



Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

David Blumenkron,* Paola Guerrero,* Manuel Ramiro**

RESUMEN

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es la encefalopatía espongiforme más común en el ser humano. A partir de la década de 1980, y tras el aumento en la incidencia de la "enfermedad de las vacas locas" en Inglaterra, se han realizado múltiples estudios en los que se ha intentado determinar su posible transmisión entre especies. Las encefalopatías son causadas por moléculas denominadas priones, sustancias que pueden propagarse en un mismo huésped y transmitirse a otro, con periodos de incubación prolongados. Se han planteado otras teorías acerca del origen de las encefalopatías espongiformes, entre ellas la de las partículas virales, o bien, que la proteína priónica sólo es un receptor para un virus. En este artículo se revisan la fisiopatología, la genética, la epidemiología, las características clínicas, los criterios diagnósticos y el tratamiento de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Palabras clave: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de las vacas locas, encefalopatías espongiformes.

ABSTRACT

The disease of Creutzfeldt-Jakob is the commonest spongiform encephalopathy in the human being. Since the 1980's, and after the increase in the incidence of this called "disease of the crazy cows" in England, several studies have been carried out that have tried to determine its possible transmission from one species to another. Molecules called prions, which are substances that can be disseminated in a same guest and be transmitted to another one, and that have prolonged periods of incubation, cause encephalopathies. Other theories have been created about the origin of the spongiform encephalopathies, among them the one of the viral particles, or that the prionic protein is only a receiver for a virus. In this article, we review physiopathology, genetics, epidemiology, characteristics, diagnostic criteria and treatment of the disease of Creutzfeldt-Jakob.

Keywords: disease of Creutzfeldt-Jakob, disease of the crazy cows, spongiform encephalopathies.

Desde hace dos siglos se han descrito varias enfermedades causadas por priones llamadas encefalopatías espongiformes, que pueden manifestarse en distintas especies animales, incluido el hombre. Entre las más frecuentes se encuentran el *scrapie*, la insomnias familiar fatal, el *kuru* y las enfermedades de Gertsman-Sträussler-Scheinker y de Creutzfeldt-Jakob.

Este último padecimiento es la encefalopatía espongiforme más común en el ser humano, y a partir de la década de 1980 y tras el aumento en la incidencia de "enfermedad de las vacas locas" en Inglaterra, se han realizado múltiples estudios en los que se ha intentado determinar su posible transmisión entre especies.

Estas enfermedades son causadas por priones, sustancias que pueden propagarse en un mismo huésped y transmitirse a otro en periodos de incubación prolongados. Prusiner¹ las describió como moléculas compuestas únicamente por material proteico, lo que apoya la hipótesis planteada por Griffith varias décadas antes.²

La primera encefalopatía espongiforme transmisible reconocida fue el *scrapie*, que infecta a ovejas y cabras, y se ha estudiado desde hace más de dos siglos. En 1936 se logró infectar a ovejas sanas a partir de tejido cerebral de ovejas con *scrapie*, y

* Médico adscrito al servicio de neurología del Hospital General de Zona 1A, IMSS, México, DF.

** Clínica Lomas Altas.

Correspondencia: Dr. David Blumenkron.

E-mail: d Blumenkron@hotmail.com

Recibido: agosto, 2006. Aceptado: octubre, 2006.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

en 1961 se repitió el procedimiento en ratones, los cuales desarrollaron la enfermedad.^{3,4}

Otras teorías que pretenden dilucidar el origen de las encefalopatías espongiformes son la de las partículas virales⁵ y la que sostiene que la proteína priónica es solamente un receptor para un virus.

El padecimiento espongiforme descrito más recientemente es la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, en la cual se llegó a considerar la posibilidad de una transmisión interespecies al consumir carne bovina infectada. En abril del 2002, se identificó un probable caso en un habitante de Florida nacido en Inglaterra durante la década de 1980, tiempo en que se reportó la incidencia del llamado síndrome de las vacas locas. A partir de entonces, y dado el control que ejercen las autoridades sanitarias para evitar el consumo de carne infectada, se ha incrementado el interés por las encefalopatías.⁶

En México se carece de estadísticas; sin embargo, se han comunicado casos aislados de pacientes con signos y síntomas sugerentes de encefalopatías espongiformes que cumplen con los criterios clínicos y de gabinete. Hasta ahora no hay registros de la nueva variante en nuestro país.

En este trabajo se realiza una revisión acerca de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la fisiopatología de los priones, las diferentes manifestaciones clínicas y las terapias que existen en la actualidad.

HISTORIA

No se ha establecido claramente el origen de la enfermedad ni cuándo apareció por primera vez; sin embargo, existen datos que sugieren que inició en el norte de Europa, concretamente en Austria-Hungría, hacia el siglo XVIII. Tres siglos más tarde, como resultado del uso de procedimientos para mejorar la calidad de la carne, el scrapie se diseminó rápidamente. En 1755, en el parlamento británico se discutieron los efectos económicos de una enfermedad mortal en el ganado bovino y la necesidad de que el gobierno investigara su origen; es en este momento cuando inicia la historia del scrapie.⁷

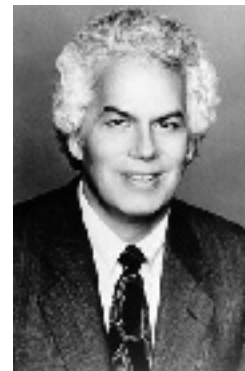
Durante los siglos XVIII y XIX, veterinarios de Alemania, Inglaterra y Francia realizaron estudios



Hans G. Creutzfeldt



Alfons M. Jakob



Stanley B. Prusiner

Figura 1.

científicos en animales con scrapie, además de exámenes neuropatológicos para lograr identificar el agente infeccioso. En particular, Benoit y sus colaboradores de la escuela de medicina veterinaria reconocieron la vacuolización neuronal distintiva y consiguieron transmitir la enfermedad a ovejas sanas mediante la inoculación de tejido cerebral y transfusión sanguínea de animales afectados.⁸

En Francia, Cuille y Chelle en 1936, tras llevar a cabo diversos estudios similares, establecieron un periodo de incubación probable de 18 meses o más.³ Las investigaciones efectuadas entre 1940 y 1950, sobre todo por veterinarios, permitieron conocer la conducta del agente causal, su distribución, la asociación con membranas celulares, la susceptibilidad a factores genéticos del huésped y la gran resistencia ante los métodos de inactivación estándar. Entre estas investigaciones destacan las llevadas a cabo por Dickinson⁹ y Alper.¹⁰ En 1959 se describió una enfermedad neurológica epi-

démica semejante en humanos descubierta en Papúa, Nueva Guinea, llamada kuru, término introducido dos años antes por Gajdusek y Zigas.¹¹ Se suponía que la costumbre del canibalismo era la posible causa de transmisión entre esas comunidades.

