

Actualización en el diagnóstico clínico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica

Larraitz Arriola Larrarte¹, Fermín Moreno Izco² y Pascual Sánchez-Juan³

¹Unidad de Epidemiología, Subdirección de Salud Pública de Gipuzkoa. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco. San Sebastián. Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública. (CIBERESP). Barcelona.

²Unidad de Deterioro Cognitivo. Servicio de Neurología del Hospital Donostia. San Sebastián. Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED).

³Servicio de Neurología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Centro de Investigación Biomédica en Red sobre Enfermedades Neurodegenerativas (CIBERNED).

Resumen

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (ECJe) es una encefalopatía rápidamente progresiva que se transmite a través de un agente infeccioso no convencional: la proteína priónica. No existe un diagnóstico *ante mortem* para la ECJe, y, dada su rareza (incidencia anual estimada: 1-2 casos/1.000.000 habitantes), hay numerosos estudios que han evaluado las pruebas complementarias con muestras pequeñas, y que han ofrecido resultados controvertidos. En los últimos años, gracias a la creación de redes transnacionales para la vigilancia de las enfermedades priónicas, ha sido posible analizar las pruebas diagnósticas de la ECJe: electroencefalograma, determinación de marcadores en el líquido cefalorraquídeo y resonancia magnética (RM) cerebral. El objetivo de este trabajo es revisar las publicaciones recientes con mayor impacto en el campo, incidiendo en: *a*) los principales factores, clínicos y genéticos, que modulan la sensibilidad diagnóstica de las distintas pruebas; *b*) el comportamiento de dichas pruebas a través del amplio espectro fenotípico de la ECJe, y *c*) el papel diagnóstico que desempeñan las pruebas de imagen, en especial la RM cerebral, la cual ha sido recientemente incluida en una propuesta de nuevos criterios para el diagnóstico clínico de la ECJe.

(Alzheimer. Real Invest Demenc. 2010;45:23-29)

Palabras clave: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedades priónicas, criterios diagnósticos, resonancia magnética cerebral.

Abstract

Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) is a rapidly progressive encephalopathy which is transmitted by a nonconventional infectious agent: the prion protein. Definite sCJD diagnosis requires post mortem examination, and given its low incidence (annually 1-2 cases/1.000.000 inhabitants), many of the studies evaluating complementary tests, on which its clinical diagnosis is supported, have been underpowered, offering controversial results. In the last years, the accomplishment of studies with sufficient sample size has made possible robust assessments of the main sCJD diagnostic tests, namely electroencephalography, cerebrospinal fluid markers and brain magnetic resonance imaging (MRI). The aim of this article is to offer the readers an updated view of the field of sCJD clinical diagnosis. The main impact publications will be reviewed, focusing on: 1. Clinical and genetic factors modulating test's diagnostic sensitivity. 2. Test performance across the phenotypic spectrum of sCJD. 3. The role of neuroimaging, especially MRI, which has been recently included as part of a new clinical diagnostic criteria proposal.

(Alzheimer. Real Invest Demenc. 2010;45:23-29)

Keywords: Creutzfeldt-Jakob disease, prionic diseases, diagnostic criteria, brain magnetic resonance imaging.

Introducción

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (ECJe) es un trastorno neurodegenerativo rápidamente progresivo. En la actualidad, el diagnóstico definitivo de esta enfermedad tan poco común (incidencia anual estimada: 1-2 casos/1.000.000 habitantes) se basa en el examen neuropatológico del cerebro¹. La ECJe se clasifica en diferentes subtipos clinicopatológicos². Esta clasificación está basada en el polimorfismo del codón 129 del gen del prión PRNP, que codifica para metionina (M) o valina (V), combinado con el patrón de *Western blot* (tipo 1 o 2) de la proteína priónica patógena, resistente a la proteasa (PrP^{res}). Las seis posibles combinaciones de estos dos factores (MM1, MM2, MV1, MV2, VV1 y VV2), subtipos moleculares de la ECJe, explican gran parte de su variabilidad clínica y patológica.

