

**seram 34**

Sociedad Española de Radiología Médica

Congreso Nacional

PAMPLONA **24 MAYO**  
**27 2018**

Palacio de Congresos Baluarte

23 mayo Cursos Precongreso

# **ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB: UN RETO PARA EL RADIÓLOGO**

**NEURORRADIOLOGÍA**

**Elisa Jara Cumplido Sánchez**

Ruben Mendez Rodriguez

Jorge Mañas Uxó

Mercedes Arias Gonzalez

Juan Manuel Vieito Fuentes

Complejo Hospitalario Universitario de Vigo,  
España

# Objetivo docente

- La Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una entidad con muy mal pronóstico y sin tratamiento curativo en la actualidad. Presenta unos hallazgos en la RM que, aunque no son específicos, ayudan a su diagnóstico temprano, esencial para diferenciarla de otras patologías del sistema nervioso central (SNC) con clínica similar y curables.

# Revisión del tema

- La ECJ es una entidad neurodegenerativa. Se considera una enfermedad infecciosa del SNC, producida por proteínas priónicas alteradas, que inevitablemente conlleva a la muerte en menos de 2 años.
- Presenta una prevalencia de 1 caso/millón habitantes, con una distribución similar entre hombres y mujeres y una edad media de presentación de 60 años.

- Se han descrito 3 tipos principales (Tabla 1):

## Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob

Esporádica (85%)

Familiar (10%)

Adquirida (5%): iatrogénica y variante (encefalopatía espongiiforme bovina)

- La clínica es muy inespecífica, destacando una demencia rápidamente progresiva, ataxia y mioclonias.
- Un diagnóstico precoz no invasivo, aunque no cambia el pronóstico de la enfermedad ya que ésta no tiene cura, es esencial para excluir otras patologías del SNC con clínica similar y curables. Evita el riesgo de transmisión y será más importante a medida que vayan apareciendo tratamientos que modifiquen el curso de la enfermedad.

- Los criterios de la organización mundial de la salud (OMS) para el diagnóstico de la ECJ esporádica son (Tabla 2):

## Criterios de la OMS para el diagnóstico de la ECJ esporádica

Definitivo: análisis patológico

Probable: hallazgos clínicos (demencia progresiva y dos de los cuatro siguientes: mioclonias, alteraciones visuales o cerebelosas, alteraciones piramidales o extrapiramidales y mutismo acinético)

test paraclínicos (alteraciones electroencefalográficas (EEG), detección de proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo (LCR) y alteraciones en RM compatibles)

- La biopsia cerebral confirma el diagnóstico pero es una técnica invasiva y, por tanto, con riesgo de transmisión, además de costosa y con falsos negativos.
- La anatomía patológica consiste en la degeneración vacuolar espongiiforme, con pérdida neuronal, gliosis astrocítica y formación de placas amiloides.

- Las alteraciones en el EEG características son los complejos sincronos periódicos de onda aguda, que suelen aparecer en estadios medios o avanzados de la enfermedad.
- La detección de la proteína 14-3-3 en el LCR, aunque no es un hallazgo específico, presenta una sensibilidad del 95%.



- Los hallazgos de RM característicos incluyen atrofia cerebral y cerebelosa rápidamente progresiva, y aumento de intensidad de señal en áreas de la corteza cerebral y ganglios basales (GB) en secuencias T2, FLAIR y difusión, ésta última con variable caída de señal en el mapa ADC. La secuencia FLAIR es más sensible que T2 y la difusión es la secuencia y técnica diagnóstica que presenta alteraciones de manera más precoz (Figura 1).