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se mencionó por primera vez en 1920, cuando Hans Gerhard Creutzfeldt publicó el caso de Bertha Elschker, una mujer nacida en 1890 y que falleció en 1913 tras una enfermedad que duró aproximadamente un año y medio y que consistía en un trastorno mental progresivo, alteraciones motoras incapacitantes, mioclonías faciales y braquiales y crisis convulsivas. La autopsia reveló zonas extensas de degeneración de sustancia gris con afectaciones neuronales difusas y astrogliosis.¹² En 1921, Alfons Maria Jakob describió tres pacientes con signos y síntomas similares.¹³ Hay que destacar que ninguno de estos enfermos cumpliría con los criterios actuales del padecimiento.

Spielmeyer utilizó por primera ocasión el epónimo “enfermedad de Creutzfeldt-Jakob” en 1922 para describir varios casos de afecciones degenerativas del sistema nervioso central que se distinguen por pérdidas de neuronas, gliosis, síndromes demenciales y

alteraciones piramidales y extrapiramidales.¹⁴ En 1966, Gajdusek demostró que el kuru puede transmitirse a los chimpancés, y dos años más tarde, Gibbs logró la inoculación a estos animales de tejido infectado de pacientes con Creutzfeldt-Jakob, que desarrollaron la enfermedad 13 meses después. Ambos introdujeron el término “encefalopatía espongiforme transmisible”.¹⁵ Daniel Carleton Gajdusek recibió el premio Nobel de medicina en 1976 por sus trabajos acerca de las infecciones por los llamados “virus lentos”. En las siguientes dos décadas se realizaron múltiples esfuerzos para descubrir el agente causal que, según una hipótesis, era una proteína, lo que había planteado Griffith en 1967.

En 1982 se detectó una proteína vinculada con el scrapie, y fue Stanley B. Prusiner quien introdujo la teoría de que el agente causal de este padecimiento es una partícula proteica infecciosa pequeña (*proteinaceous infectious particle*), que él designó “prion”, la cual es resistente a la mayor parte de los procedimientos de inactivación que modifican los ácidos nucleicos; ésta es la llamada hipótesis de “sólo proteína” que recibió múltiples críticas y que incluso sigue considerándose con escepticismo.¹⁶ Esta hipótesis le valió el premio Nobel de medicina a Prusiner en 1997.

En años recientes se ha destacado la posibilidad de que el agente causal se transmita de otras especies animales al hombre. Se ha reportado la aparición gradual de nuevas enfermedades espongiformes en animales, como en un gato doméstico en Inglaterra en 1990. En 1996 se publicaron 10 casos de una nueva variante de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob que se manifiesta en pacientes menores de 40 años.¹⁷

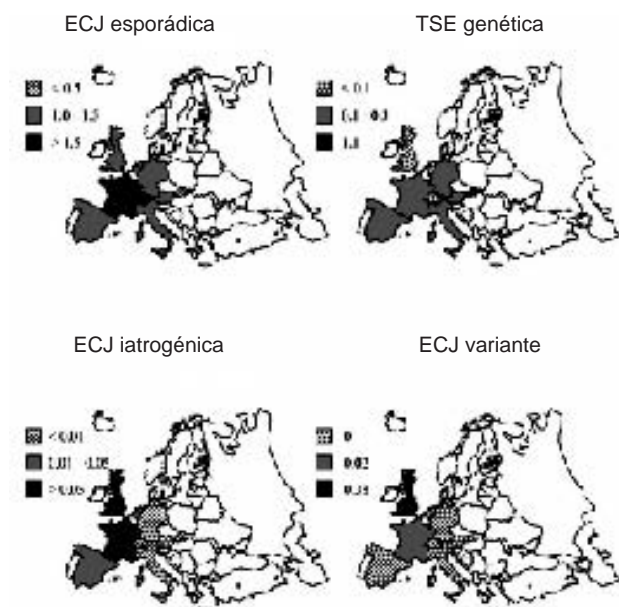


Figura 2. Promedio de mortalidad anual para las encefalopatías espongiformes en Europa de acuerdo con la variante (1999-2002).³³

ECJ: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

FISIOPATOLOGÍA

En los inicios de la década de 1980 se describieron los filamentos que causan el scrapie. Más tarde se halló una proteína de 27-30 kD específica de los tejidos infectados con encefalopatía espongiforme, que se designó PrP (*prion protein*).

Se identificó la secuencia de aminoácidos N-terminal de la PrP del scrapie, y se pudo determinar el gen que la codifica, mismo que se encuentra en animales sanos e infectados. Este gen codifica para una proteína de 33-35 kD; sin embargo, la isoforma de PrP de los

animales sanos, llamada PrPsen o PrPc, es soluble en detergentes y es sensible a proteínasa K; en contraste, la isoforma PrP de tejidos infectados con encefalopatía espongiiforme, llamada PrPres o PrPsc, es insoluble y la proteínasa K sólo remueve 67 aminoácidos aminoterminales para convertir a una proteína de 27-30 kD en ratones y de 20-30 kD en otras especies. Las secuencias de aminoácidos de PrPc y PrPsc son las mismas, ya que son codificadas por el mismo gen. Ambas formas se encuentran glucosiladas y tienen un residuo de fosfatidil inositol glucosilados.¹⁸ La fosfolipasa C fosfatidil inositol específica y una proteasa pueden remover la PrPc de las membranas celulares, pero no la PrPsc. Esta última se puede encontrar de manera intracelular en estructuras que forman parte de una vía endocítica, y extracelular, especialmente en filamentos y placas de amiloide.¹⁹

No se conoce con precisión el mecanismo mediante el cual se propagan los priones. Algunos investigadores sugieren que debe de existir un ácido nucleico específico de priones; sin embargo, no existen pruebas físicas ni químicas de su existencia.

La multiplicación de la infectividad de los priones es un proceso exponencial que implica obligatoriamente la conversión postraduccional de PrPc o de un precursor en una forma distinta, PrPsc. El nivel de expresión de PrPc es directamente proporcional a la velocidad de formación de PrPsc y, por tanto, inversamente proporcional a la magnitud del tiempo de incubación. El proceso de propagación de un prión se inicia con la interacción de la PrPsc exógena con PrPc. El reconocimiento de PrPsc se produce a través de la región 96-167; las mutaciones puntuales y las variaciones en la longitud de la cadena polipeptídica de PrPc pueden desembocar en situaciones patológicas. Se asume que el cambio conformacional es la etapa limitante del proceso, ya que implica una desnaturalización y renaturalización de la cadena polipeptídica y lo asemeja a una reacción catalizada enzimáticamente, en donde PrPc es el sustrato y PrPsc el producto de la reacción; la velocidad de la reacción depende de la concentración del sustrato; PrPsc es un efector alostérico que regula la conversión de PrPc en PrPsc. Finalmente, un análogo de sustrato puede retrasar la conversión como inhibidor competitivo.²⁰

