



Hallazgos por resonancia magnética en demencia rápidamente progresiva, probable enfermedad de priones tipo Creutzfeldt-Jakob forma esporádica

Mercado-Flores M¹
Taboada-Barajas J¹
González-Patiño MA²
Flores-Rivera JJ³

¹ Médico residente en el Servicio de Neurorradiología.

¹ Jefe del Servicio de Neurorradiología.

² Médico residente de Neurología.

³ Jefe del Servicio de Neurología.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
Manuel Velasco Suarez. Av. Insurgentes Sur 3877
Col. Fama, CP 14269, México, D.F.

RESUMEN

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es un trastorno neurodegenerativo, raro, con una evolución progresiva e invariablemente fatal. Se caracteriza por demencia rápidamente progresiva y signos neurológicos. Hay varios tipos y la forma esporádica es la mas frecuente; aún no se conoce su causa. El diagnóstico se basa en signos clínicos, resultados de electroencefalografía y detección de la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo. La resonancia magnética, aunque no forma parte de los estudios para su diagnóstico tiene una sensibilidad alta, sobre todo con las secuencias de recuperación de inversión atenuada de fluido (*flair*) y difusión, ya que existe correlación con los hallazgos y el estadio de la enfermedad. La combinación de tomografía por emisión de positrones y tomografía simple no está bien establecida en esta afección pero podría detectar hipometabolismo en las regiones corticales y los núcleos grises. Se presenta el caso de una paciente de 57 años de edad que ingresó con incoordinación para trabajos finos y, posteriormente, deterioro cognitivo caracterizado por demencia rápidamente progresiva. La primera resonancia mostró hiperintensidades discretas en secuencia de difusión; la combinación de tomografías simple y por emisión de positrones evidenció hipometabolismos cortical cerebral y cerebeloso generalizados, de núcleos caudados, putámenes y tálamos. El electroencefalograma fue anormal debido a disfunción generalizada. Posteriormente la resonancia registró hiperintensidades corticales y de núcleos caudados y el electroencefalograma patrón periódico trifásico y bifásico generalizado; líquido cefalorraquídeo con proteínas TAU y 14-3-3 positivas. La paciente desarrolló mutismo acinético y pudimos evidenciar y correlacionar los estadios clínicos evolutivos y los diagnósticos diferenciales con los estudios de laboratorio y con los métodos de imagen.

Palabras clave: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, demencia rápidamente progresiva, resonancia magnética, secuencia de difusión.

Resonance findings in rapidly progressive dementia, probable sporadic Creutzfeldt-Jakob prion disease

ABSTRACT

Creutzfeldt-Jakob disease is a rare neurodegenerative disorder, with progressive and invariably fatal evolution. It is characterized by rapidly

Recibido: 1 de abril 2015

Aceptado: 27 de julio 2015

Correspondencia: Mariana Mercado Flores
marianamerflo04@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Mercado-Flores M, Taboada-Barajas J, González-Patiño MA, Flores-Rivera JJ. Hallazgos por resonancia magnética en demencia rápidamente progresiva, probable enfermedad de priones tipo Creutzfeldt-Jakob forma esporádica. Anales de Radiología México 2015;14:292-298.



progressive dementia and neurological signs. There are several types and the sporadic form is the most common; its cause is not yet known. The diagnosis is based on clinical signs, electroencephalogram results, and detection of 14-3-3 protein in spinal fluid. Magnetic resonance, although it is not part of diagnostic studies, has high sensitivity, especially with fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) and diffusion-weighted sequences, because there is a correlation with findings and the stage of the disease. The combination of positron emission tomography and simple tomography is not well established in this condition, but hypometabolism could be detected in the cortical regions and gray nuclei. We present the case of a patient, age 57, who was admitted with incoordination for fine work and subsequently cognitive deterioration characterized by rapidly progressive dementia. The first resonance showed discrete hyperintensities in diffusion sequence; the combination of simple and positron emission tomographies evidenced generalized brainstem and cerebellar hypometabolisms, of caudate nuclei, putamen, and thalami. The electroencephalogram was abnormal due to generalized dysfunction. Subsequently, resonance recorded hyperintensities of the brainstem and caudate nuclei and the electroencephalogram a periodic generalized triphasic and biphasic pattern; spinal fluid with TAU and 14-3-3 positive proteins. The patient developed akinetic mutism and we were able to confirm and correlate the clinical evolutionary stages and differential diagnoses with laboratory studies and image methods.