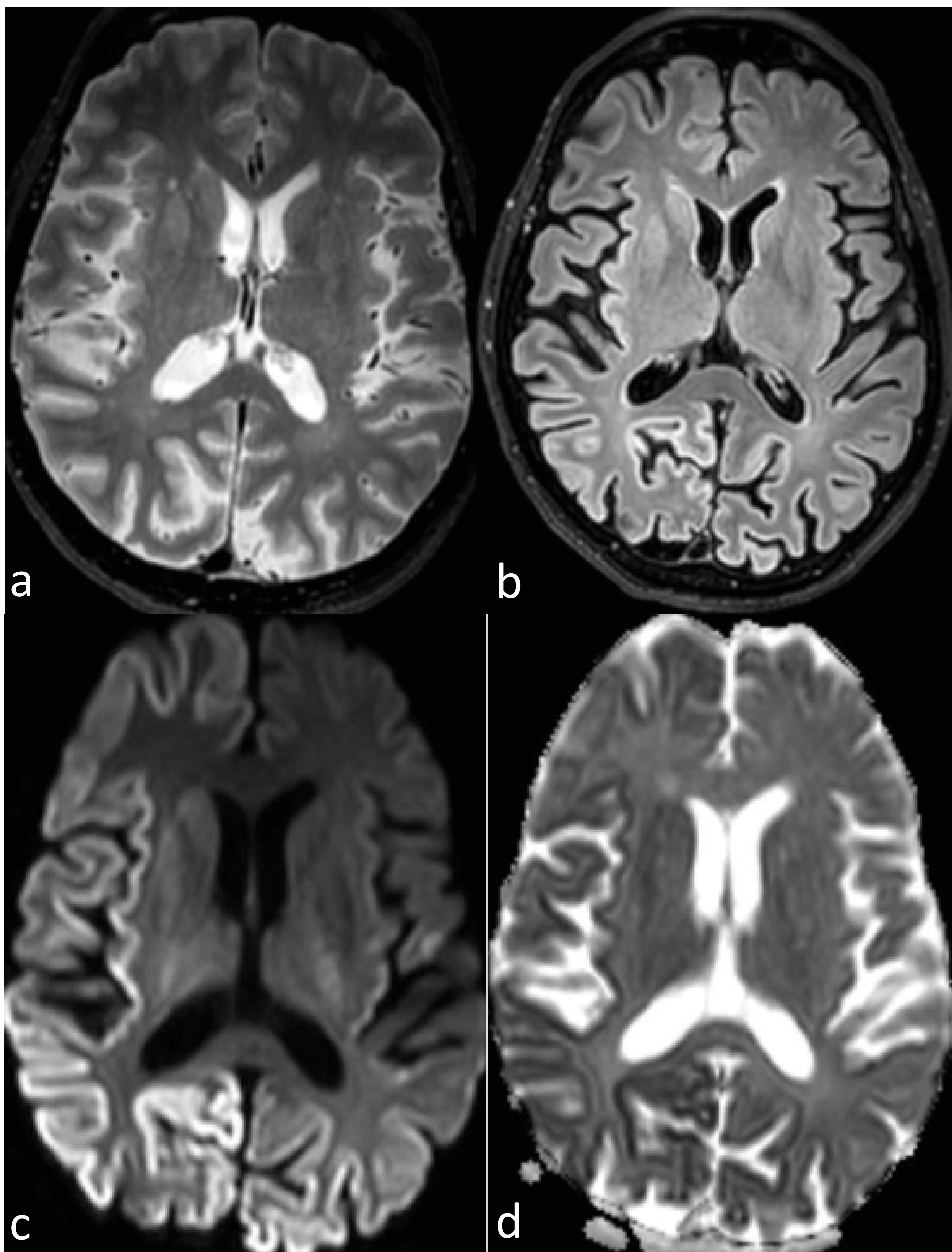


Fig. 1: Mujer de 78 años con deterioro cognitivo rápidamente progresivo, delirios, ataxia y agnosia visual. Atrofia córtico-subcortical. En FLAIR (b) hiperseñal en caudado y putamen derechos y cortical difusa, de predominio holohemisférica derecha y parieto-occipital izquierda. En difusión (c) hiperseñal más evidente en las áreas descritas en FLAIR. En mapa ADC (d) caída de señal en dichas áreas. En T2 (a) no se visualizan las alteraciones descritas en FLAIR y difusión.

- Existe un patrón de afectación “típico” y otro “atípico” de la ECJ esporádica, la más frecuente (Tabla 3).

**Típico****Atípico**

Afectación focal o difusa, simétrica o asimétrica de la corteza cerebral y GB

Afectación de la corteza perirrolándica

Típicamente respeta la corteza perirrolándica

Signos del “palo de Hockey” y del “Pulvinar”

Atrofia cerebelosa

Hiperintensidad cerebelosa en difusión

- Los hallazgos “típicos” incluyen, la hiperintensidad de señal descrita, en FLAIR y principalmente en difusión, distribuida de manera focal o difusa, simétrica o asimétrica. Inicialmente aparecen en la corteza cerebral, posteriormente en el núcleo caudado y más adelante en el putamen (cuerpo estriado). Típicamente está respetada el área perirrolándica (Figuras 2, 3, 4 y 5).

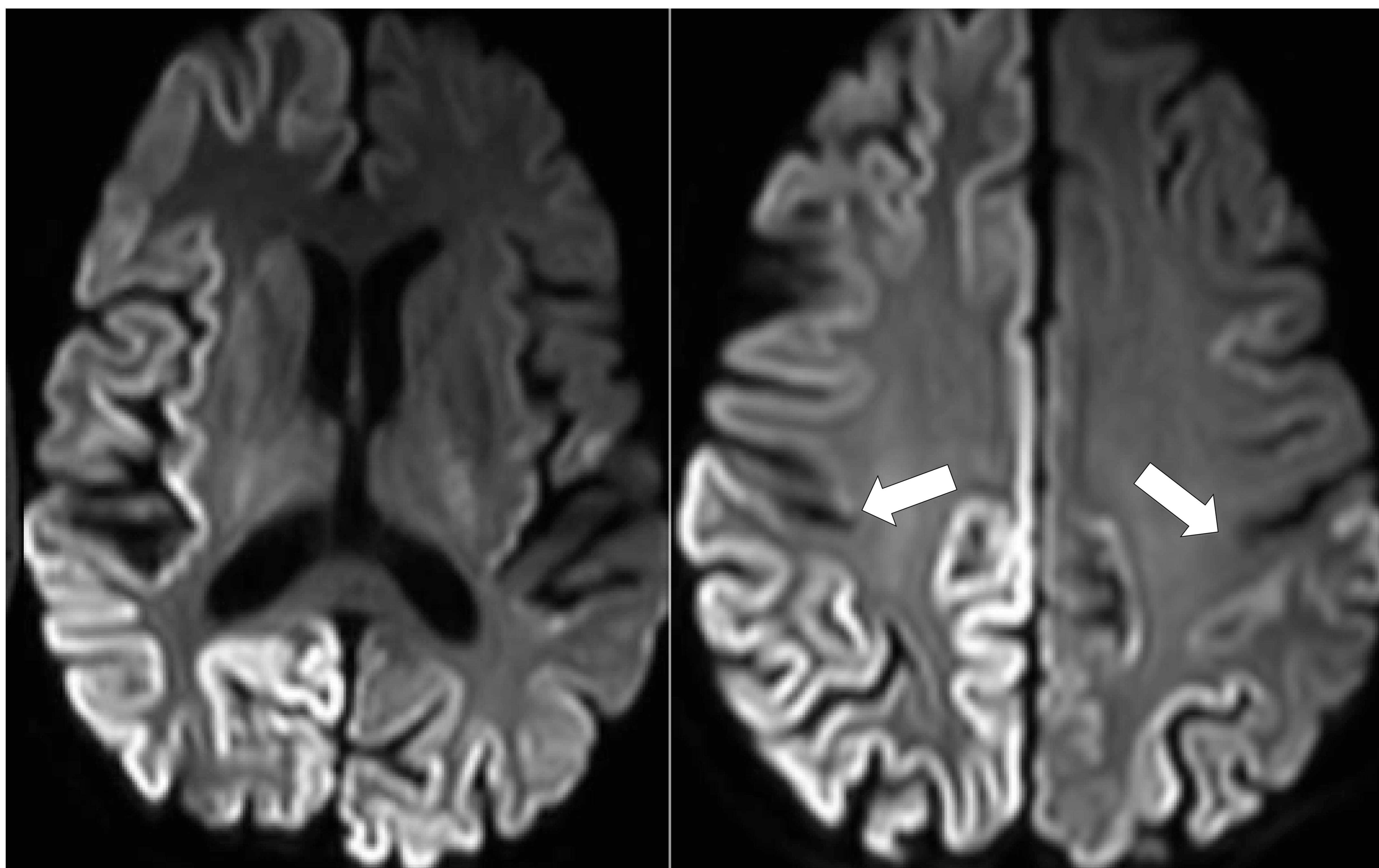


Fig. 2: Misma paciente de la fig. 1. Además de los hallazgos descritos, se visualiza en difusión, la corteza perirrolándica respetada(⇨).