Otro modelo sugiere que el cambio conformacional está ligado a un balance de asociación, de manera que

ambas conformaciones existen en equilibrio, pero la estabilización de la isoforma patológica ocurre a través de la creación de un núcleo que constituye la etapa lenta del proceso. Una vez constituido el núcleo, éste crece por adiciones sucesivas y rápidas de nuevas moléculas y se dispara el proceso.²¹

Ambos modelos justifican las tres variantes patológicas: las enfermedades infecciosas serían el resultado de la presencia exógena de PrPsc; las patologías hereditarias ocurrirían por una desestabilización de la estructura de PrPc o una estabilización de la estructura PrPsc y favorecerían la población del estado patológico; podrían surgir enfermedades esporádicas, aunque de origen desconocido, debido a las alteraciones metabólicas o bien a las mutaciones espontáneas que conlleven la formación de PrPsc.²²

GENÉTICA

A pesar de que la mayor parte de los casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob son esporádicos, 10 a 15% son familiares y se transmiten de forma autosómica dominante. El gen PRNP, que codifica para PrP, se localiza en el brazo corto del cromosoma 20. A la fecha se han descubierto 24 mutaciones diferentes, ya sea puntuales o inserciones que incorporan un número mayor de repeticiones octapeptídicas, que causan la enfermedad.

Existe un polimorfismo en el codón 129, en el que hay un cambio de ATG por GTG que produce una valina (val) por metionina (met); la presencia de homocigotos met/met incrementa cuatro veces el riesgo de llegar a padecer enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y reduce a una tercera parte su duración que cuando hay heterocigotos. La prevalencia en la población general es de 38%, mientras que la frecuencia de val/val es de 11% y de 51% para met/val. Todos los casos descritos de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob tienden a ser homocigotos met/met.²³

Los polimorfismos en el codón 129 pueden influir en la susceptibilidad del fenotipo de la enfermedad (cuadro 1).

El tipo esporádico se ha calificado de acuerdo con el genotipo del polimorfismo del codón 129 del PrP. Se ha sugerido una división simple que reconoce diferentes fenotipos: MM1, MV1, VV1, MM2, MV2 y VV2.

Cuadro 1. Polimorfismo en el codón 129 relacionado con el fenotipo

	Núm. de pacientes	met/met %	met/val %	val/val %	Homocigotos %
Control (sanos)	261	37	52	11	48
Creutzfeldt-Jakob esporádica	73	78	12	10	88
Creutzfeldt-Jakob iatrogénica	63	60	11	29	89
Nueva variante	22	100			100

Un 70% de los casos se clasifican como MM1 o MV1 y clínicamente tienen las manifestaciones clásicas de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.²⁴

En la variante familiar hay dos tipos de mutaciones: las puntuales y las inserciones. La E200K se ha observado principalmente entre los judíos de Libia, en Eslovaquia y en Chile.²⁵ En otras zonas geográficas se han encontrado mutaciones insercionales de una repetición de un octapéptido del gen PRNP. La mutación en el codón 200 con una sustitución de glutamato a lisina en PrP, frecuente en el tipo familiar, se ha hallado en más de 60 familias predominantemente judías. Hay que destacar que la incidencia en este grupo es 100 veces mayor que en el resto del mundo. Se ha reportado que en una zona rural de Eslovaquia la incidencia llega a ser hasta mil veces mayor que en el resto del país.²⁶

La mutación del codón 178 induce la sustitución del ácido aspártico a aspargina, como se ha corroborado inicialmente en Finlandia, y posteriormente en varias familias de Europa y Asia. La expresión fenotípica de la mutación se modifica de acuerdo con el polimorfismo del codón 129; si éste codifica para valina los signos clínicos serán de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica, y si codifica para metionina, se manifestará como una insomnia fatal familiar.²⁷

EPIDEMIOLOGÍA

La forma esporádica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es la más común, representa 85% de los casos y afecta de igual manera a hombres y mujeres; los síntomas comienzan, en promedio, a los 65 años de edad. La incidencia es de 0.5 a un caso por millón de personas al año; en Japón es de 0.5 por millón, en tanto que en Inglaterra, Francia y Alemania es de 0.75 por cada millón. De acuerdo con la distribución según la edad, la incidencia es superior a tres por cada millón para el grupo de 65 a 74 años de edad, y menor a 0.2 por cada millón en los menores de 40 años.

La transmisibilidad de los trastornos humanos mediante los priones se comprobó experimentalmente al inocular tejido cerebral infectado. La inoculación directa en el sistema nervioso central es la forma más efectiva para su transmisión, lo que no ocurre con la diseminación oral. Esta última se ha demostrado claramente en el caso del kuru propagado en canibales. Existe una alta incidencia en los habitantes de zonas rurales y en los ganaderos, quienes se encuentran en contacto con otras especies animales portadoras de la enfermedad.

Se ha sugerido también que es causada por algunos agentes tóxicos como pesticidas que pueden llegar a cambiar las propiedades físicas y químicas de los priones.

Respecto a la transmisión de la enfermedad iatrogénica por medio de la transfusión de productos sanguíneos, ha existido controversia, ya que hay reportes anecdóticos que no se han comprobado. Algunos resultados indican un riesgo mínimo con la transfusión de crioprecipitados, inmunoglobulinas y fibrinógeno.²⁸ Las normas oficiales de transfusión sanguínea de Estados Unidos y Canadá prohíben el uso de productos sanguíneos derivados de pacientes con la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, pero no de pacientes con la forma esporádica.²⁹

Existe un riesgo mínimo, aunque real, en los trabajadores de la salud. Se han desarrollado técnicas para el manejo de tejido de los pacientes con sospecha de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, con el fin de evitar la transmisión mediante instrumentos quirúrgicos contaminados, los cuales deben desecharse después de usarse. La transmisión entre humanos se reportó por primera vez en 1974 en un individuo que desarrolló la enfermedad 18 meses después de recibir un trasplante de córnea de un donador que falleció de este padecimiento. Posteriormente se comunicaron dos casos en sujetos intervenidos quirúrgicamente por

epilepsia, lo cual se vinculó con el uso de electrodos electroencefalográficos estereotácticos. Se considera que los instrumentos neuroquirúrgicos facilitan la diseminación de la enfermedad. Se han registrado más de 80 casos de pacientes que manifestaron el padecimiento en promedio 18 meses después de haber recibido un injerto de duramadre de cadáver humano.³⁰

También se conjetura que la enfermedad puede transmitirse por el tratamiento con la hormona de crecimiento humana (Gh), que empezó a aplicarse a partir de 1958.