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, rapidly progressive dementia, magnetic resonance, diffusion sequence.

CASO CLÍNICO

Mujer de 57 años de edad con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 con 5 años de diagnóstico, controlada mediante tratamiento con metformina (850 mg dos veces al día). Hipotiroidismo de 15 años de diagnóstico en sustitución con levotiroxina 125 µg una vez al día. El padecimiento actual inició en octubre del 2014 con síndrome cefalálgico secundario, acompañado de inestabilidad para la marcha con lateralización indistinta. Posteriormente se agregó habla escandida e incoordinación para trabajos finos con ambas manos. Los síntomas progresaron hasta necesitar ser ingresada con ataxia cerebelosa aunada a deterioro cognitivo caracterizado por demencia rápidamente progresiva. Por el diagnóstico de demencia rápidamente progresiva

se realizaron pruebas de laboratorio completas, incluyendo HbA1c por su antecedente de diabetes mellitus, la cual no mostró alteraciones; ácido úrico sin datos de respuesta inflamatoria sistémica, descartando encefalopatía metabólica. Se solicitaron pruebas de función tiroidea con resultados normales pero por la progresión del cuadro de deterioro se decidió efectuar prueba terapéutica con esteroide, sin mejoría clínica, descartando encefalopatía de Hashimoto; además se solicitó perfil reumatológico completo que resultó normal.

Se le practicó el estudio combinado de tomografía simple/tomografía por emisión de positrones (PET-CT) que reportó hipometabolismo cortical cerebral y cerebeloso generalizados, con involucrecimiento de la corteza cerebelosa, núcleos

caudados, putámenes y tálamos (Figura 1). Veinticuatro horas después del estudio la paciente refirió disminución de la agudeza visual que no pudo ser corroborada por el servicio de neurooftalmología debido al deterioro de su estado de alerta. Ese mismo día se le practicaron resonancias simple y contrastada que mostraron, en la secuencia de difusión, discreta hiperintensidad en la cabeza de los núcleos caudados y, en el mapa de coeficiente de difusión aparente (ADC), hipointensidad; a nivel cortical no se evidenciaron alteraciones. En la evaluación mediante angiorresonancia las estructuras vasculares del polígono de Willis y el sistema vertebrobasilar se observaron normales, con esto se descartó cualquier otra causa como demencia vascular (Figura 2). Dos días después hubo mutismo acinético y se enviaron muestras para proteínas TAU y 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo por datos sugestivos de enfermedad por priones. En el resto de la evaluación del líquido cefalorraquídeo no hubo datos que pudieran sugerir proceso infeccioso. Se practicó electroencefalograma que reportó anormalidad por disfunción generalizada. Quince días después se observaron mioclonías reactivas al estímulo táctil y tras 48

horas se decidió realizar nuevo electroencefalograma que mostró patrón periódico trifásico y bifásico generalizado sugestivo de encefalopatía espongiiforme. Se efectuó una nueva resonancia y se observaron, en las secuencias FLAIR y T2, aumento en la intensidad de la cabeza y cuerpo de los núcleos caudados así como en la porción rostral de los putámenes; en la secuencia de difusión se observó hiperintensidad de esas estructuras y cortical de tipo giral, de predominio anterior, bilateral y simétrico en el cíngulo, porción rostral del giro frontal superior derecho, giros occipitales bilaterales y de forma simétrica. Esas mismas hiperintensidades se presentaron hipointensas en el coeficiente de difusión aparente (Figura 3). Un mes después de su ingreso se obtuvieron resultados de proteína TAU (6 911 pg/mL) y de proteína 14-3-3 positivos. La paciente continuó con evolución tórpida y 17 días después falleció por complicaciones respiratorias. Con todos estos datos se integró un caso de demencia rápidamente progresiva por probable enfermedad de priones tipo Creutzfeldt-Jakob en su forma esporádica; los familiares no aceptaron toma de biopsia para estudio histopatológico confirmatorio.