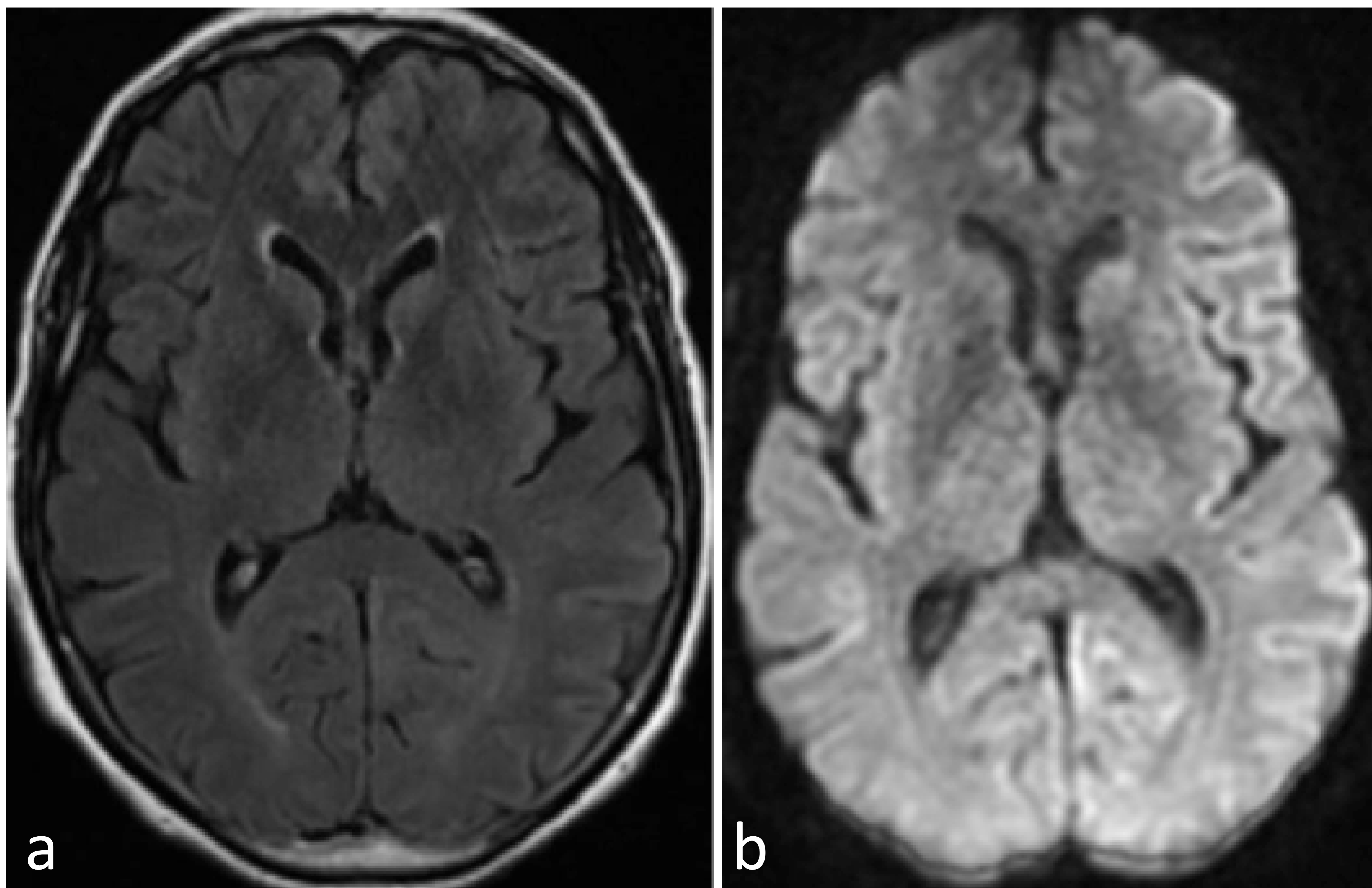


Fig. 3: Varón de 72 años con ECJ probable. En difusión (b) hiperintensidad de señal en núcleo caudado izquierdo y en áreas difusas de la cortical bilateral, de predominio en hemisferio izquierdo. En FLAIR (a) no se visualizan dichas alteraciones.

