

Estudio de las proteínas 14-3-3 y Tau como biomarcadores en pacientes con enfermedades neurodegenerativas de origen no determinado. Experiencia en el Laboratorio de Patología Clínica de Médica Sur

Carlo A. Briones-Torres,* Juan A. Echeverría-Vargas,**
Guillermo S. García-Ramos,*** Víctor Noffal-Nuño,* José Pérez-Jáuregui*

RESUMEN

Introducción. La prueba de oro para el diagnóstico de las enfermedades neurodegenerativas de origen no determinado es la biopsia cerebral; sin embargo, se han desarrollado nuevas técnicas que apoyan el diagnóstico de la misma. La detección de marcadores proteicos en líquido cefalorraquídeo, como la proteína 14-3-3 y la proteína Tau, es de vital importancia para el diagnóstico. **Objetivo.** Determinar la relación entre las pruebas de 14-3-3 y Tau en pacientes referidos al Laboratorio de Patología Clínica con un probable diagnóstico asociado a enfermedades neurodegenerativas de origen no determinado. **Material y métodos.** Se llevó a cabo una búsqueda retrospectiva-observacional, usando la base de datos del sistema de información del Laboratorio de Patología Clínica de Médica Sur de enero 2008 hasta diciembre 2013 de todas las pruebas solicitadas de las proteínas 14-3-3 y Tau en líquido cefalorraquídeo. **Resultados.** De 89 pruebas solicitadas 42 resultaron positivas (proteína 14-3-3) (47.2%), de las cuales 69% correspondieron a mujeres con un promedio de edad de 55.7 años (29-73). El 31% correspondió a hombres con un promedio de edad de 59.76 (36-72). El valor promedio de la proteína Tau en los pacientes positivos fue de 9,640 pg/mL (SD $\pm$ 18,184 pg/mL). **Discusión.** En México no existe documentación sobre la incidencia de estas enfermedades, pero los marcadores bioquímicos son de gran ayuda al no ser procedimientos *post-mortem*. Estos marcadores se pueden elevar en enfermedades vasculares, neoplásicas, inflamatorias y metabólicas del sistema nervioso central, además de que se asocian con destrucción neuronal rápida. **Conclusión.** En el contexto de pacientes con demencia de origen no determinado se debe tomar en consideración la detección de proteína 14-3-3 y Tau, ya que su presencia se correlaciona altamente con enfermedad por priones.

Palabras clave. Proteína 14-3-3. Proteína Tau. Priones. Creutzfeldt-Jakob.

ABSTRACT

Introduction. The gold standard for diagnosis of neurodegenerative diseases of undetermined origin is brain biopsy; however, new techniques have been developed that supports its diagnosis. The detection of protein markers in cerebrospinal fluid, such as 14-3-3 protein, and Tau protein is vital for diagnosis. **Objective.** Determine the relationship between 14-3-3 and Tau testing in patients referred to the Laboratory of Clinical Pathology with a probable diagnosis of neurodegenerative diseases associated with undetermined origin. **Material and methods.** It was conducted a retrospective observational-search using the database of the information system of the Laboratory of Clinical Pathology Medical Sur from January 2008 through December 2013 for all requested tests of 14-3-3 and tau Protein in cerebrospinal fluid. **Results.** Forty-two of 89 requested tests were positive (14-3-3) (47.2%) of which 69% were women with a mean age of 55.7 years (29-73). 31% were men with a mean age of 59.76 (36-72). The average value of the Tau protein in the positive patients was 9,640 pg/mL (SD $\pm$ 18,184 pg/mL). **Discussion.** In Mexico there is no well-documented information about incidence of these diseases, however, these biochemical markers are very helpful by not being *post-mortem* procedures. These markers can be elevated in vascular, neoplastic, inflammatory and metabolic diseases of the central nervous system, which are associated with a rapid neuronal destruction. **Conclusion.** In the context of patients with dementia of undetermined origin, it should be considered the detection of 14-3-3 and Tau protein, since its presence is highly correlated with prion disease.