En Inglaterra, en 1985, se reportaron cuatro casos de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en individuos manejados con esta hormona, por lo que se abandonó el tratamiento (cuadro 2).³¹ Swerdlow y colaboradores realizaron un estudio para determinar el riesgo de estos pacientes de llegar a padecer la enfermedad; analizaron un total de 1,848 sujetos a

de Creutzfeldt-Jakob. Se incluyeron 4,441 casos, 3,720 de la forma esporádica, 455 familiares, 138 iatrogénicos y 128 de la nueva variante. El promedio anual de mortalidad del periodo de 1999 al 2002 fue de 1.67 por cada millón para todos los casos y de 1.39 por millón para la forma esporádica. La tasa de mortalidad fue similar en todos los países. Hasta la fecha no se ha encontrado un tipo nuevo de encefalopatía espongiiforme posterior a la descripción de la nueva variante.

En otro estudio de los mismos investigadores, se establecieron los predictores de supervivencia de la forma esporádica, la cual fue mayor mientras menor era la edad de inicio, así como en las mujeres y si había heterocigocidad para el codón 129 y proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo.

Para la forma iatrogénica se consideró que existe menos riesgo en mujeres y mientras mayor sea la edad de inicio de la enfermedad.³⁴

Cuadro 2. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica (hasta el 2000)³¹

<i>Modo de infección</i>	<i>Núm. de pacientes</i>	<i>Vía de entrada</i>	<i>Promedio de incubación</i>	<i>Presentación clínica</i>
Trasplante de córnea	3	N. óptico	16-18 meses	Demencia/cerebeloso
Electroencefalograma estereotáctico	2	Intracerebral	16-20 meses	Demencia/cerebeloso
Neurocirugía	5	Intracerebral	17 meses	Visual/demencia/cerebeloso
Injerto de duramadre	114	Superficie cerebral	6 años	Cerebeloso
Hormona de crecimiento	139	Hematógena (?)	12 años	Cerebeloso

los que se les administró hormona de crecimiento de 1959 a 1985, con un seguimiento hasta el año 2000. Los resultados indicaron que el riesgo de contraer el padecimiento fue mayor en los que recibieron la hormona preparada con el método de extracción Wilhelmi y en los que tenían ocho a diez años de edad al momento de tomarla. En promedio, la enfermedad se manifestó 20 años después de la primera toma. Se estima un riesgo acumulado de 4.5%.³²

Hace poco se publicaron los resultados de un estudio iniciado en 1993 con los registros epidemiológicos de varios países, entre ellos Francia, Alemania, Eslovaquia, Italia, Holanda e Inglaterra, que se extendió incluso a España, Austria, Suiza, Canadá y Australia.³³ Se consideraron los datos de todos los pacientes reportados desde 1993 hasta 2002 que padecieron todas las variantes de enfermedad

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

No existen diferencias significativas en la manifestación clínica de las variantes de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (esporádica, iatrogénica y familiar). Por lo general, en los casos familiares el síndrome demencial es más prolongado. La mayoría de los pacientes (60%) refieren los síntomas clásicos de demencia y mioclonías vinculados con un patrón electroencefalográfico específico. Puede haber una fase prodrómica en la que predomina la fatiga, el malestar general y alteraciones del sueño y alimenticias. Conforme avanza la enfermedad aumenta el deterioro demencial y de la conducta, se agregan trastornos cerebelosos, extrapiramidales, visuales y piramidales. Aparecen rigidez, temblor, coreoatetosis y, ocasionalmente, crisis mioclónicas. La duración promedio

del padecimiento es de seis a siete meses; 90% de los pacientes fallecen durante el primer año.

Se han descrito algunas variantes clínicas de acuerdo con el síndrome predominante: atáxica, de Heidenhain, panencefalítica y amiotrófica.

La variante atáxica ocurre en 10% de los casos con síndrome pancerebeloso. Prevalen las alteraciones cognitivas y las mioclonías. Por lo general, la demencia antecede a los problemas motores. Esta variante también se conoce como de Oppenheimer.

En la variante de Heidenhain la característica principal es la afección visual temprana, que se observa en 20% de los casos. Estas alteraciones pueden incluir defectos campimétricos, visión borrosa, agnosia de los colores, metamorfopsias, alucinaciones visuales y ceguera cortical.

La variante panencefalítica predomina en Japón y consiste en una afección extensa de las sustancias blanca y gris, además de alteraciones cognitivas y manifestaciones cerebelosas.

Existen manifestaciones clínicas externas al sistema nervioso central. Algunos pacientes sufren amiotrofia y fasciculaciones que semejan una esclerosis lateral amiotrófica.^{35,36} Se ha reportado la coexistencia de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob con polineuropatías periféricas sensitivo-motoras con daño axonal o desmielinizante. Niewiadomska y colaboradores realizaron un estudio de 16 pacientes con el tipo esporádico de este padecimiento para analizar los cambios electromiográficos y compararlos con los hallazgos neuropatológicos de las neuronas motoras espinales. Sólo tres pacientes tuvieron signos clínicos de daño en el sistema nervioso periférico; las pruebas neurofisiológicas confirmaron dicha alteración y demostraron anomalías en once pacientes más, con daño axonal en nueve, desmielinizante en cuatro y enfermedad de neurona motora en uno.³⁷

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En 1979, Masters y colaboradores dictaron los primeros criterios clínicos para diagnosticar una enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.³⁸ A partir de entonces los han adaptado varios investigadores, entre ellos los grupos franceses, que siguieron los lineamientos propuestos por Cathalá.³⁹ En 1995 se establecieron los criterios

europesos;⁴⁰ tanto éstos como los anteriores incluyen la confirmación de la proteína priónica por medio de Western Blot y de neurofibrillas vinculadas con el *scrapie*. Posteriormente, los investigadores estadounidenses decidieron agregar la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo como un criterio adicional para la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob probable.⁴¹ Brandel y colaboradores⁴² analizaron el efecto del uso de diversos criterios diagnósticos sobre la incidencia de la enfermedad, y concluyeron que los lineamientos de Masters tienen alta sensibilidad pero baja especificidad, ya que sobreestiman la frecuencia de este padecimiento en 7%, mientras que, siguiendo los criterios franceses y europeos, esta cifra se eleva a 12%. La proteína 14-3-3 produce un leve aumento de la incidencia de la enfermedad. En el cuadro 3 se resumen los criterios diagnósticos sugeridos por la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Cuadro 3. Criterios de la Organización Mundial de la Salud para la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

I	A Alteración neuropsiquiátrica progresiva B Duración de la enfermedad mayor de seis meses C Ningún otro diagnóstico alternativo D Sin historia de exposición iatrogénica posible E Sin antecedente familiar de enfermedad por priones
II	A Síntomas psiquiátricos tempranos B Síntomas sensitivos dolorosos persistentes C Ataxia D Mioclonías, corea o distonía E Demencia
III	A Electroencefalograma sin patrón típico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o no realizado B Signo del pulvinar bilateral en la resonancia magnética
IV	A Biopsia positiva
Definitivo:	I A y confirmación neuropatológica.
Probable:	I y 4/5 de II y III A y III B o I y IV A
Posible:	I y 4/5 o II y III A

NUEVA VARIANTE DE LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB

En 1996, en Inglaterra, Will y colaboradores⁴³ realizaron un estudio en 207 pacientes, 10 de los cuales

mostraban diferentes manifestaciones clínico-patológicas de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Estos individuos tenían una edad promedio de 29 años y rango de duración del padecimiento de 7.5 a 22.5 meses. Nueve sujetos exhibieron cambios conductuales tempranos; cuatro, disestesias en los miembros inferiores como inicio, y nueve, ataxia temprana; sólo dos pacientes mostraron alteración de la memoria al principio; siete sufrieron mioclonías y ninguno tuvo un electroencefalograma típico. Todos fueron genotípicamente homocigotos a la metionina en el codón 129 del gen PrP.