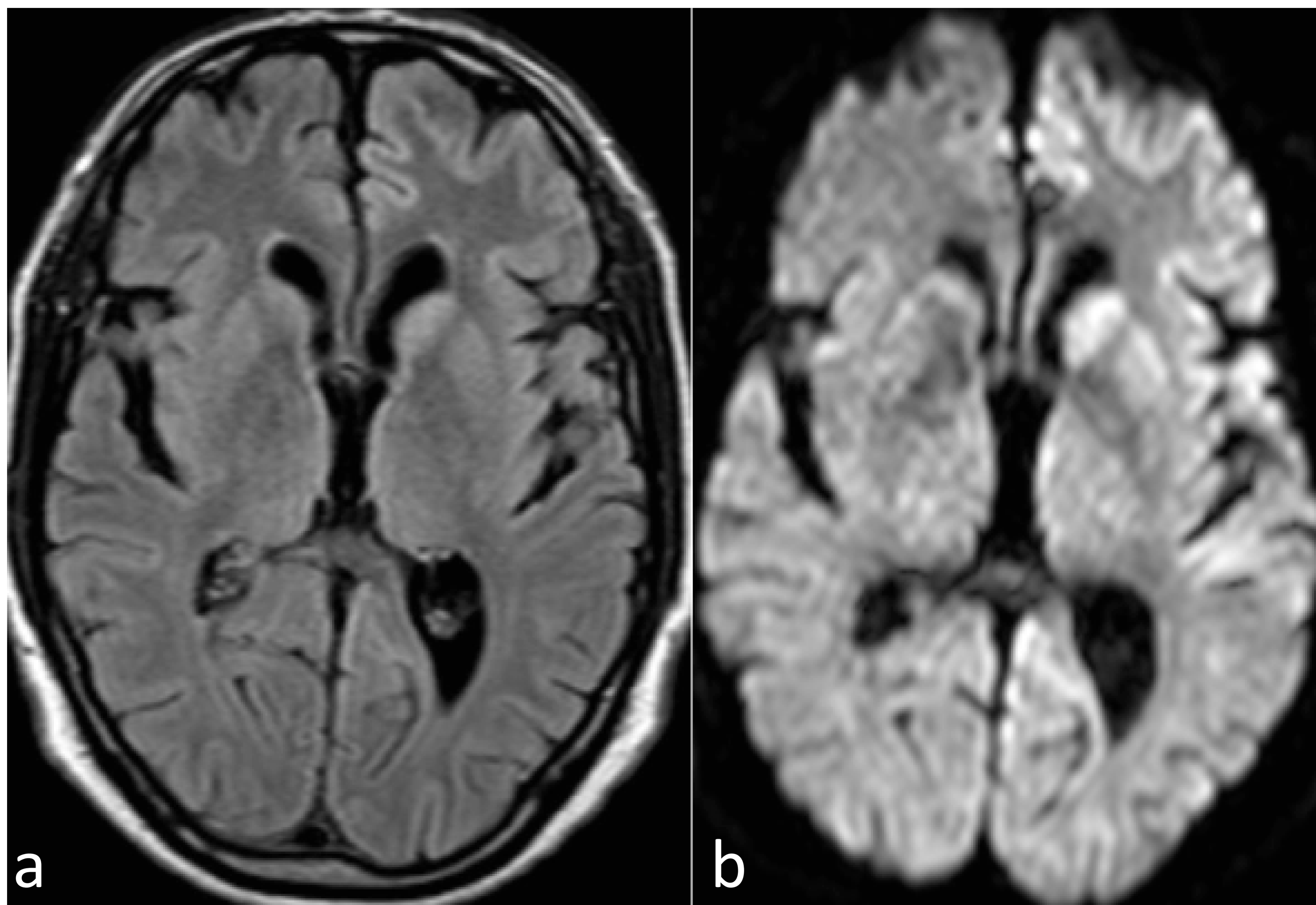


Fig. 4: Mujer de 63 años con ECJ probable. En FLAIR (a) y en difusión (b) hiperseñal en caudado y putamen izquierdos y a nivel cortical fronto-parieto-occipital izquierdo.

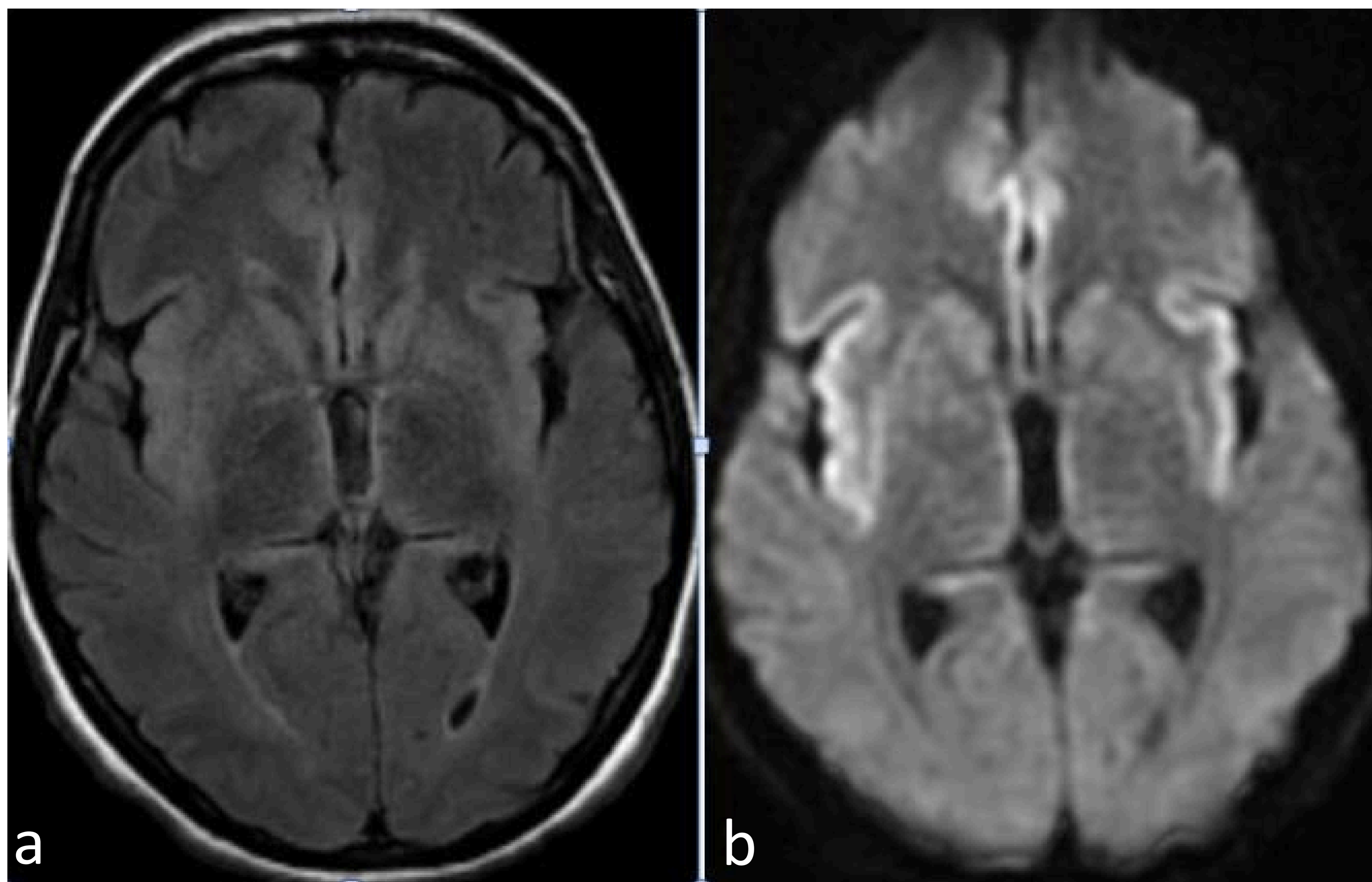


Fig. 5: Varón de 58 años con deterioro cognitivo rápidamente progresivo y ECG característico de ECJ. En FLAIR (a) y en difusión (b) hiperseñal bilateral y simétrica en ambos caudados, putámenes y corteza insular y frontal parasagital.

- Los hallazgos “atípicos” son la hiperintensidad de señal en T2, FLAIR y difusión en la corteza perirrolándica, tálamo y cerebelo. La afectación del tálamo posterior, es el denominado signo del “pulvinar” y del tálamo dorsomedial, el signo del “palo de hockey”, ambos son los hallazgos más sensibles para la ECJ variante (Figura 6).