Key words. 14-3-3 protein. Tau protein. Prions. Creutzfeldt-Jakob.

* Laboratorio de Patología Clínica, ** Departamento de Medicina Interna, *** Departamento de Neurología/Neurofisiología, Médica Sur.

Correspondencia:

Dr. Carlos A. Briones-Torres

Residencia Patología Clínica, Médica Sur. Puente de Piedra, Núm. 150, Col. Toriello Guerra. C.P. 14050, México, D.F.

Correo electrónico: carloandrebtt@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades por priones forman parte del espectro de enfermedades neurodegenerativas de origen no determinado, en humanos se han reconocido cinco, entre ellas: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ),¹ síndrome Gerstmann-Straussler-Scheinker e insomnio familiar letal.² La biopsia cerebral continúa siendo la prueba de oro para el diagnóstico de estos padecimientos; sin embargo, en los últimos años se han desarrollado nuevas técnicas *post-mortem* que han apoyado clínicamente su diagnóstico.

El Centro para Control y Prevención de Enfermedades (CDC) ha propuesto los siguientes criterios para el diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob:³

- Demencia progresiva.
- Al menos dos de cuatro características clínicas (mioclonus, alteraciones visuales o cerebelosas, alteración piramidal/extrapiramidal, mutismo acinético).
- Electroencefalograma atípico, y/o una prueba de proteína 14-3-3 positivo en líquido cefalorraquídeo (LCR), y/o una imagen por resonancia magnética con alteraciones en el núcleo caudado y/o putamen.
- Falta de evidencia de diagnósticos alternativos.

La proteína 14-3-3, una enolasa, actúa como moduladora de la fosforilación de proteínas. La detección de la proteína 14-3-3 en LCR es indicativa de una destrucción neuronal sustancial y relativamente rápida. El principal uso clínico de la medición de esta proteína es el diagnóstico diferencial de demencia, tanto con la enfermedad de Alzheimer, como con la demencia progresiva multi-infarto, las cuales no se relacionan con un incremento en los niveles de proteína 14-3-3. En 2012 la Academia Americana de Neurología llevó a cabo una revisión sistemática que reportó una sensibilidad de 92% y una especificidad de 80% para la proteína 14-3-3 en el diagnóstico de la ECJ.⁴ Una concentración de proteína 14-3-3 > 1.5 ng/mL apoya el diagnóstico de ECJ.^{5,6} A pesar de la sensibilidad y especificidad que tiene esta prueba, se pueden presentar resultados falsos positivos en pacientes con encefalopatía de origen viral, metabólica, metástasis cerebrales, entre otras.

Si bien la proteína Tau se ha estudiado más en la enfermedad de Alzheimer, existe similitud desde una perspectiva neuropatológica entre esta enfermedad y la ECJ.⁷ Algunos estudios han demostrado que la proteína Tau presenta mayor precisión y especificidad en comparación con la proteína 14-3-3.⁸ Sin embargo, la combinación de es-

tos estudios es superior a solamente realizar la medición de proteína 14-3-3, pero aparentemente esta combinación no es superior a realizar solamente la medición de proteína Tau.⁹ Uno de los inconvenientes de la proteína Tau es la alta tasa de resultados falsos negativos y falsos positivos.⁹

OBJETIVO

El objetivo es describir lo observado en las pruebas para las proteínas 14-3-3 y Tau en pacientes referidos al Laboratorio de Patología Clínica con un probable diagnóstico asociado a enfermedades neurodegenerativas de origen no determinado.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda retrospectiva-observacional usando la base de datos del sistema de información del Laboratorio de Patología Clínica de Médica Sur desde enero 2008 hasta diciembre 2013 de todas las pruebas solicitadas. Los resultados obtenidos del laboratorio de referencia, donde se realiza esta prueba, constan de inmunoensayos en líquido cefalorraquídeo para la cuantificación y detección de Tau y 14-3-3, respectivamente. El análisis estadístico se realizó mediante el programa Excel Office Microsoft.