Hasta la fecha, no hay pruebas clínicas que permitan un diagnóstico definitivo de la ECJe. El diagnóstico *pre mortem* de la ECJe probable se alcanza en función de criterios clínicos establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS)³ (tabla 1). Esta definición se basa en la combinación de un cuadro clínico sugestivo y un electroencefalograma (EEG) característico, o la detección de la proteína 14-3-3 en el líquido

cefalorraquídeo (LCR). Los estudios de neuroimagen —en especial, la resonancia magnética (RM) cerebral— tienen un papel esencial a la hora de descartar otras patologías, y son cada vez más importantes como elementos de apoyo al diagnóstico.

Múltiples factores influyen en la validez de las diferentes pruebas complementarias. La sensibilidad y la especificidad de las pruebas diagnósticas (EEG, determinación de la proteína 14-3-3 en el LCR y la RM) varían dependiendo del subtipo molecular de ECJe⁴. Además, otros factores clinicodemográficos, como la edad del paciente, la duración y agresividad de la enfermedad y el momento en que se realizó la prueba diagnóstica, también pueden influir en el resultado.

El objetivo de este trabajo es revisar las últimas publicaciones sobre el diagnóstico *pre mortem* de la ECJe. Se analizarán los estudios que evalúan la sensibilidad y la especificidad de las pruebas diagnósticas para comprender mejor el valor de cada una y los múltiples factores que influyen a la hora de determinar su validez.

Electroencefalograma

A pesar de que la presencia de complejos periódicos (CP) en el EEG⁵ constituye el signo diagnóstico más clásico de la ECJe, los CP típicos no siempre están presentes. Se asocian con el fenotipo más común de la enfermedad —la demencia mioclónica rápidamente progresiva— pero no con otras formas menos frecuentes de la enfermedad^{2,4}. En la última gran serie publicada, que incluye a 2.000 pacientes⁴, el EEG resultó característico sólo en el 58,4%.

El rendimiento diagnóstico del EEG depende de diversos factores. La probabilidad de que un EEG muestre CP típicos en un enfermo aumenta con la edad de inicio de los síntomas, y disminuye en aquellos casos en los que la enfermedad se presenta con una evolución menos rápidamente progresiva que en las formas clásicas. Por lo tanto, estos dos datos deben tenerse en cuenta a la hora de interpretar un EEG con resultado negativo⁴.

El polimorfismo del codón 129 de PRNP también condiciona significativamente la sensibilidad del EEG. En estudios realizados con la base de datos de

Definitivo	Estudio <i>post mortem</i>
Probable	I Demencia rápidamente progresiva, y II al menos dos de las siguientes alteraciones: mioclonías, visual o cerebeloso, piramidal o extrapiramidal, mutismo acinético, y III <ol style="list-style-type: none"> Presencia de complejos periódicos típicos en el EEG, o (Desde 1998) Determinación de la proteína 14-3-3 positiva en el LCR y duración de la enfermedad inferior a 2 años

Tabla 1. Criterios de la OMS (1998) para el diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica.

EEG: electroencefalograma; LCR: líquido cefalorraquídeo.

Recibido para su publicación: 5 de octubre de 2009.

Aceptado para su publicación: 11 de noviembre de 2009.

Correspondencia: P. Sánchez-Juan.

E-mail: ifimav.biobanco1@fmdv.org

EUROCJD, el porcentaje de positividad del EEG varió dependiendo del genotipo del codón 129 de PRNP. La sensibilidad osciló entre el 73% en los pacientes con genotipo MM (homocigotos para metionina) y el 21% con genotipo VV (homocigotos para valina). En esta serie se observó que la presencia del alelo V disminuía la probabilidad de encontrar CP en el EEG de los pacientes con ECJe⁴. Junto con el genotipo del codón 129 de PRNP, el factor más influyente en el rendimiento de las pruebas es el patrón de la PrP^{res} en *Western blot*. Los enfermos portadores del tipo 2 de PrP^{res} presentan CP en el EEG con menor frecuencia que los enfermos con PrP^{res} de tipo 1⁴.

Los pacientes VV2 y MV2 rara vez presentan en el EEG CP típicos. Éstos son mucho más frecuentes en los MM1 y MV1, que muestran un perfil clínico-patológico similar², aunque existe una mayor sensibilidad en el EEG de los pacientes MM1 respecto a los MV1. Por último, el EEG suele presentar una mayor sensibilidad en el infrecuente subtipo VV1 con respecto al VV2⁴ (fig. 1).