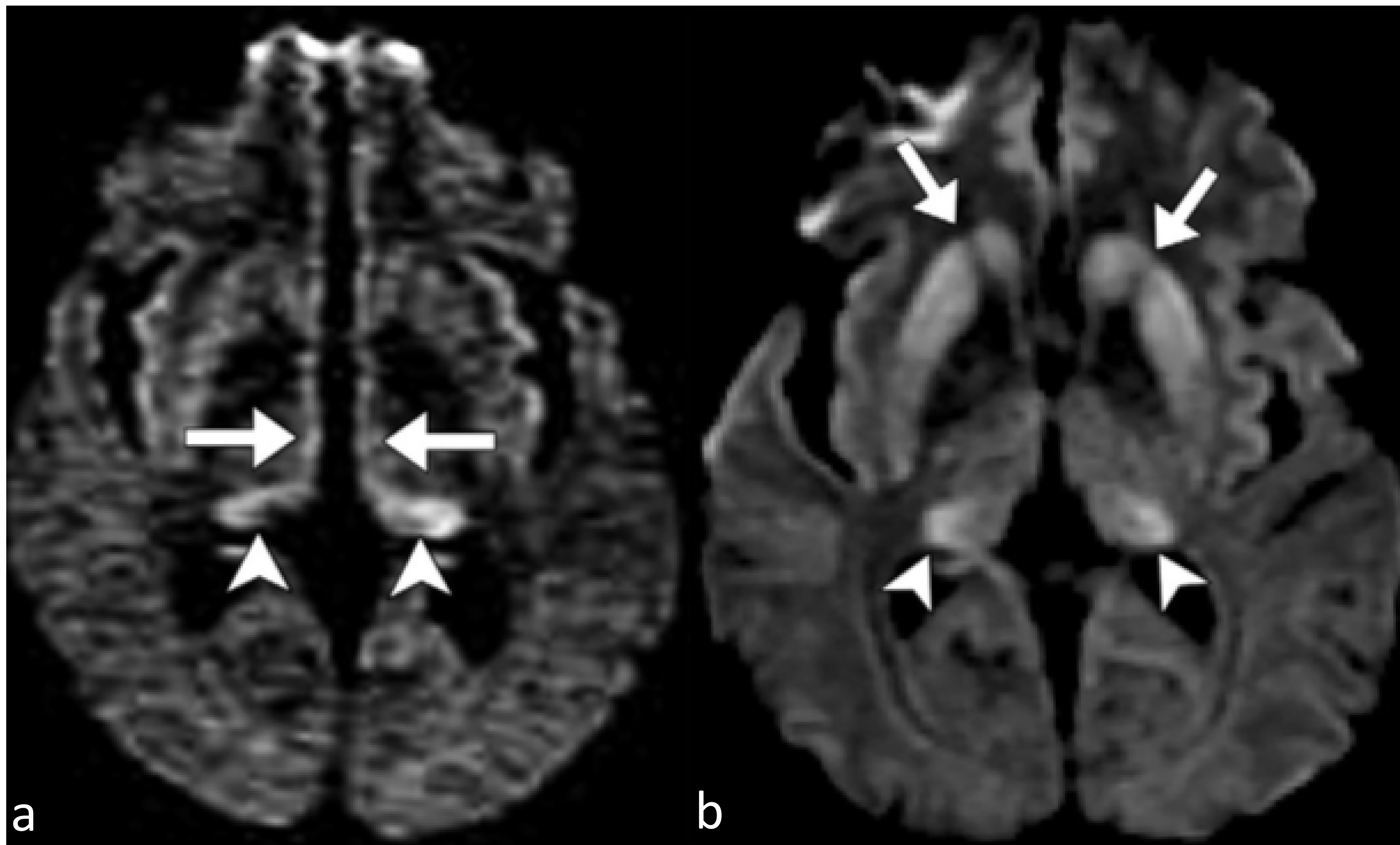


Fig. 6: Hallazgos atípicos de la ECJ esporádica.

Hiperintensidad en difusión en (a) pulvinar (➤) y tálamo dorsomedial bilateral (⇐) (signo del “palo de Hockey”) y en (b) pulvinar talámico bilateral(➤) (signo del “Pulvinar) con hiperintensidad en ambos cuerpos estriados(⇐).

Referencia: Figuras 7a y 7b. Fragoso D C, Lio da Mota Gonçalves Filho A, Pacheco F T, et al. Imaging of Creutzfeldt-Jakob disease: Imaging patterns and their differential diagnosis. *RadioGraphics* 2017;37:234-257.



- Según progresa la enfermedad puede variar la distribución de dichas alteraciones, progresando o, incluso en algunos casos, desapareciendo en estadios avanzados (Fig. 7).