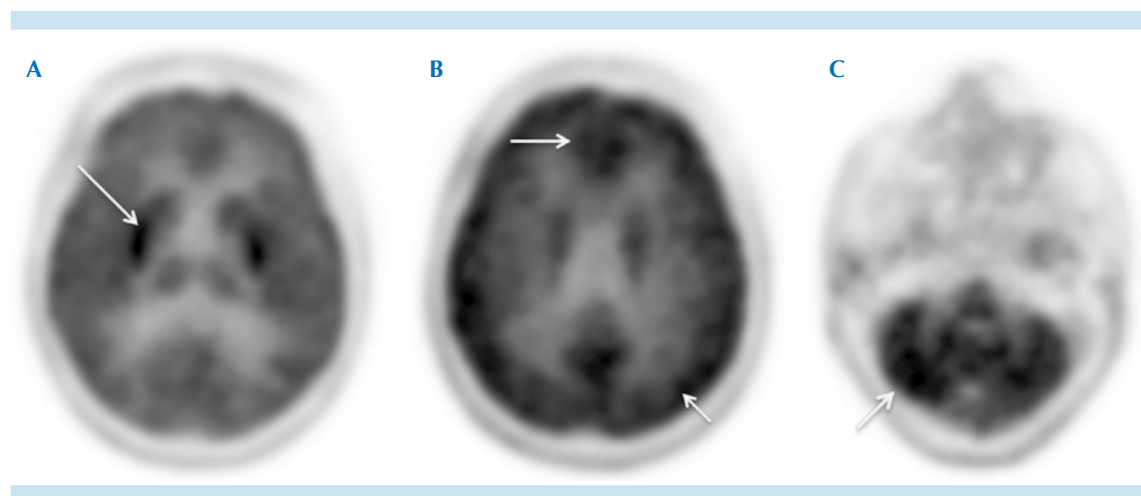


Figura 1. Combinación de tomografía simple con tomografía por emisión de positrones: hipocaptación de 18-FDG. **A)** Núcleos caudados, putámenes y tálamos. **B)** Corteza cerebral generalizada. **C)** Corteza cerebelosa.

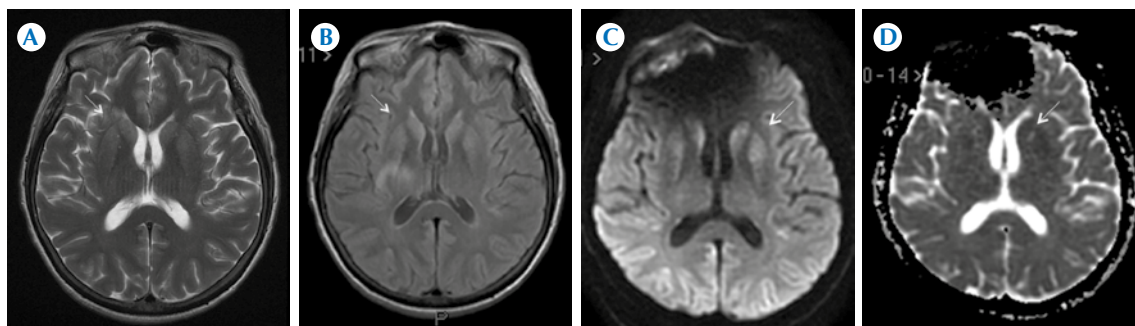


Figura 2. Secuencias **A)** T2 axial. **B)** FLAIR axial. **C)** Difusión: discretas hiperintensidades en cabezas de núcleos caudados y putámenes. **D)** Coeficiente de difusión aparente: hipointensidad de núcleos caudados y putámenes.

