurología del Hospital Francés Creutzfeldt Jacob [on line] disponible en: http://www.fundthomson.com.ar/ateneos/patologia_infecciosa/ateneo_institucional/
18. Hilton D, Fathers E, Edwards P, Fronsides J, Zajicek J. Prion immunoreactivity in appendix before clinical onset of variant Creutzfeldt-Jacob disease. *Lancet.* 1998;352:703-704.
19. Poser S, Mollenhauer B, Kraub A, Zerr I, Steinhoff B, Schroeter A, et al. How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease. *Brain.* 1999;122:2345-2351.
20. Kasperep S, Pierzchala K. Ataxic form of Jakob-Creutzfeldt syndrome. *Neurol Neurochir Pol.* 1981;15:91-95.
21. Berciano J, Berciano MT, Polo JM, Figols J, Ciudad J, Lafarga M. Creutzfeldt-Jacob disease with severe involvement of cerebral white matter and cerebellum. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1990;417:533-538.
22. Pereira E. Diffusion-weighted sequence on MRI for diagnosis of Creutzfeldt –Jacob disease. *Arq Neuropsiquiatri.* 2002;60(4):906-908.

23. Tschampa H, Murtz P, Flacke S, Paus S, Schild H, Urbach H. Thalamic involvement in sporadic Creutzfeldt-Jacob disease: A diffusion weighted MR imaging study. *Am J Neuroradiol.* 2003;24:908-915.
24. Aitken A. A 14-3-3 proteins on the MAP. *Trends Biochem Sci.* 1995;20:95-97.
25. Reuther GW, Pendergast M. The roles of 14-3-3 proteins in signal transduction. *Vitam Horm.* 1996;52:149-175.
26. Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ Jr, Lee KH, Harrington MG. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathy. *N Engl J Med.* 1996;335:924-930.
27. Lee KH, Harrington MG. Premortem diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease by cerebrospinal fluid analysis. *Lancet.* 1996;348:887.
28. Collins S, Boyd A, Fletcher A, Gonzales M, McLean CA, Byron L, Masters CL. *J Clin Neurosci.* 2000;7(3):203-208.
29. Beaudry P, Cohen P, Brandel JP, Delasnerie-Laupretre N, Richard S, Launay JM, Laplanche JL. 14-3-3 protein, neuron-specific enolase, and S-100 protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jacob disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1999;10(1):40-46.
30. Hsich G, Lenney K, Gibbs CJ, Lee KH, Harrington MG. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible encephalopathies. *N Engl J Med.* 1996;335(13):963-996.
31. See S, Pan A, Seah A, Teo J, Chan L, Wong M. Case reports of two biopsy-proven patients with Creutzfeldt-Jacob disease in Singapore. *Ann Acad Med.* 2004;33(5):651-655.
32. Sanchez-Valle R, Graus F, Saiz A. Use and validity of the 14-3-3 protein test in the diagnosis of prion diseases: A 4 year prospective study. *Med Clin (Barc.)* 2003;120(20):761-764.
33. Burhard PR, Sanchez JC, Landis T, Hochstrasser D. CSF detection of the 14-3-3 protein in unselected patients with dementia. *Neurology.* 2002;58(3):509-510.
34. Mendez O, Shang J, Jungreis C, Kaufer D. Diffusion-Weighted MRI in Creutzfeldt Jacob Disease: A Better Diagnostic Marker Than CSF Protein 14-3-3?. *J Neuroimaging.* 2003;3(2):147-151.
35. Aguzzi A, Heikenwalder M, Miele G. Progress and problems in the biology, diagnostics, and therapeutics of prion diseases. *J Clin Invest.* 2004;114(2):153-159.
36. Urbach H, Paus S, Tschampa HJ, et al. [Creutzfeldt-Jacob disease: Value of MRI]. *Rofu Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.* 2001;173:509-514.
37. Schroter A, Zerr I, Henkel K, et al. Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jacob disease. *Arch Neurol.* 2000;57:1751-1757.
38. Urbach H, Klisch J, Wolf HK, et al. MRI in sporadic Creutzfeldt-Jacob disease: Correlation with clinical and neuropathological data. *Neuroradiology.* 1998;40:65-70.
39. Gertz HJ, Henkes H, Cervos-Navarro J. Creutzfeldt-Jacob disease: Correlation of MRI and neuropathologic findings. *Neurology.* 1988;38:1481-1482.