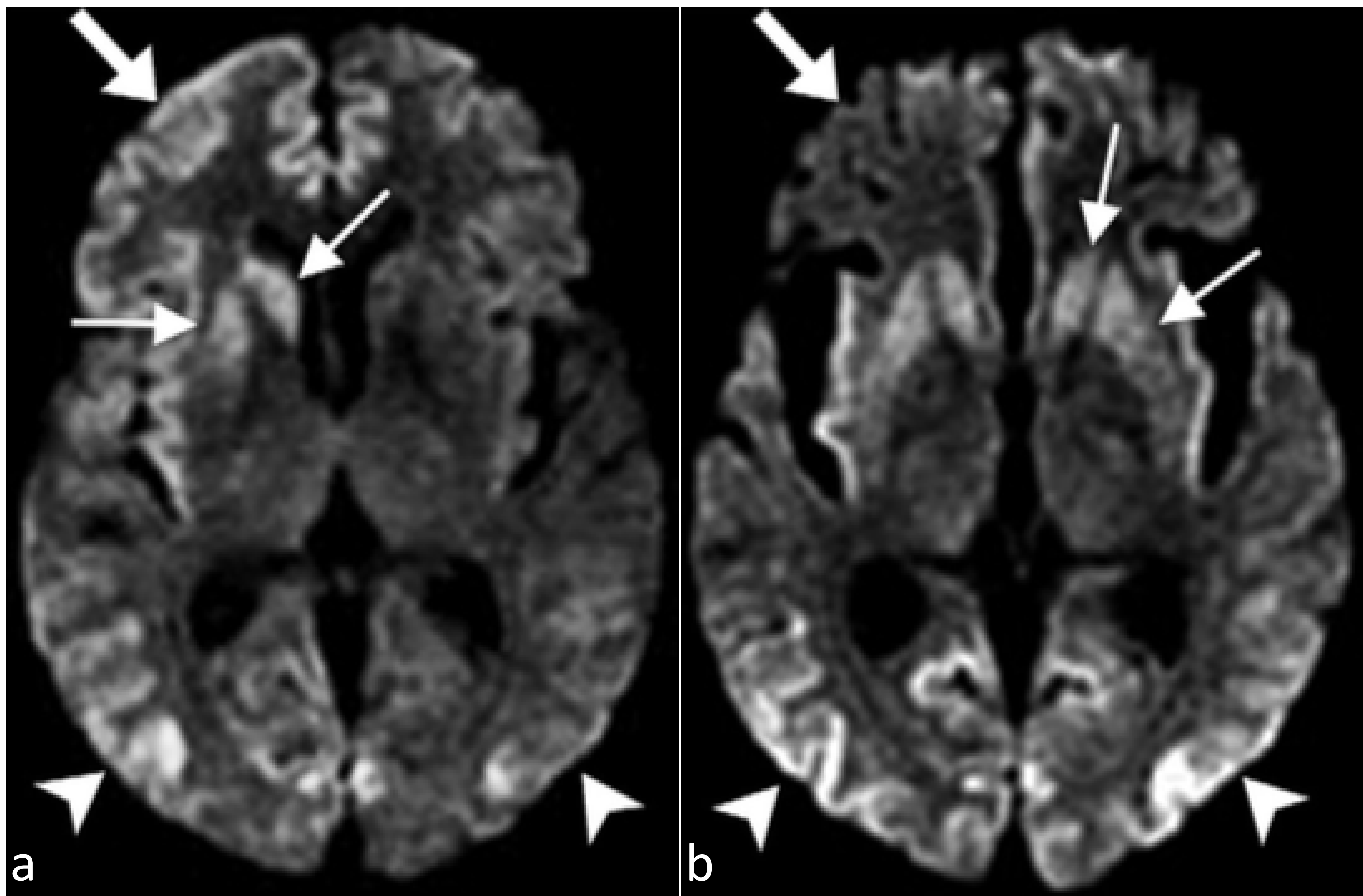


Fig. 7: Seguimiento de un paciente con ECJ esporádica con difusión. (a) hiperintensidad en corteza frontal derecha ( ) y en corteza parieto-occipital bilateral ( ). (b) mismo paciente 3 meses después, intensidad de señal normal (pseudonormalización) frontal derecha ( ) con aumento de la afectación del estriado ( ) y de la corteza parieto-occipital ( ).

Referencia: Figuras 5a y 5b. Fragoso D C, Lio da Mota Gonçalves Filho A, Pacheco F T, et al. Imaging of Creutzfeldt-Jakob disease: Imaging patterns and their differential diagnosis. *RadioGraphics* 2017;37:234-257.

- Revisamos 10 casos con diagnóstico definitivo de ECJ en nuestro centro, entre 2005 y 2017. A todos se le realizó la secuencia FLAIR y a 8 de ellos la difusión, siendo éstos últimos los más recientes. Sólo 4 presentaron alteraciones en FLAIR y 7 en difusión, siendo alteraciones corticales y en GB en 5 de los casos, sólo corticales en 2 de ellos y sólo en GB en 1 de nuestros casos (Tabla 4).

	<b>FLAIR</b>	<b>DIFUSIÓN</b>
Caso 1	•GB bilaterales	No se aplicó
Caso 2	Sin alteraciones	•GB bilaterales •Cortical bilateral
Caso 3	Sin alteraciones	•GB bilaterales •Cortical bilateral
Caso 4	Sin alteraciones	•Cortical derecha
Caso 5	Sin alteraciones	Sin alteraciones
Caso 6	•GB izquierdos •Cortical izquierda	•GB izquierdos •Cortical izquierda
Caso 7	Sin alteraciones	No se aplicó
Caso 8	•GB bilateral •Cortical bilateral	•GB bilateral •Cortical bilateral
Caso 9	Sin alteraciones	•GB izquierdos •Cortical izquierda
Caso 10	•Cortical bilateral	•Cortical bilateral

- No hay hallazgos específicos en la imagen, por lo que las alteraciones en la corteza cerebral, GB, tálamo y cerebelo, son alteraciones agudas severas con diferentes etiologías, por tanto la clínica, los hallazgos de RM adicionales y de laboratorio son esenciales para diferenciar dichas patologías causales.
- El diagnóstico diferencial principal de la ECJ, incluye encefalopatía hipóxico-isquémica severa, hipoglucémica, autoinmune, infecciosa y enfermedad mitocondrial.

- La encefalopatía hipóxico-isquémica severa en adultos, se da en un contexto agudo tras parada cardio-respiratoria, ahogo o asfixia. En RM, los hallazgos tras varias horas o días del episodio son áreas hiperintensas, tanto en difusión como en FLAIR, además de tumefacción, en esta última. Las áreas afectadas incluyen GB, hipocampo y la corteza cerebral, incluyendo el área perirrolándica, típicamente respetada en la ECJ esporádica (Figura 8).