RESULTADOS

En este periodo se solicitaron al Laboratorio de Patología Clínica un total de 89 estudios para las proteínas 14-3-3 y Tau. De estos casos, 42 resultaron positivos para la

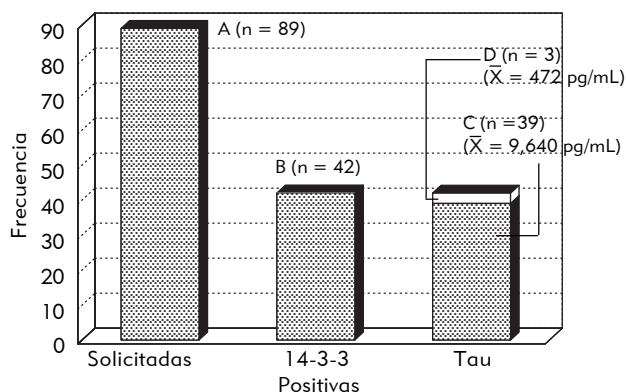


Figura 1. Resultados del análisis. **A.** Número de pruebas solicitadas. **B.** Pacientes positivos para proteínas 14.3.3. **C.** Pacientes con proteína Tau por arriba de los valores de referencia. **D.** Pacientes con proteína Tau en valores normales.

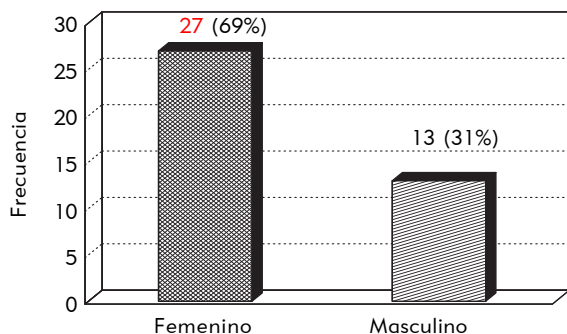


Figura 2. Frecuencia entre hombres y mujeres.

proteína 14-3-3 y 39 de éstos para la proteína Tau, en la cual se obtuvo un valor por encima de los intervalos de referencia (0-1,150 pg/mL) con un promedio de 9,640 pg/mL. En los tres estudios restantes, en donde se obtuvo una proteína 14-3-3 positiva, los valores de Tau se encontraron en los límites normales con un promedio de 472 pg/mL (Figura 1). El 69% de los casos fueron mujeres y 31% hombres (Figura 2). En cuanto a las edades, en mujeres se observaron rangos de 29-73 años ($\bar{X}$ = 55.7) y en hombres de 36-72 años ($\bar{X}$ = 59.7) (Figura 3).

DISCUSIÓN

En México no está bien documentada la incidencia de estas enfermedades por lo complicado del diagnóstico. La edad promedio en el estudio fue de 57 años, con un rango de edad de 29-73 años, similar a Velázquez-Pérez, *et al.*,¹⁰ quienes reportaron un rango de presentación de la ECJ en población mexicana de 23-75 años. La presentación de la ECJ en México incluye a la población joven, lo cual difiere con otros tipos de poblaciones.¹¹ Sin embargo, se observó una diferencia importante en la frecuencia entre géneros, con 69% en mujeres y 31% en hombres, lo cual no concuerda con lo reportado en la literatura, ya que aparentemente no existe una predilección de género. Sin embargo, Velázquez-Pérez, *et al.*¹⁰ y Olov, *et al.*¹² reportaron una frecuencia de la ECJ similar entre géneros.

Estos marcadores bioquímicos son de gran ayuda para llegar al diagnóstico ya que no son procedimientos *post-mortem*. Un resultado negativo no excluye el diagnóstico de estas enfermedades, mientras que resultados positivos se pueden observar en otro tipo de enfermedades, por ejemplo, en encefalitis por herpes simple, encefalopatía hipóxico-isquémica, metástasis a SNC, encefalopatías metabólicas y enfermedad vascular cerebral, entre otras.