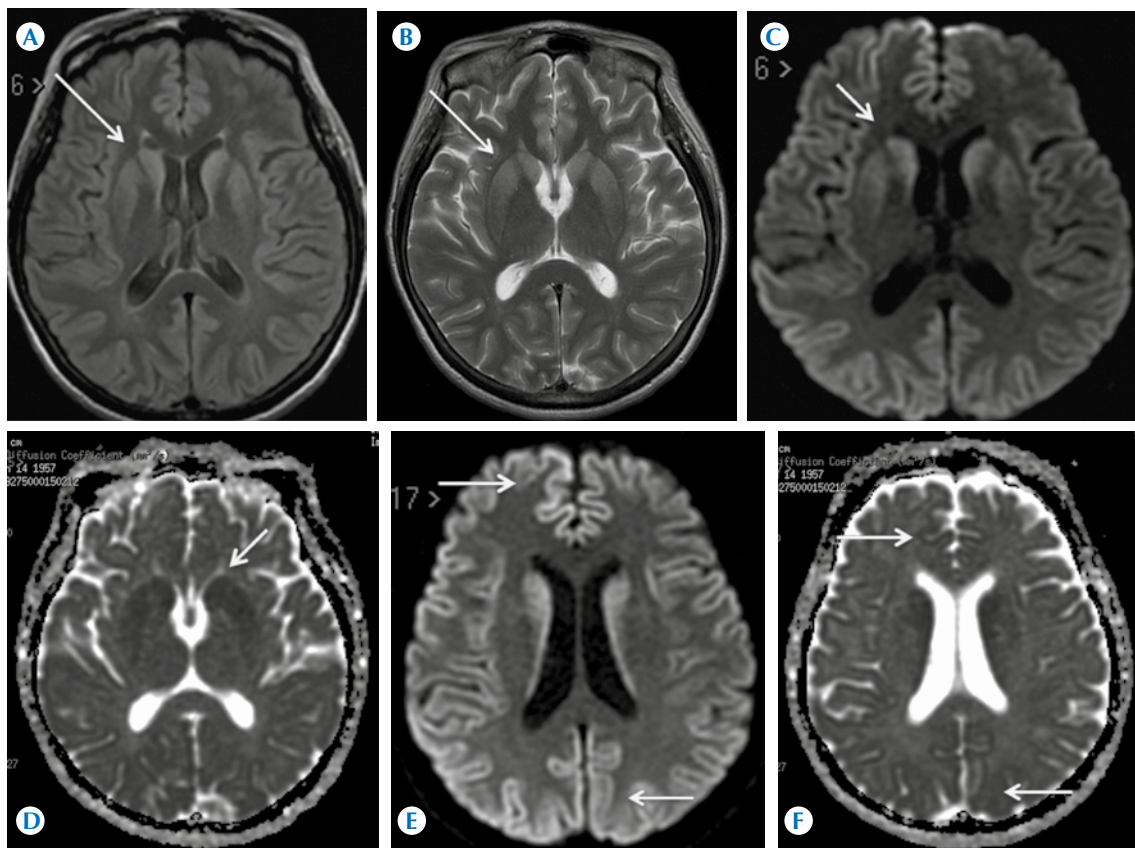


Figura 3. Hiperintensidad de núcleos caudados y putámenes. **A-B)** FLAIR y T2 axiales, respectivamente. **C)** Difusión con hiperintensidad en caudados y porción rostral de putámenes. **D)** Coeficiente de difusión aparente con hipointensidad en las mismas estructuras que C. **E)** Difusión con hiperintensidad en cuerpos de núcleos caudados, corteza del cíngulo, giro frontal superior derecho, occipitales bilaterales. **F)** Coeficiente de difusión aparente con hipointensidades en las mismas estructuras que E.

DISCUSIÓN

Se trata de un trastorno neurodegenerativo, raro, con una evolución progresiva e invariablemente fatal, caracterizado por demencia rápidamente progresiva y signos neurológicos.¹ Forma parte de un grupo de enfermedades conocidas como encefalopatías espongiformes transmisibles o priónicas que comparten una triada de hallazgos neuropatológicos como degeneración espongiiforme del cerebro, muerte neuronal y gliosis astrocítica.

Esto es causado por la conversión de la forma normal de una proteína celular ubicada en la membrana y en la sinapsis (PrPc) por una proteína soluble (PrPsc) que se acumula progresivamente en forma de placas extracelulares. Este prion se transmite de neurona a neurona causando la muerte neuronal y ocasiona vacuolización en la forma característica de “cerebro de esponja”, estas vacuolas son redondas u ovales y llegan a medir de 5 a 25 μm .²

Es una enfermedad poco común, con una incidencia promedio a escala mundial de 1/1 000 000 de habitantes por año.³ En México se estiman, aproximadamente, 110 casos por año.⁴ El primer caso fue descrito por Hans Gerhard Creutzfeldt y Alfons Jakob al inicio de 1920.

Basado en el mecanismo de transmisión la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob puede ser clasificada en cuatro tipos: esporádico (85%), familiar (13%), yatrogénico (< 1%) y la variante Creutzfeldt-Jakob (< 1%). La de tipo esporádico es la más frecuente, sin embargo se desconocen la causa o la ruta de infección; la de tipo familiar está asociada con mutaciones del gen de la proteína; la de tipo yatrogénico es transmitida por instrumentos quirúrgicos o por tejidos infectados. La variante Creutzfeldt-Jakob es muy rara y es más frecuente en el Reino Unido; parece estar relacionada con la encefalopatía espongiforme bovina.⁵