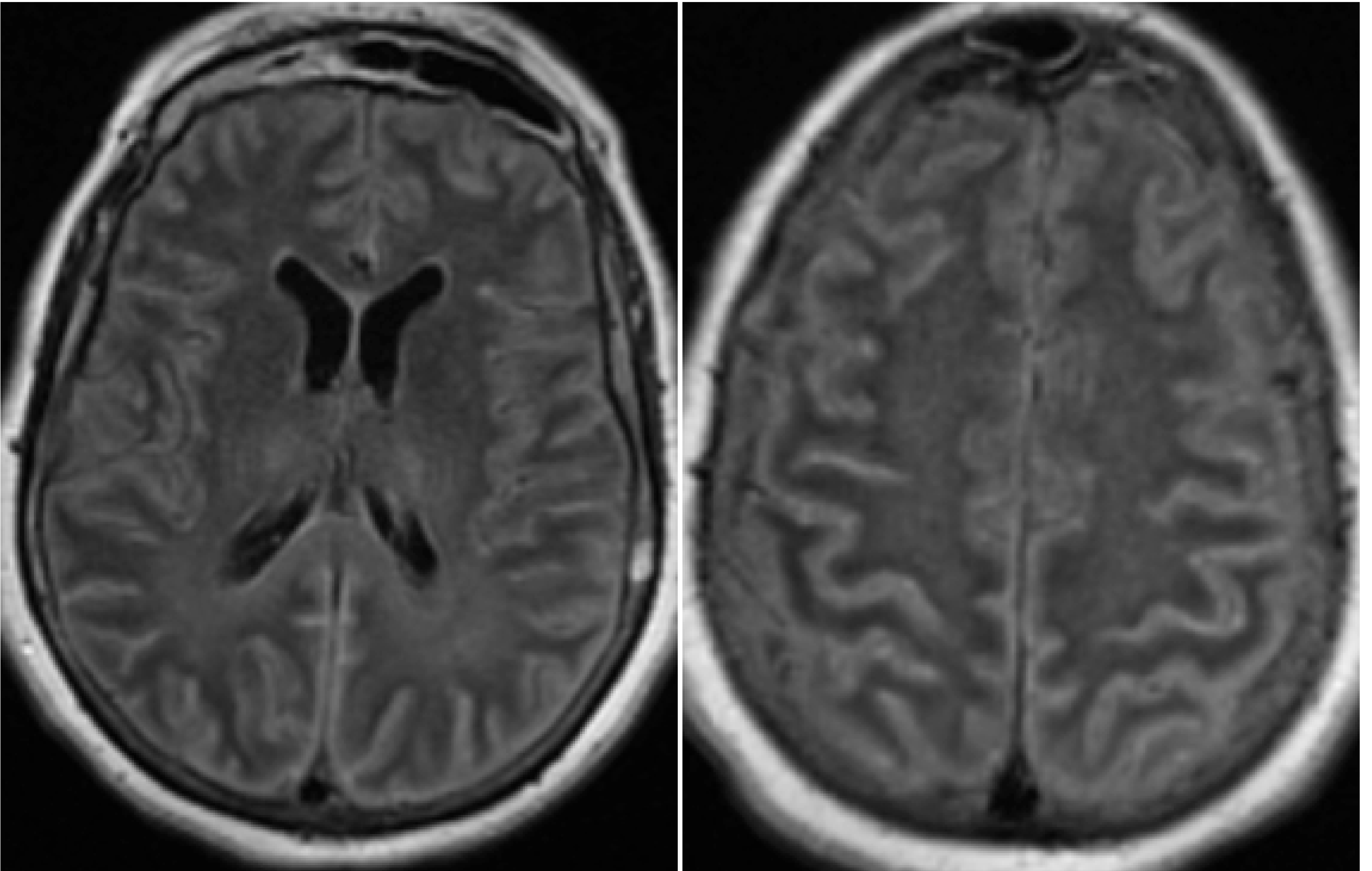


Fig. 8: Síncope, parada cardio-respiratoria (PCR) y coma. Hiperseñal cortical difusa en secuencia FLAIR. Hallazgos que sugieren lesiones cerebrales hipóxico-isquémicas secundaria a la PCR.

- La encefalopatía hipoglucémica en adultos, típicamente afecta a pacientes diabéticos que accidentalmente sobrepasan la dosis de insulina o de antidiabéticos orales, dando lugar a síntomas neuroglucopénicos. En RM los hallazgos pueden ser similares a los típicos de la ECJ esporádica, con afectación predominante cortical y de la sustancia gris profunda, siendo frecuente la distribución bilateral y asimétrica.



- La encefalopatía autoinmune puede ser o no, paraneoplásica. Ante la sospecha, ha de realizarse la búsqueda de anticuerpos y de un proceso neoplásico maligno subyacente. Presenta un amplio espectro clínico, incluyendo cambios de personalidad, crisis epilépticas, ataxia etc... Los hallazgos en RM incluyen como afectación más común la encefalitis límbica, caracterizada por hiperintensidad en FLAIR en el lóbulo mesial temporal. El contexto clínico ayuda a diferenciarlo de la ECJ.

- La encefalopatía infecciosa en adultos, es producida principalmente por el virus del Herpes simplex. Presenta una sintomatología inespecífica, con fiebre, cefalea y disminución del nivel de consciencia. En la RM los hallazgos típicos son la hiperintensidad en difusión y en FLAIR en la región antero-medial del lóbulo temporal y basal del lóbulo frontal, con distribución frecuentemente asimétrica. Los GB suelen estar respetados, hallazgo que junto al contexto clínico ayudan a diferenciarla de la ECJ esporádica (Figura 9).

- Además pueden visualizarse áreas hiperintensas en T1, en caso de encefalitis necrohemorrágica.