Otro elemento que podría influir en la sensibilidad del EEG es el momento en el que se realiza la prueba. Collins et al.⁴ observaron que la frecuencia de CP era

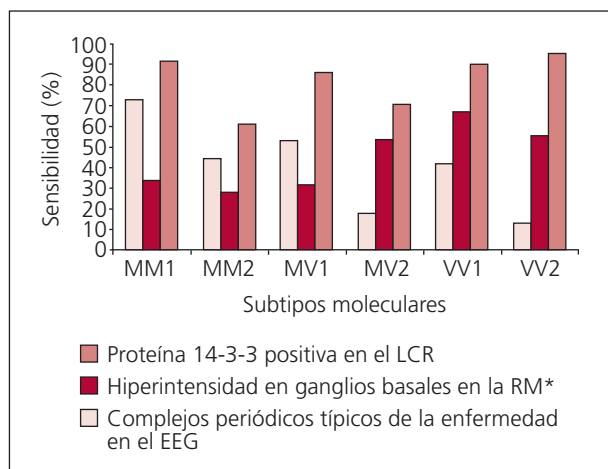


Figura 1. Sensibilidad de las tres pruebas empleadas en el diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob según su subtipo molecular (Modificado de: Collins et al.⁴). *En esta figura, los datos referentes a la sensibilidad de la RM se obtuvieron con secuencias T2 y, en menor medida, FLAIR. La hiperintensidad cortical no fue considerada en este estudio como un signo característico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica.

significativamente mayor cuando la prueba se realizaba en el último tercio de la enfermedad. Sin embargo, al ajustar por el subtipo molecular, la diferencia no era estadísticamente significativa. Esto parece sugerir que el momento en el que se lleva a cabo el EEG no influye en su sensibilidad de forma independiente al subtipo molecular de la enfermedad⁴.

A pesar de que el EEG está perdiendo importancia respecto a las otras pruebas diagnósticas, sigue siendo un test valioso en el diagnóstico de la ECJ, que ayuda a diferenciar las formas esporádicas (ECJe) de la nueva variante, pues en esta última sólo se han observado CP en casos excepcionales y ya en fases muy avanzadas de la enfermedad^{6,7}.

Líquido cefalorraquídeo

En 1998, la OMS incluyó, dentro de los criterios diagnósticos, la determinación de la proteína 14-3-3 en el LCR; con ello, la presencia de CP típicos en el EEG dejó de ser imprescindible para el diagnóstico clínico de la ECJe probable³. La presencia de esta proteína en el LCR no es específica de la ECJe; cualquier afección aguda cerebral, como una inflamación, un ictus o infecciones, puede aumentar su concentración. Sin embargo, en un contexto clínico adecuado, pacientes que cumplen criterios de ECJe posible, la determinación de la proteína 14-3-3 y otros marcadores en el LCR tienen en conjunto un gran valor diagnóstico, con una sensibilidad y especificidad altas⁸⁻¹¹.

La introducción de la proteína 14-3-3 produjo un impacto considerable, con lo que se aumentó el número de pacientes diagnosticados de ECJe probable y permitió la identificación de fenotipos poco frecuentes, en los cuales predomina la ausencia de CP típicos en el EEG. El aumento de los casos diagnosticados gracias a la proteína 14-3-3 ha llevado emparejado un descenso en las cifras globales de especificidad de la prueba¹².

Se ha demostrado que en los pacientes en los que la ECJe se inicia cuando son menores de 40 años, la sensibilidad del test es menor (80%) respecto a aquellos con un inicio más tardío (hasta un 92% en pacientes entre 70 y 80 años). La sensibilidad de los marcadores

del LCR también es menor en aquellos pacientes en los que la enfermedad presenta una evolución más larvada (70% si la duración es > 12 meses) con respecto a aquellos en los que es rápidamente progresiva (93% si la duración es < 6 meses)⁴. También se ha establecido el papel de los factores genéticos, como el codón 129 de PRNP: la prueba presentaba una menor sensibilidad en los pacientes heterocigotos para dicho polimorfismo (77%), respecto a los homocigotos MM (89%) y VV (94%)^{4,13}. En cuanto a los subtipos moleculares de la enfermedad, la proteína 14-3-3 presenta una buena sensibilidad en todos ellos, con la excepción de los pacientes MV2 (71%) y MM2 (61%)⁴.