Los criterios de la Organización Mundial de la Salud son los mas frecuentemente utilizados para el diagnóstico (Cuadro 1).⁶ El diagnóstico clínico de la forma esporádica de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se basa en signos clínicos, resultados de electroencefalografía y en la detección de la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob difieren dependiendo del estadio de la enfermedad. En la mayoría de los pacientes hay deterioro mental rápidamente progresivo, desarrollo de demencia al cabo de semanas a meses, ocasionalmente anomalías visuales que pueden manifestarse o no de forma temprana. Cuando la enfermedad progresa aparecen síntomas piramidales y extrapiramidales, mioclonías marcadas seguidas de mutismo acinético y finalmente la muerte, típicamente al año o menos del inicio de la enfermedad.⁷

El patrón típico del electroencefalograma 0.5-2 Hz incluye complejos periódicos de ondas agudas, por lo general trifásicas; sin embargo, tiene baja sensibilidad (58%), especialmente en el estadio inicial de la enfermedad. La proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo puede detectarse en procesos agudos como infartos o encefalitis (especialmente herpética) pero no en demencias de curso subagudo o crónico, por lo que tiene especificidad baja. En el contexto clínico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob tiene altas sensibilidad y especificidad (entre 90 y 97% y entre 87 y 100%, respectivamente).⁸ El diagnóstico definitivo es la biopsia de tejido cerebral pero por tratarse de un método altamente invasivo y dado que el riesgo de infecciones es alto su uso está limitado.

Aunque la Organización Mundial de la Salud no contempla, dentro de sus criterios de diagnóstico, el uso de la resonancia magnética, ésta se considera una herramienta muy útil ya que los hallazgos por histopatología se corresponden

Cuadro 1. Criterios de diagnóstico para la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (Organización Mundial de la Salud)

Posible	Probable	Definitivo
• Demencia progresiva y • Electroencefalograma atípico o no realizado y • Duración de más de 2 años y • Al menos dos de los siguientes: mioclonías, problemas visuales/cerebelosos, trastornos piramidales/extrapiramidales, mutismo acinético	• Demencia progresiva; • Al menos dos de los siguientes: mioclonías, problemas visuales/cerebelosos, trastornos piramidales/extrapiramidales, mutismo acinético) con: - Electroencefalograma típico con cualquier tiempo de duración clínica - Proteína 14-3-3 positiva en LCR, duración clínica mayor de 2 años	• Características neuropatológicas o confirmación de la proteína priónica (PRNP)

a los cambios detectados por imagen.⁹ Los primeros reportes de resonancia en enfermedad de Creutzfeldt-Jakob describen hiperintensidades en los núcleos grises de la base en la secuencia de T2; sin embargo, estos cambios sólo eran vistos en las fases terminales de la enfermedad y con una sensibilidad baja (39%) en la forma esporádica.¹⁰ Con el advenimiento de mayor potencia en los equipos de resonancia magnética y con el uso de secuencias como Flair (*fluid attenuation inversion recovery*) y DWI (*diffusion weighted imaging*) la sensibilidad ha aumentado a más de 90%.¹¹

En la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en las secuencias de difusión y Flair se observa aumento en la intensidad de los ganglios basales (núcleo caudado y putamen) que puede ser uni- o bilateral; además se presenta hiperintensidades corticales de forma difusa, focal y simétrica. En el mapa del coeficiente de difusión aparente se observan hipointensidades de las áreas afectadas debido a los cambios neuropatológicos de tipo esponjiforme.

En la fase temprana, antes del inicio de las mioclonías y de las descargas sincrónicas periódicas, la mayoría de las veces no se visualizan cambios en la resonancia; pero pueden observarse hiperintensidades corticales girales en la secuencia de difusión, así como en los núcleos caudado y putamen. En la fase intermedia, que es el inicio de las mioclonías y de las descargas sincrónicas

periódicas, se observan hiperintensidades en la secuencia de Flair que se hacen mas evidentes conforme avanzan los síntomas y corresponden a las hiperintensidades en difusión e hipointensidades en el coeficiente de difusión aparente; presentes de igual forma en los núcleos caudados y putámenes, así como corticales. En la fase terminal, caracterizada por mutismo acinético, los hallazgos por resonancia no son tan concluyentes; pueden desaparecer las hiperintensidades por lo que puede resultar difícil el diagnóstico.¹²