A partir de ese momento se inició el estudio de una nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (nvECJ). El mismo año se publicó un caso similar en Francia y para 1998, la Unidad de Vigilancia Epidemiológica del Reino Unido contabilizó 27 casos.

La aparición de esta nueva encefalopatía espongiiforme en los seres humanos en el país en donde años antes había ocurrido una epidemia en el ganado bovino, abrió la posibilidad de una transmisión entre especies, y dio inicio a una serie de investigaciones para corroborarla. Lasmeyas y colaboradores inocularon a dos adultos y a un neonato de macacos por vía intracerebral con tejido cerebral infectado de encefalopatía bovina; a las 150 semanas exhibieron un comportamiento anormal, depresión, aumento del apetito, ataxia y mioclonías. El examen neuropatológico fue similar al de los pacientes con diagnóstico de nueva variante de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. En 1996, Collinge y colaboradores publicaron los análisis moleculares de la PrP con base en los patrones de glucosilación mediante Western Blot; su conclusión llevó a pensar que la cepa del prión que produce la encefalopatía espongiiforme bovina y la nueva variante era la misma. En 1997, Bruce y Hill difundieron sus estudios de transmisión al ratón transgénico, normal o ambos de la encefalopatía espongiiforme bovina y la nueva variante. Esto indica que desde el punto de vista de transmisibilidad, ambas enfermedades son muy similares y pueden explicarse por una cepa en común.⁴⁴

Spencer⁴⁵ realizó un estudio retrospectivo para conocer las manifestaciones clínicas en los primeros 100 pacientes con nueva variante: la edad promedio de inicio fue de 26 años y la duración de la enfermedad

de 13 meses; de los 100 pacientes, 63 requirieron un psiquiatra. Las alteraciones psiquiátricas antecedieron a las neurológicas en 63 individuos, mientras que las neurológicas a las psiquiátricas en 15; en los restantes aparecieron al mismo tiempo. Las más comunes fueron disforia, aislamiento, ansiedad, irritabilidad, insomnio y pérdida del interés. También mostraron características tardías, como problemas de memoria, agresión, trastornos de la marcha, disartria y alteraciones sensitivas. Para diciembre del 2003, se habían reportado 153 casos de nueva variante en todo el mundo, la mayor parte en Inglaterra. Los criterios diagnósticos, según la OMS para esta nueva variante se describen en el cuadro 4.

Cuadro 4. Criterios de la Organización Mundial de la Salud para la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Definitivo

Características neuropatológicas, confirmación de PRNP o ambas Neurofibrillas asociadas con scrapie

Probable

Demencia progresiva

Electroencefalograma típico, detección de proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo o ambos y duración clínica de dos años

Al menos uno de los siguientes:

- Mioclonías, alteraciones visuales o cerebelosas
- Signos piramidales, extrapiramidales, mutismo acinético

Posible

Electroencefalograma anormal o carencia de encefalograma

Al menos dos de los siguientes:

- Mioclonía, alteraciones visuales o cerebelosas
- Signos piramidales, extrapiramidales, mutismo acinético
- Duración de menos de dos años

Neuropatología

En cuanto al examen neuropatológico, las características principales son la degeneración espongiiforme de las neuronas, una gliosis astrocítica severa que no guarda relación con la pérdida neuronal, la formación de placas amiloides y la ausencia de procesos inflamatorios. Dichas alteraciones se encuentran con mayor frecuencia en la corteza cerebral, los ganglios basales y la capa molecular del cerebelo. En la variante panencefalítica se ha comprobado la participación de la sustancia blanca. En la de Heidenhain estos cambios son más prominentes en la corteza occipital.

En cuanto a la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, existe un aspecto espongiiforme

en los ganglios basales, con una intensa astrocitosis talámica, además de placas floridas formadas por un núcleo denso y rodeadas por un halo esponjiforme, principalmente en la corteza occipital y el cerebelo. La proteína priónica muestra otros tipos de patrones de tinción; en los ganglios de la base tienen una positividad en forma de placas uni o multicéntricas, positividad perivacuolar, depósitos granulares lineales o en tractos. El cerebelo tiene una acumulación de PrPsc en la capa molecular y granular. Esto permite diferenciar los casos de nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob de los esporádicos o iatrogénicos.⁴⁶

Estudios de laboratorio y gabinete

El diagnóstico de la enfermedad se basa en los signos y síntomas clínicos ya descritos, como son: un cuadro demencial rápidamente progresivo y alteraciones en el electroencefalograma, la resonancia magnética y la detección de proteínas específicas en el líquido cefalorraquídeo.

Zerr y colaboradores⁴⁷ realizaron un estudio en el que analizaron el valor diagnóstico del electroencefalograma y de la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo. Para ello, recolectaron los datos de más de mil pacientes con sospecha de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, con 805 casos confirmados por estudios patológicos. En estos pacientes, las alteraciones típicas del electroencefalograma son: existencia de complejos de ondas agudas bifásicas y trifásicas de alto voltaje, con 1 a 2 Hz, con un patrón de fondo lento. En este trabajo, el electroencefalograma tuvo sensibilidad de 66% y especificidad de 74%. Se ha propuesto una correlación clínico-electroencefalográfica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica y esporádica,⁴⁸ ya que se observa una fase prodrómica en la que clínicamente hay cambios conductuales y de memoria, confusión y vértigo. El electroencefalograma muestra una lentificación difusa de la actividad de fondo, con ritmos delta y theta; además, pueden visualizarse algunas descargas periódicas aisladas y esporádicas al final de esta fase. Posteriormente se puede apreciar una fase de estado, con demencia, mioclonías, signos piramidales, alucinaciones visuales, alteraciones de la marcha y signos cerebelosos. El electroencefalograma exhibe un patrón conocido

como FIRDA (*frontal intermittent rhythmic delta activity*), con ondas delta de voltaje elevado (100-150 mV). Después aparece el patrón típico de la enfermedad, con actividad periódica, sincrónica y simétrica, con grafoelementos bi o trifásicos de aproximadamente 100 a 300 milisegundos de duración, que se repiten en un intervalo de 0.7 a 1.5 segundos. La disminución progresiva del grado de conciencia lleva a una consecuente sustitución de los complejos periódicos por una lenta actividad theta, de marcada ritmicidad y un voltaje entre medio y alto, durante la cual desaparecen las mioclonías. En la fase terminal, el paciente sufre un mutismo acinético. Por último, el electroencefalograma muestra una desaparición de los complejos periódicos y un aplanamiento de la actividad de fondo (figura 3).