Otro factor influyente es el momento en el que se realiza la punción lumbar. Las proteínas Tau y 14-3-3 presentan una tendencia a aumentar en el LCR a medida que la enfermedad avanza¹⁴. Además, en pacientes sometidos a punciones lumbares repetidas se encontró, en promedio, una mayor sensibilidad en la segunda prueba que en la primera¹⁴.

Existen otras proteínas que se han empleado como marcadores de la ECJe en el LCR, como son la proteína Tau, la enolasa neuronal específica (ENE) o la proteína glial S100b^{11,15-22}. En una gran serie de pacientes y controles se ha observado que la combinación de la determinación en el LCR de las proteínas 14-3-3 y Tau propició un significativo aumento de la sensibilidad, aunque lo hizo a expensas de un descenso de la especificidad de similar magnitud¹³.

En cuanto a la especificidad de estos marcadores, se ha observado que los principales diagnósticos que se asocian a falsos positivos son los trastornos inflamatorios, los síndromes paraneoplásicos y los tumores del sistema nervioso central. Por lo tanto, un dato que nos debe hacer cuestionar el diagnóstico de ECJe es la presencia de signos inflamatorios en el LCR^{13,23}.

Resonancia magnética cerebral

La RM cerebral, a pesar de no estar incluida en los criterios diagnósticos actuales de la ECJe³, es una prueba que se utiliza muy habitualmente en la evaluación diagnóstica de pacientes con sospecha de prionopatía.

Los hallazgos más frecuentes son la presencia de un aumento de señal en la corteza cerebral y en los ganglios basales. Su sensibilidad y especificidad no están totalmente definidas. Existen diferentes estudios que muestran una sensibilidad y especificidad variables para la RM cerebral (60-92% y 81-95%, respectivamente)²⁴⁻²⁹. Esta variabilidad depende sobre todo de la selección de los pacientes, del subtipo molecular, de la inclusión o no de secuencias FLAIR (*fast fluid-attenuated inversion recovery*) y de difusión, así como de los criterios neurorradiológicos aplicados para considerar un estudio como característico de la ECJe. Las secuencias FLAIR y de difusión aportan una mayor sensibilidad³⁰⁻³². Se han descrito falsos positivos en diferentes enfermedades, fundamentalmente encefalitis, leucoencefalopatía posterior reversible, anoxia, intoxicación por monóxido de carbono, epilepsia, enfermedades mitocondriales, entre otras^{29,33}. Al contrario que en otras pruebas diagnósticas, los hallazgos de la RM cerebral no parecen estar influenciados por la edad de inicio ni por la duración de la enfermedad, aunque se requerirían más estudios teniendo en cuenta las nuevas secuencias⁴.

En cuanto al rendimiento diagnóstico de la RM en función de la clasificación molecular, la RM cerebral aporta una mayor ayuda diagnóstica en los subtipos MM2, MV1 y MV2 en los que presenta una mayor sensibilidad, por encima del EEG y la determinación de la proteína 14-3-3 en el LCR²⁹. Se han identificado patrones de RM característicos en función del subtipo molecular de la ECJe³⁴. Así, por ejemplo, en los pacientes VV1 se observa un aumento de señal cortical, pero no en los ganglios basales³⁵, mientras que en los casos MV2 y VV2 existe un aumento de señal característico en los ganglios basales, incluyendo el tálamo^{35,36}. La ausencia de aumento de señal en el hipocampo y el tálamo puede ayudar a distinguir el subtipo MM1 de otros subtipos con alteración de señal en los ganglios basales y en la corteza. Aunque en la ECJe, el aumento de señal en el tálamo en general no es muy frecuente, se observa con mayor frecuencia en los subtipos moleculares asociados a la proteína priónica PrP^{Pres} de tipo 2. Hay que tener en cuenta que el aumento simétrico de la señal en secuencias ponderadas en T2,

densidad protónica y FLAIR en el tálamo, en lo que se ha denominado «signo del pulvinar», está incluido en la definición de la ECJv de la OMS³. Con posterioridad se describieron casos de ECJe que supuestamente presentaban este signo del pulvinar³⁷. Sin embargo, estos supuestos «falsos positivos» por neuroimagen de la ECJv se debían a una definición ambigua del signo del pulvinar, por lo que la OMS, en la definición de caso revisada, incluye el signo del pulvinar como una hiperintensidad pulvinar bilateral y simétrica, relativa a la intensidad de otros ganglios de la base y sustancia gris cortical³. En la tabla 2 se resumen los hallazgos característicos más frecuentes de la RM cerebral en la ECJe en relación con el subtipo molecular.