En diversos estudios se ha visto que las hiperintensidades corticales son las alteraciones más frecuentes con alta especificidad y sensibilidad mayor de 91%.¹³ Tschampa y sus colaboradores demostraron alteraciones corticales a nivel de ínsula, cíngulo, giro frontal superior en 95%.¹⁴ Kallenberg y su grupo evidenciaron alteración en los núcleos basales en 60% de los pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica, más frecuentemente en núcleos caudados y putámenes y menos frecuentemente en los globos pálidos.¹⁵ Las hiperintensidades en los pulvinares talámicos se presentan con más frecuencia en la variante de Creutzfeldt-Jakob con sensibilidad de 87% y especificidad de 100%.¹⁶ Sin embargo se ha visto, en autopsias de pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica, afección talámica no observada en la resonancia.¹⁷ Los hallazgos en la combinación de tomografía simple con tomografía por emisión de positrones aún no están claramente establecidos para la enferme-

dad de Creutzfeldt-Jakob pero los estudios con 18-FDG (fluorodesoxiglucosa) en éstos pacientes han encontrado áreas de hipometabolismo en las regiones corticales y en los núcleos grises que pueden ser consistentes con las imágenes de resonancia y que son independientes del curso de la enfermedad.¹⁸

Con todos los hallazgos en nuestra paciente, tanto clínicos como de laboratorio e imagen, se dio el diagnóstico de probable enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en su forma esporádica.

CONCLUSIÓN

La resonancia magnética no es procedimiento de elección para el diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob; sin embargo tiene buena sensibilidad, sobre todo en las secuencias de Flair y difusión. Se ha demostrado que las hiperintensidades anormales observables en la secuencia de difusión son más fácilmente detectadas que en la secuencia Flair.

REFERENCIAS

1. Ironside JW. (2009). La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. World Federation of Hemophilia, Tratamiento para la hemofilia. No. 49: 1-15.
2. DeArmond SJ, Kretschmar HA, Prusiner SB. (2002). Prion diseases. In: Graham DI, Lantos PL, eds. Greenfield's neuropathology, 7th ed. London, England: Arnold :273-323.
3. National Prion Disease Pathology Surveillance Center, 2009 (internet). Disponible en: <http://www.cjdsurveillance.com/index.html>.
4. Fundacion CJD Mexico.org (internet). Guadalajara, Jalisco, México, actualización 2010. Disponible en: <http://www.fundacioncjd.com/.html>.
5. Collie D, Summers D, Sellar R, Ironside J, Cooper S, Zeidler M, Knight R, Robert G. Will (2003). Diagnosing Variant Creutzfeldt-Jakob Disease with the Pulvinar Sign: MR Imaging Findings in 86 Neuropathologically Confirmed Cases AJNR Am J Neuroradiol 24:1560-1569.
6. World Health Organization WHO, Human transmissible spongiform encephalopathies. Weekly Epidemiological Record, 1998. 73: p. 361-5.
7. Brown P, Cathala F, Castaigne P, Gajdusek DC. (1986). Creutzfeldt-Jakob disease: clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. Annals of Neurology;20:597-602.
8. Begué C, Piccardi P, Taratuto A. (2008). Encefalopatías spongiformes transmisibles: enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Neuroinfecciones en el adulto y el niño. Montevideo, Rev. Méd. Urug. vol.28 no.1 Editorial Arena., p. 203-11.
9. Gertz, H.J., H. Henkes, and J. Cervos-Navarro, (1988). Creutzfeldt-Jakob disease: correlation of MRI and neuropathologic findings. Neurology 38(9): p. 1481-2.
10. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann, (2009). Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Brain 132:2659-2668.
11. Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG. (2000). Diffusion-weighted MR imaging of the brain. Radiology 217:331-345.
12. Ryutarou Ukisu, Tamio Kushihashi, (2005). Serial Diffusion-Weighted MRI of Creutzfeldt-Jakob Disease AJR:184.
13. Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, et al. Diffusion-weighted and fluidattenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis. Am J Neuroradiol 2005;26:1551-62
14. HJ Tschampa K. Kallenberg HA. Kretschmar B. Meissner. Pattern of Cortical Changes in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. American Journal of Neuroradiology 2007;28:1114-18.
15. K. Kallenberg. Creutzfeldt-Jakob Disease: Comparative Analysis of MR Imaging Sequences. Am J Neuroradiol 2006;27:1459-62.
16. Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA, et al. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet 2000;355:1412-18.
17. Tschampa HJ, Murtz P, Flacke S, et al. Thalamic involvement in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a diffusion-weighted MR imaging study. Am J Neuroradiol 2003;24:908-15.
18. WJ Zhang. Premortem Diagnosis of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Aided by Positron-Emission Tomography Imaging. Am J Neuroradiol 2011;32:E18.