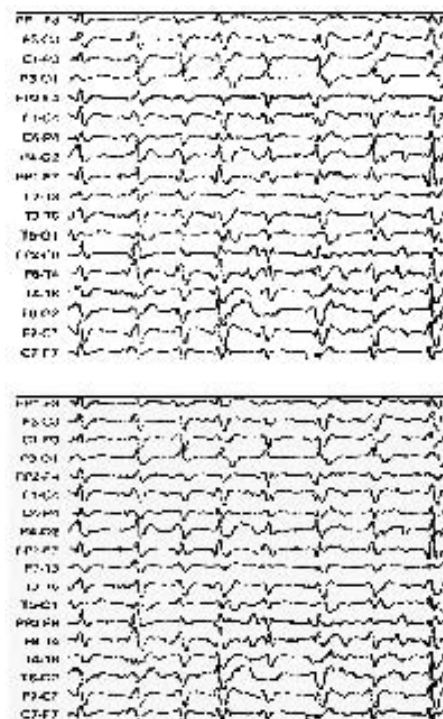


Figura 3. Arriba: electroencefalograma típico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Abajo: actividad thetaritmica en estadio terminal de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

La proteína 14-3-3 es una sustancia que se libera en el líquido cefalorraquídeo cuando hay daño neuronal agudo. Se ha sugerido que la presencia de dicha

proteína es un posible marcador diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, con especificidad reportada de 93 a 100% y sensibilidad de 96%. Se han realizado múltiples estudios para determinar la utilidad de dicha proteína y su uso como parte de los criterios diagnósticos propuestos por la OMS.

En el año 2003, Geschwind y colaboradores⁴⁹ determinaron la existencia de la proteína en el líquido cefalorraquídeo de 32 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica, mediante ELISA e Inmunoblot. Sólo se identificó la proteína 14-3-3 en 17 sujetos (53%). Dicha positividad se relacionó con el breve lapso entre el inicio de la enfermedad y la toma de muestra del líquido. La prueba de Inmunoblot tuvo sensibilidad de 56% y la de ELISA de 43%.

La detección de dicha proteína no indica otro tipo de encefalopatías espongiiformes, como la nueva variante o la familiar; aunque puede ser positiva en enfermedades neurológicas no priónicas (cuadro 5).

Cuadro 5. Enfermedades con proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo

Enfermedad de Creutzfeldt Jakob
Enfermedad vascular cerebral
Respuesta inflamatoria (aguda o crónica)
Síndromes paraneoplásicos
Tumor cerebral (primario o metastásico)
Posterior a crisis convulsiva
Enfermedad de Alzheimer
Encefalopatía de Hashimoto

En el estudio realizado por Zerr, la detección de la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo tuvo sensibilidad del 94% y especificidad de 84%. Se ha intentado identificar la existencia de otras sustancias en el líquido de pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob con fines diagnósticos, como la enolasa específica neuronal, que se ha encontrado en estos sujetos en una concentración mayor a 35 ng/mL.

Aksamit y colaboradores⁵⁰ efectuaron un estudio en Rochester en el que combinaron los resultados de las concentraciones de la proteína 14-3-3 y la enolasa neuronal específica en 31 pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Las concentraciones de enolasa oscilaron entre 13 y 448 ng/mL y las de la proteína 14-3-3 de 0 a 118 ng/mL. Un valor mayor a 8 ng/mL de proteína 14-3-3 se correlacionó con el diagnóstico

de Creutzfeldt Jakob; valores menores a 30 ng/mL de enolasa, junto con uno menor a 8 ng/mL de proteína 14-3-3 hacen que el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob sea poco probable, aunque no excluyente.

Se ha investigado también el uso de la proteína Tau. En un estudio realizado por Otto,⁵¹ se determinó sensibilidad de 94% y especificidad de 90%, con una concentración de 1,300 pg/mL. Incluso se reportó que en pacientes con polimorfismo met/val, val/val en el codón 129, tuvo mayor sensibilidad que la 14-3-3. En sujetos en los que la determinación de proteína 14-3-3 es negativa, la búsqueda de proteína Tau puede ser un método diagnóstico alternativo; sin embargo, hasta la fecha no se ha incluido entre los criterios diagnósticos.

En cuanto a los estudios de neuroimagen, específicamente la resonancia magnética, se han descrito diversos hallazgos en pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob tanto esporádica como en la nueva variante. Desde la década de 1980, la resonancia magnética ha tenido una gran importancia en el diagnóstico del padecimiento. Hasta ahora se ha descrito la existencia de hiperintensidades en las secuencias T2 en los ganglios basales y en el área cortical, predominantemente en la occipital y la temporal. Hace poco se realizó un estudio para evaluar el uso de la secuencia de difusión en la resonancia magnética como un marcador temprano en el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. En dicho estudio se incluyeron 36 pacientes que cumplieron los criterios diagnósticos y se encontró sensibilidad de 92.3% y especificidad de 93.8%. Los hallazgos se observaron en cuatro individuos en los que no se había detectado la proteína 14-3-3. Se notaron tres patrones diferentes: cambios en los ganglios basales, en los corticales y en los mixtos (figura 4).⁵² Las hiperintensidades en los ganglios basales no son exclusivas de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (cuadro 6).

En otra investigación se estableció que los pacientes con hiperintensidades en los ganglios basales sufren demencia en una etapa más temprana y su enfermedad es más breve (6.7 a 8 meses) Este estudio tiene sensibilidad de 63% y especificidad de 88%.⁵³

Los pacientes con la nueva variante de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob sufren alteraciones en los

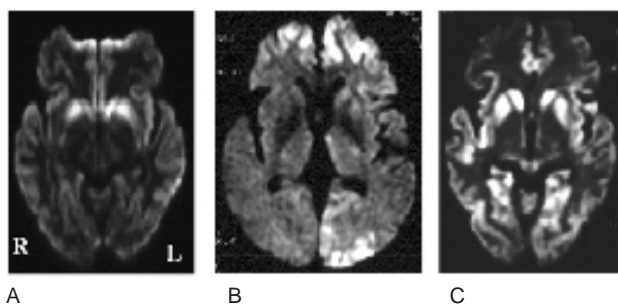


Figura 4. Hiperintensidades en la resonancia magnética en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Cuadro 6. Hiperintensidades en los ganglios basales en la resonancia magnética

Enfermedades inflamatorias

SIDA
Infección por el virus Epstein Barr
Criptococosis
Panencefalitis esclerosante subaguda
Esclerosis múltiple
Enfermedad de Behcet
Encefalitis posestreptocócica

Enfermedades metabólicas/tóxicas

Enfermedad de Wilson
Gangliosidosis GM1
Hipoglucemia
Hipoxia
Intoxicación de CO₂

Tumores

Germinoma

Enfermedades neurodegenerativas

Enfermedad de Huntington
Enfermedad de Alzheimer
Demencia por cuerpos de Lewy
Enfermedades mitocondriales

Enfermedad vascular

CADASIL
Demencia vascular
Enfermedades psiquiátricas
Depresión
Esquizofrenia

ganglios de la base, lo que se conoce como el signo pulvinar.^{54,55} En el 2004, la OMS definió este signo como hiperintensidad pulvinar simétrica bilateral relacionada con la intensidad del resto de la sustancia gris en los núcleos basales y cortical (figura 5).