Algunas cuestiones, como la relación entre la localización de las alteraciones de señal con las manifestaciones clínicas o su evolución a lo largo de la evolución clínica, no están todavía claramente definidas. Meissner et al. no han encontrado una correlación entre la hiperintensidad en los ganglios basales y la presencia de signos extrapiramidales²⁵.

La RM cerebral se perfila como una prueba útil, cuyos hallazgos se correlacionan con los diferentes subtipos de ECJe, lo que puede contribuir a la identificación de todo el espectro de casos. Por ello se ha realizado una propuesta de incorporación de la RM cerebral a los criterios clínicos, que debe validarse prospectivamente²⁹. En esta propuesta se define como positiva, debido a una mayor fiabilidad diagnóstica, la presencia de un aumento de señal en la secuencia FLAIR o en secuencias de difusión en dos o más regiones corticales (temporal, parietal u occipital) o en los ganglios basales (núcleo

caudado y putamen de forma simultánea). Con esta modificación de los criterios, incluyendo la RM cerebral al mismo nivel que el EEG y la determinación de la proteína 14-3-3 en el LCR, se obtendría una sensibilidad del 98% para el diagnóstico de la ECJe.

Conclusiones

La introducción de la determinación de la proteína 14-3-3 ha permitido aumentar el número de pacientes diagnosticados *pre mortem* de ECJe probable¹². Esto se debe a la alta sensibilidad de esta prueba en comparación con el EEG, y a que muy a menudo la proteína 14-3-3 se detecta en el LCR de casos atípicos con una evolución clínica distinta del patrón clásico de la enfermedad, en la mayoría de los cuales no se presentan los hallazgos típicos del EEG. Como consecuencia del diagnóstico y la caracterización clinicopatológica de cada vez más de estos casos «atípicos», en los últimos años se ha ampliado el espectro de lo que consideramos enfermedad o, mejor dicho, síndrome de Creutzfeldt-Jakob esporádico. Durante la última década hemos acumulado evidencias de que una buena parte de esta variabilidad fenotípica de la ECJe se debe a la combinación de dos factores: el polimorfismo del codón 129 de PRNP y el subtipo de PrP^{res}, cuyas combinaciones dan lugar a seis grupos que se han denominado «subtipos moleculares de la enfermedad».

Gracias a los sistemas de vigilancia transnacionales, como EURO-CJD, ha sido posible reunir gran cantidad de información recogida de forma sistemática de mul-

Subtipo molecular	Corteza	Ganglios basales	Tálamo	Hipocampo	Cerebelo
MM1	++	++	-	-	+
MV1	+++	++	-	++	++
VV1	+++	-	-	++	+
MM2	+++	++	+	+	++
MV2	+	+++	+	+	+
VV2	+	+++	+	+	++

Tabla 2. Patrón de resonancia magnética característico de cada uno de los subtipos moleculares de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica.

Los signos +/- marcan la frecuencia de la afectación de cada región en forma de hiperintensidad de señal en secuencias FLAIR y DWI.

titud de pacientes con ECJe, con representación de todos los subtipos moleculares, incluso los más infrecuentes. La creación por estos consorcios de grandes bases de datos, con abundante información clínica de multitud de pacientes de ECJe, ha permitido realizar estudios epidemiológicos de gran consistencia y fiabilidad analizando los factores que influyen en el diagnóstico clínico de estas enfermedades, testar nuevos marcadores o evaluar nuevos procedimientos diagnósticos como la RM.