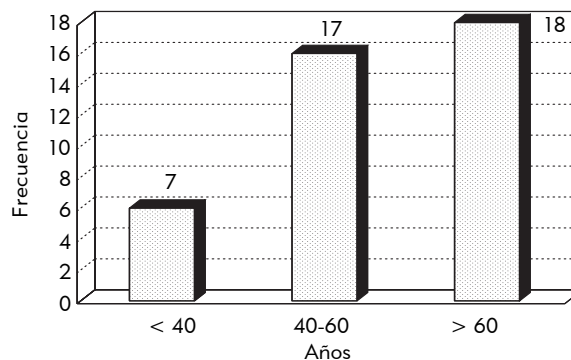


Figura 3. Frecuencia de presentación dependiendo de la edad.

Por lo que se sugiere a la proteína 14-3-3 un marcador de muerte celular cerebral más que de la ECJ.¹³ Otra determinante de los niveles de proteína 14-3-3 es la heterogeneidad molecular de la ECJ, donde la sensibilidad de la prueba ha sido mayor en subtipos clásicos de la enfermedad y baja en subtipos no clásicos.^{14,15}

La limitación del presente estudio radica en no conocer el desenlace final de los pacientes, ya que pertenecen a diversas instituciones públicas y privadas, lo que complica el posible seguimiento de estos pacientes.

CONCLUSIÓN

En el contexto de pacientes con demencia de origen no determinado se debe tomar en consideración la detección de las proteínas 14-3-3 y Tau, ya que su presencia se correlaciona altamente con la enfermedad por priones. Se debe considerar que es una herramienta relativamente sencilla de solicitar, la cual aporta al clínico gran información para el pronóstico de su paciente, con el beneficio de no ser un procedimiento *post-mortem*.

ABREVIATURAS

- **CDC:** Centro para Control y Prevención de Enfermedades.
- **ECJ:** enfermedad Creutzfeldt-Jakob.
- **LCR:** líquido cefalorraquídeo.
- **SNC:** sistema nervioso central.

REFERENCIAS

1. Collins SJ, Sanchez-Juan P, Masters CL, *et al.* Determinants of diagnostic investigations sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2006; 129: 2278.
2. Puoti G, Bizzi A, Forloni G, *et al.* Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis. *Lancet Neurol* 2012; 11: 618.
3. CDC's Diagnostic Criteria for Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD), 2010.

4. Muayqil T, Gronseth G, Camicioli R. Evidence-based guideline: diagnostic accuracy of CSF 14-3-3 protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2012; 79: 1499.
5. Collins S, Boyd A, Fletcher A, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: diagnostic utility of 14-3-3 immunodetection in cerebrospinal fluid. *J Clin Neurosci* 2000; 7: 203-8.
6. Preissner CM, Aksamit AJ, Parisi JE, Grebe SK. Development and validation of an immunochemiluminometric assay for 14-3-3 protein. *Clin Chem* 2009; 55(S6): A199; abstract D-149.
7. Otto M, Wiltfang J, Tuman H, et al. Elevated levels of tau protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurosci Lett* 1997; 225: 210-2.
8. 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.
9. Hamlin C, Puoti G, Berri S, et al. A comparison of tau protein and 14-3-3 protein in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2012; 79: 547-51.
10. Velásquez-Pérez L, Rembao-Bojorquez D, Guevara J, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in Mexico. *Neuropathology* 2007; 27: 419-28.
11. Bateman D, Hilton D, Love S, Zeidler M, Collinge J. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a 18 year old in the UK. *Lancet* 1995; 346: 1155.
12. Olov PL. Creutzfeldt-Jakob disease in Sweden. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 836-41.
13. Satoh J, Kuruhara K, Yukitake M, Kuroda Y. The 14-3-3 protein detectable in the cerebrospinal fluid in patients with prion-unrelated neurological diseases is expressed constitutively in neurons and glial cells in culture. *Eur Neurol* 1999; 41: 216.
14. Collins SJ, Sanchez-Juan P, Masters CL, et al. Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2006; 129: 2278.
15. Kransnianski A, Schulz-Schaeffer WJ, Kallenberg K, et al. Clinical findings and diagnostic tests in the MV2 subtype of sporadic CJD. *Brain* 2006; 129: 2288.