En años pasados se han investigado otras pruebas diagnósticas. Se confirmó la acumulación de

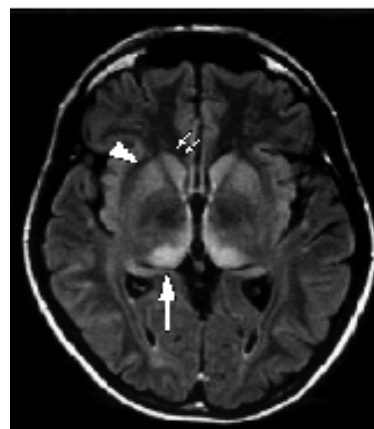


Figura 5. Signo de pulvinar.

la proteína priónica anormal (PrPsc) en el tejido cerebral; sin embargo, se ha encontrado dicha proteína en la orina de pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica y familiar. Es una prueba no invasora y de fácil acceso que permite un diagnóstico más temprano. Head⁵⁶ realizó un estudio con el fin de corroborar dicho hallazgo, en el que analizó muestras de 83 pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; ninguno de los casos probables o definitivos tuvo una prueba positiva. No se logró confirmar la existencia de la proteína priónica en la orina, al parecer la proteína que se aísla en dichos pacientes es una inmunoglobulina. En la actualidad existen otros estudios que permiten comprobar estos datos.

Se ha detectado la PrP en la mucosa olfatoria de pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob definitiva, pero no en la mucosa nasal, lo que sugiere que la biopsia de la mucosa olfatoria puede utilizarse como una prueba diagnóstica.⁵⁷

Se considera que esta enfermedad es neurodegenerativa. Se sospecha que hay una liberación de mediadores, como son algunas citocinas pro y antiinflamatorias, en el líquido cefalorraquídeo. Hace poco se determinó la presencia de citocinas antiinflamatorias (IL-4 e IL-10) en 20 pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y en 21 con otros padecimientos neurodegenerativos; las concentraciones fueron significativamente mayores en sujetos con encefalopatía espongiiforme (9.8 ng/mL para IL-10 y 26.4 ng/mL para IL-4).⁵⁸

Diagnóstico diferencial

Otros trastornos neurológicos que provocan cuadros demenciales pueden confundirse con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, entre ellos enfermedad de Alzheimer, de Binswanger, parálisis supranuclear progresiva, leucoencefalopatías, panencefalitis esclerosante subaguda, degeneración estriatonigra, esclerosis lateral amiotrófica, toxicidad con litio, encefalitis virales, hematomas subdurales, sarcoidosis, enfermedades psiquiátricas y tumores. En cuanto a la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, el diagnóstico diferencial se realiza con la deficiencia de vitamina B₁₂, las enfermedades de Alzheimer, vascular cerebral y de Wilson, y con la vasculitis.⁵⁹

Tratamiento

Hasta la fecha no hay un tratamiento que altere el cuadro clínico de las enfermedades por priones y lo único que se puede ofrecer son métodos paliativos. Muchas sustancias han demostrado tener alguna actividad *in vitro* contra los priones, entre ellas el rojo Congo, la anfotericina B, antraciclinas, polianiones sulfatados, porfirinas, clorpromacina y quinacrina, entre otros.

En pruebas realizadas en ratones, la administración de citidil-guanil-oligodesoxinucleótidos (CpG-ODNs) estimula el sistema inmunitario y tiene un aparente efecto anti-prión, posiblemente por inducción de anticuerpos antiPrP.⁶⁰

En el 2003, en Inglaterra, se reportó la mejoría de un paciente joven con diagnóstico de nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob tratado con fármaco experimental, un polisulfato pentosano, que se le administró mediante inyección intracerebral. Tras ocho meses de tratamiento, los médicos comprobaron mejoría en las funciones neurológicas, incluyendo la deglución, la atención, el estado de alerta y la respuesta a estímulos verbales.

Algunos investigadores han propuesto el uso de este medicamento para prolongar la supervivencia de los pacientes y mejorar la calidad de vida. No se ha autorizado como parte del tratamiento de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.⁶¹ Hasta ahora no hay suficientes demostraciones de que alguna de estas sustancias experimentales ejerza algún efecto curativo en los padecimientos priónicos.

REFERENCIAS

1. Prusiner SB. Molecular biology of prion disease. *Science* 1991;252:1515-22.
2. Griffith JS. Self replication and scrapie. *Nature* 1969;215:1043-4.
3. Cuillé J, Chelle PL. La maladie dite tremblante du mouton est-elle inoculable? *Comptes Rendus Acad Sci* 1936;203:1552-4.
4. Chandler RL. Encephalopathy in mice produced by inoculation with scrapie brain material. *Lancet* 1961;1:1378-9.
5. Manuclidis L. Dementias, neurodegeneration and viral mechanisms of disease from the perspective of human transmissible encephalopathies. *Ann NY Acad Sci* 1994;724:259-81.
6. Belay ED, Maddox RA, Gambetti Pierluigi, et al. Monitoring of occurrence or emerging forms of Creutzfeldt-Jakob disease in the United States. *Neurology* 2003;69:173-81.
7. *Journal of the house of commons* 1755;27:87.
8. Besnoit C, Morel C. Note sur les lesions nerveuses de la tremblante du mouton. *Rev Vet* 1898;23:397-400.
9. Dickinson AG, Fraser H. An assessment of the genetics of scrapie in sheep and mice. In: Prusiner SB, editor. *Slow transmissible diseases of the nervous system*. Vol. 1. New York: Academic press, 1979:367-86.
10. Alper T, Cramp WA. Does the agent of scrapie replicate without nucleic acid? *Nature* 1967;214:761-4.
11. Gajdusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea: epidemic occurrence of "kuru" in the native population. *N Engl J Med* 1957;257:974-8.
12. Creutzfeldt HG. Über eine eigenartige herdförmige erkrankung des zentralnervensystems. In: Nissl F, Alzheimer A, editors. *Histologische und histopathologische arbeiten über die grosshirnrinde*. Jena: Gustav Fisher, 1921;6:1-48.
13. Jakob A. Über eigentartige erkrankungen des zentralnervensystems mit bemerkenswerten anatomischen befunde (spastische pseudosklerose-encephalo-myelopathie). *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde* 1921:132-46.
14. Kretzschmar HA. Human prion disease (spongiform encephalopathies). *Arch Virol (Suppl)* 1993;7:261-93.
15. Gibbs CJ, Gajdusek DC, Asher DM, et al. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* 1968;161:338-9.
16. Prusiner SB. Prions. *Sci Am* 1984;48-57.
17. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in UK. *Lancet* 1996;347:921-7.
18. Stahl N, Baldwin MA, Teplow DB, et al. Structural studies of the scrapie prion protein using mass spectrometry and amino acids sequencing. *Biochemistry* 1993;32:1991-2002.
19. Haywood AM. Transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1997;337:1821-8.
20. Prusiner SB. Prion diseases and the BSE crisis. *Science* 1997;278:245-57.
21. Kocisko DA, Priola SA, Raymond GJ, et al. Species specificity in the cell-free conversion of prion proteins in their protease-resistant forms: a model for the scrapie species barrier. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:3923-7.
22. Gasset M, Westaway D. Los priones y su biología. *Rev Neurol* 2000;31(2):129-32.