La información derivada de estos estudios es de gran utilidad práctica para el clínico, ya que, como ya se ha mencionado, es importante interpretar los resultados de los principales test diagnósticos dentro del contexto clínico particular de cada paciente. La edad de inicio, la agresividad de la enfermedad y el estadio evolutivo de ésta en el momento en que se realiza el test deberán tenerse siempre en cuenta. Asimismo, la determinación del genotipo del codón 129 de PRNP debería considerarse como parte de la rutina diagnóstica, no tanto por su valor predictivo sobre la enfermedad, sino por su importancia como factor modulador de la sensibilidad de las principales pruebas. Aunque el tipo de PrP^{res} no está disponible durante el estudio *ante mortem* del paciente, la información del codón 129 de PRNP junto con los datos clínicos (en especial, el patrón de neuroimagen)³⁵ permiten al clínico subclasificar al paciente con considerable precisión dentro de los subtipos moleculares de la ECJe, de tal forma que la interpretación de los resultados se haga teniendo en cuenta los patrones fenotípicos asociados a cada grupo. La mayor parte de los estudios coinciden en que el subtipo molecular es el factor modulador con mayor influencia sobre el rendimiento de las pruebas diagnósticas. Aunque encontramos importantes diferencias en la sensibilidad para cada uno de los test, la combinación global del EEG, determinación de la proteína 14-3-3 y RM ofrece una alta sensibilidad y especificidad en sujetos con un cuadro clínico sugestivo de ECJe. Teniendo en cuenta los estudios revisados, los pacientes en los que hubo una mayor dificultad diagnóstica mediante las tres pruebas fueron los pertenecientes al subtipo MM2⁴. Sin embargo, independientemente del subtipo molecular, es muy improbable que ninguna de las tres pruebas diagnósticas (EEG, 14-3-3 y RM)

muestran hallazgos característicos en un paciente individual²⁶, por lo que hoy en día es imprescindible realizar las tres en todo paciente con sospecha de ECJe. La reciente adopción de un patrón típico, bien cortical, bien subcortical, en la RM como parte de los criterios clínicos de la enfermedad supone a este respecto el espaldarazo definitivo para el uso de esta prueba como medida de apoyo al diagnóstico de la ECJe²⁹.

Bibliografía

1. Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology*. 2005;64:1586-91.
2. 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.
3. WHO. Human transmissible spongiform encephalopathies. *Weekly Epidemiological Record*.
4. Collins SJ, Sanchez-Juan P, Masters CL, Klug GM, Van Duijn C, Poggi A, et al. Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2006;129:2278-87.
5. Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, Poser S, Grosche S, Zerr I, et al. Accuracy and Reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*. 1996;53:162-6.
6. Binelli S, Agazzi P, Giaccone G, Will RG, Bugiani O, Franceschetti S, et al. Periodic electroencephalogram complexes in a patient with variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 2006;59:423-7.
7. Yamada M. The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram. *Lancet*. 2006;367:874.
8. Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, Otto M, Poser S, Wiltfang J, et al. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 1998;43:32-40.
9. Van Everbroeck B, Quoilin S, Boons J, Martin JJ, Cras P. A prospective study of CSF markers in 250 patients with possible Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1210-4.
10. Green AJ, Keir G, Thompson EJ. A specific and sensitive ELISA for measuring S-100b in cerebrospinal fluid. *J Immunol Methods*. 1997;205:35-41.
11. Kohira I, Tsuji T, Ishizu H, Takao Y, Wake A, Abe K, et al. Elevation of neuron-specific enolase in serum and cerebrospinal fluid of early stage Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neurol Scand*. 2000;102:385-7.

12. Sánchez-Valle Díaz R, Graus Ribas F, Sáiz Hinarejos A. Utilización y validez de la prueba de la proteína 14-3-3 en el diagnóstico de enfermedades por priones: estudio prospectivo de 4 años. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:761-4.
13. Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Sanchez-Valle R, Mitrova E, et al. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2006;67:637-43.
14. Sanchez-Juan P, Sanchez-Valle R, Green A, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Mitrova E, et al. Influence of timing on CSF tests value for Creutzfeldt-Jakob disease diagnosis. *J Neurol*. 2007;254:901-6.
15. Sharief MK, Green A, Dick JP, Gawler J, Thompson EJ. Heightened intrathecal release of proinflammatory cytokines in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 1999;52:1289-91.
16. Minghetti L, Cardone F, Greco A, Puopolo M, Levi G, Green AJ, et al. Increased CSF levels of prostaglandin E(2) in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2002;58:127-9.
17. Arlt S, Kontush A, Zerr I, Buhmann C, Jacobi C, Schröter A, et al. Increased lipid peroxidation in cerebrospinal fluid and plasma from patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurobiol Dis*. 2002;10:150-6.
18. Minghetti L, Greco A, Cardone F, Puopolo M, Ladogana A, Almonti S, et al. Increased brain synthesis of prostaglandin E2 and F2-isoprostane in human and experimental transmissible spongiform encephalopathies. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2000;59:866-71.
19. Van Everbroeck B, Green A, Pals P, Martin JJ, Cras P. Decreased levels of amyloid-beta 1-42 in cerebrospinal fluid of Creutzfeldt-Jakob disease patients. *J Alzheimers Dis*. 1999;1:419-24.
20. Van Everbroeck B, Dewulf E, Pals P, Lübke U, Martin JJ, Cras P. The role of cytokines, astrocytes, microglia and apoptosis in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurobiol Aging*. 2002;23:59-64.
21. Van Everbroeck B, Quoilin S, Boons J, Martin JJ, Cras P. A prospective study of CSF markers in 250 patients with possible Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1210-4.
22. Otto M, Esselmann H, Schulz-Schaeffer W, Neumann M, Schröter A, Ratzka P, et al. Decreased beta-amyloid1-42 in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2000;54:1099-102.
23. Green A, Sanchez-Juan P, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Sanchez-Valle R, Mitrova E, et al. CSF analysis in patients with sporadic CJD and other transmissible spongiform encephalopathies. *Eur J Neurol*. 2007;14:121-4.
24. Schröter A, Zerr I, Henkel K, Tschampa HJ, Finkens-taedt M, Poser S. Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*. 2000;57:1751-7.
25. Meissner B, Köhler K, Körtner K, Bartl M, Jastrow U, Mollenhauer B, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Magnetic resonance imaging and clinical findings. *Neurology*. 2004;63:450-6.
26. Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, Fukushima R, Shibuya S, Sato Y, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2004;63:443-9.
27. Tschampa HJ, Kallenberg K, Urbach H, Meissner B, Nicolay C, Kretschmar HA, et al. MRI in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a study on inter-observer agreement. *Brain*. 2005;128:2026-33.
28. Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, Martindale JL, Henry RG, Liu S, et al. Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis. *Am J Neuroradiol*. 2005;26:1551-62.
29. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt Jakob disease. *Brain*. 2009;132 (Pt 10): 2659-68.
30. Meissner B, Kallenberg K, Sanchez-Juan P, Krasnianski A, Heinemann U, Varges D, et al. Isolated cortical signal increase on MR imaging as a frequent lesion pattern in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Neuroradiol*. 2008;29:1519-24.
31. Satoh K, Shirabe S, Tsujino A, Eguchi H, Motomura M, Honda H, et al. Total tau protein in cerebrospinal fluid and diffusion-weighted MRI as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;24:207-12.
32. Tschampa HJ, Kallenberg K, Meissner B, Kretschmar HA, Knauth M, Urbach H, et al. Pattern of cortical changes in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28:1114-8.
33. Moreno F, Arriola L. Neuroimagen en el diagnóstico de las encefalopatías espongiiformes transmisibles humanas. *Neurología*. 2006;21:428-36.
34. Meissner B, Westner I, Kallenberg K, Krasnianski A, Bartl M, Varges D, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: clinical and diagnostic characteristics of the rare VV1 type. *Neurology*. 2005;65:1544-50.
35. Meissner B, Kallenberg K, Sanchez-Juan P, Collie DA, Summers DM, Almonti S, et al. MRI lesion profiles in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2009;72: 1994-2001.
36. Krasnianski A, Schulz-Schaeffer WJ, Kallenberg K, Meissner B, Collie DA, Roeber S, et al. Clinical findings and diagnostic tests in the MV-2 subtype of sporadic CJD. *Brain*. 2006;129:2288-96.
37. Haik S, Brandel JP, Oppenheim C, Sazdovitch V, Dormont D, Hauw JJ, et al. Sporadic CJD clinically mimicking variant CJD with bilateral increased signal in the pulvinar. *Neurology*. 2002;58:148-9.