23. Dalsgaard N. Prion diseases. An overview. *APMIS* 2002;110(1):3-13.
24. Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, et al. Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2005;64:643-8.
25. Goldfarb LG, Korenzyn AD, Brown P, et al. Mutation in codon 200 of scrapie amyloid precursor gene linked to Creutzfeldt-Jakob disease in Sephardic Jews of Libyan and no-Libyan origin. *Lancet* 1990;336:637-8.
26. Meiner Z, Gabszon R, Prusiner SB. Familial Creutzfeldt-Jakob disease. Codon 200 prion disease in Libyan Jews. *Medicine* 1997;76:227-37.
27. Goldfarb LG, Petersen RB, Tabaton M, et al. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by a DNA polymorphism. *Science* 1992;258:806-8.
28. Patry D, Curry B, Easton D. Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) after blood product transfusion from a donor with CJD. *Neurology* 1998;50:1872-3.
29. Wilson K, Ricketts M. The success of precaution? Managing the risk of transfusion transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Transfusion* 2004;44:1475-8.
30. Johnson R, Gibbs C. Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1998;339:1994-2004.
31. Brown P, Preece M, Brandel JO, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 2000;55:1075-81.
32. Swerdlow AJ, Higgins CD, Adlard P. Creutzfeldt-Jakob disease in United Kingdom patients treated with human pituitary growth hormone. *Neurology* 2003;61:783-91.
33. Ladonaga A, Puopolo M, Croes EA. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia and Canada. *Neurology* 2005;64:1586-91.
34. Pocchiari M, Puopolo M, Croes EA, et al. Predictors of survival in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and other transmissible spongiform encephalopathies. *Brain* 2004;127:2348-59.
35. Salazar AM, Masters CL, Gajdusek DC, et al. Syndromes of amyotrophic lateral sclerosis and dementia: relation to transmissible Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1983;14:17-26.
36. Worrall BB, Rowland LP, Chin SM, et al. Amyotrophy in prion diseases. *Arch Neurol* 2000;57:33-38.
37. Niewiadomska M, Kulczycki J, Wochnick-Dyjas D, et al. Impairment of the peripheral nervous system in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2002;59:1430-6.
38. Masters CL, Harris JD, Gajdusek DC, et al. Creutzfeldt-Jakob disease. Patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol* 1979;5:177-88.
39. Cathala F, Brown P, Castaigne P. La maladie de Creutzfeldt-Jakob en France continentale etude retrospective de 1968-1977. *Rev Neurol* 1979;5:439-54.
40. Concerted action of the EU. Surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease in the European community. Minutes of the second meeting in Rome July 3, 1993, and the third meeting in Paris, April 29-30, 1994.
41. Concerted action of the EU. Surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease in the European community. Minutes of the meeting in Amsterdam, June 12-13, 1998.
42. Brandel JP, Deasnerie-Laupretre N, Laplanche JL, et al. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Effect of clinical criteria on incidence estimates. *Neurology* 2000;54:1095-9.
43. Will RG, Ironside JW, Zeidler M. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996;347:921-5.
44. Escudero J, Torrella. Cronología de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Rev Neurol* 2000;31:141-7.
45. Spencer M, Knight R, Will RG. First hundred cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease: retrospective case note review of early psychiatric and neurological features. *BMJ* 2002;324:1479-82.
46. Gonzalo-Pascual I, Cuadrado-Corrales N. Neuropatología de la nueva variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Rev Neurol* 2000;31:160-1.
47. Zerr I, Pocchiari M, Collins S, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000;55:811-5.
48. Ortega-Albás JJ, Serrano-García AL. Neurofisiología de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Rev Neurol* 2003;36:376-80.
49. Geschwind M, Martindale J, Miller D. Challenging the clinical utility of the 14-3-3 protein for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2003;60:813-6.
50. Aksamit A, Preissner C, Homburger H. Quantitation of 14-3-3 and neuron-specific enolase proteins in CSF in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2001;57:728-30.
51. Otto M, Wiltfang J, Cepek L, et al. Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2002;58:192-7.
52. Shia Y, Miyazawa K, Sato S, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004;63:443-9.
53. Meissner B, Köhler K, Körtner K, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, magnetic resonance imaging and clinical findings. *Neurology* 2004;63:450-6.
54. Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA, et al. The pulvinar sign of magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 2000;355:1412-8.
55. Summers D, Collie D, Zeidler M, et al. The pulvinar sign in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2004;61:446-7.
56. Head MW, Kouverianou E, Taylor E, et al. Evaluation of urinary PrPsc as a diagnostic test for sporadic, variant and familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2005;64:1794-6.
57. Zanusso G, Ferrari S, Cardons F, et al. Detection of pathologic prion protein in the olfactory epithelium in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 2003;348:711-9.
58. Stoek K, Bodemer M, Ciesielczyk B, et al. Interleukin 4 and interleukin 10 levels are elevated in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2005;62(10):1591-4.
59. Zerr I, Poser S. Clinical diagnosis and differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease and the new variant Creutzfeldt-Jakob disease: with special emphasis on laboratory tests. *APMIS* 2002;110(1):88-98.
60. Aguzzi A, Heikenwalder M, Miele G. Progress and problems in the biology, diagnosis and therapeutics of prion disease. *J Clin Invest* 2004;114:153-60.
61. Mayor S. News: small improvement seen in teenager with new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *BMJ* 2003;327:765.