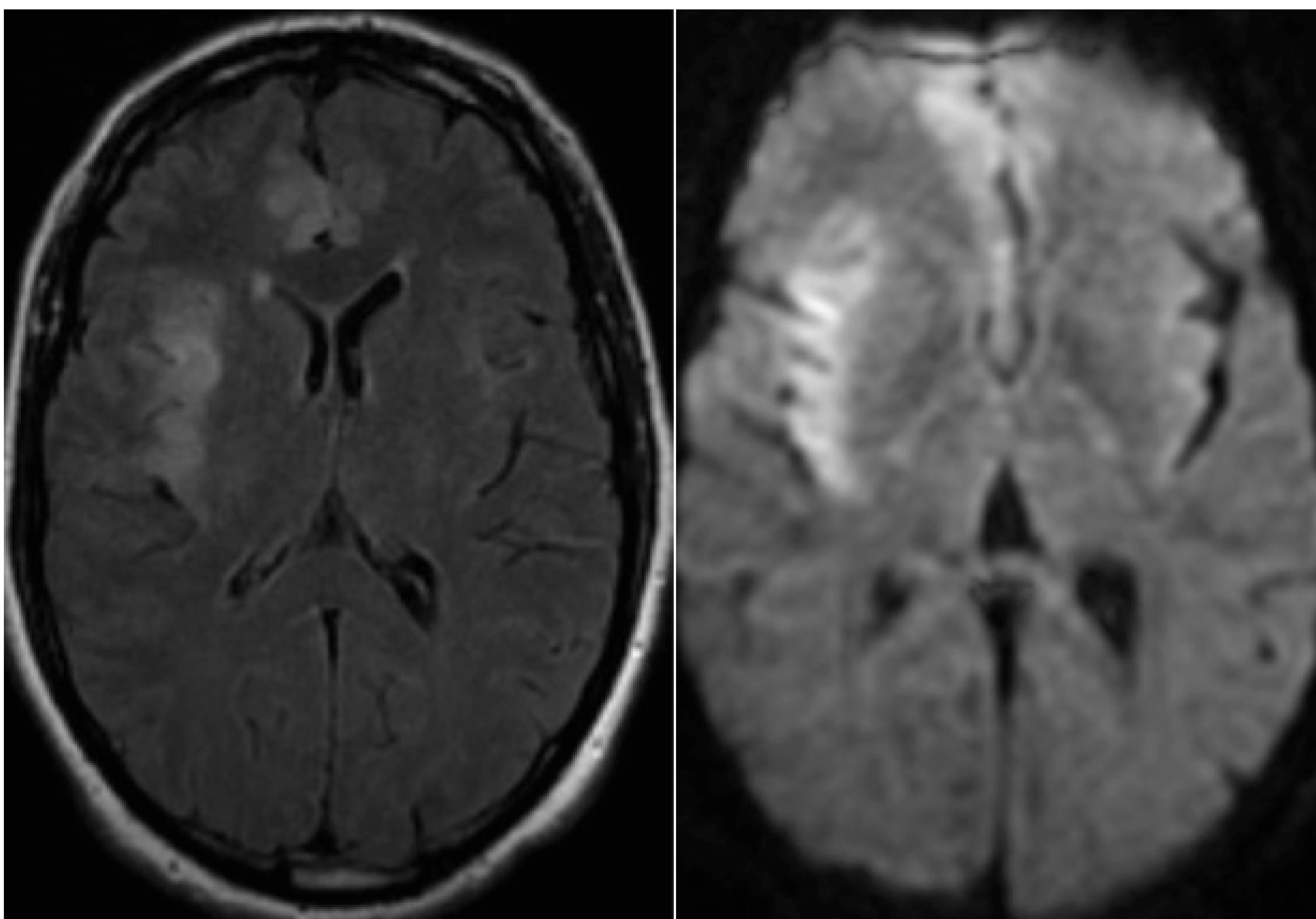


Fig. 9: Fiebre y cefalea de 1 semana de evolución con crisis parciales en hemisferio izquierdo. VHS+ en LCR. Hiperintensidad en FLAIR (a) y en difusión (b) frontal parasagital y temporo-insular bilateral, de predominio derecho.

- La encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios de apoplejía, se conoce con el acrónimo MELAS. En RM se visualizan lesiones corticales multifocales similares a accidentes cerebrovasculares en diferentes estadios de evolución, que cruzan territorios vasculares cerebrales y muestran predilección por los lóbulos parietal posterior y occipital. Estos hallazgos pueden ser similares a los visualizados en la ECJ esporádica, pero la clínica permite su distinción (Figura 10).

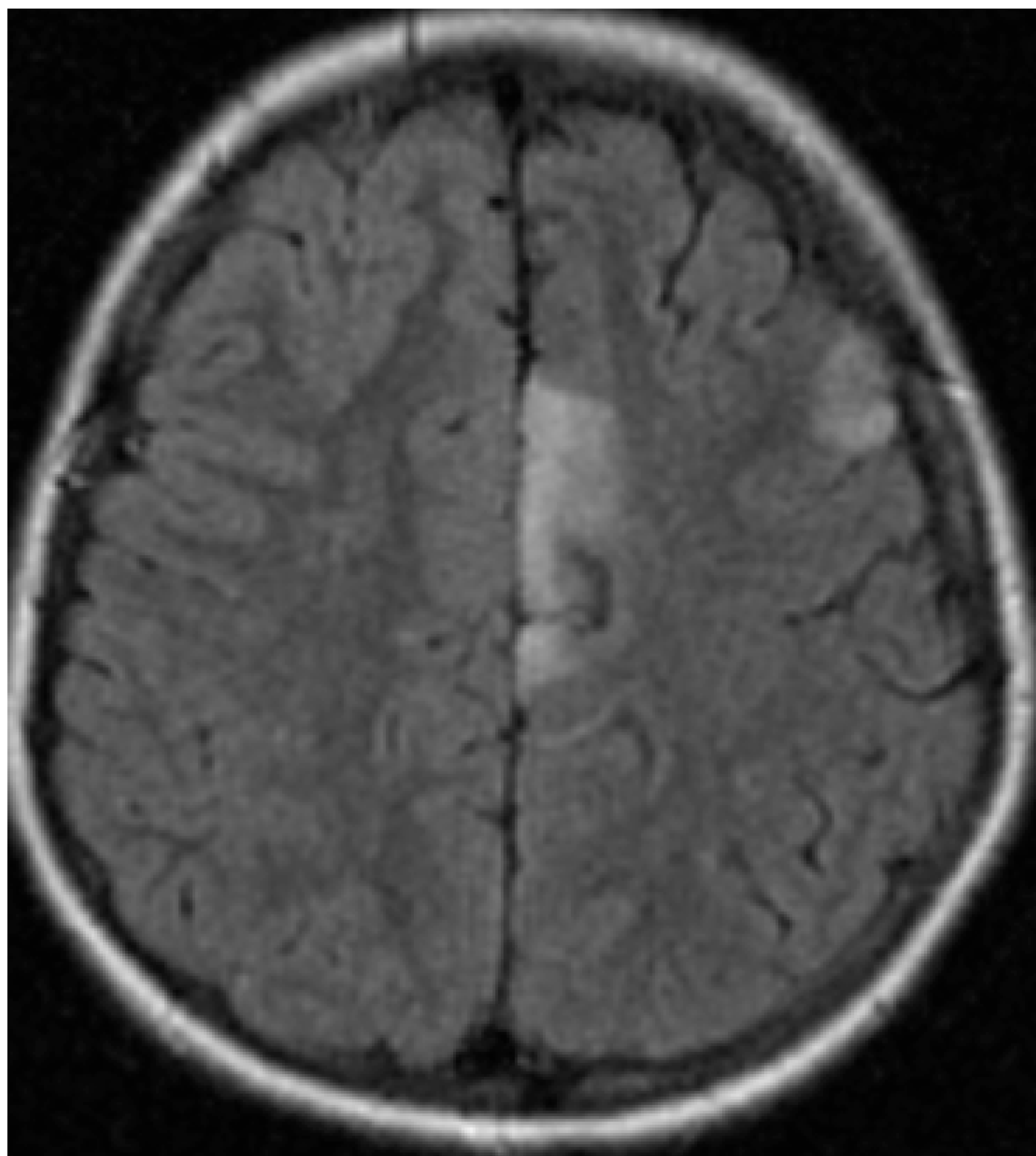


Fig. 10: Epilepsia mioclónica, sospecha de MELAS. Lesiones córtico-subcorticales parcheadas hiperintensas en FLAIR, sugestivas de lesiones isquémicas.

# Conclusiones

- El diagnóstico definitivo de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se realiza mediante anatomía patológica, generalmente tras la necropsia. Puede realizarse un diagnóstico probable, mediante una clínica compatible, junto con EEG típico, proteína 14-3-3 en el LCR o hallazgos de RM compatibles.

- La difusión es la secuencia de RM más sensible para un diagnóstico temprano no invasivo, que será más importante cuando vayan apareciendo tratamientos que mejoren el pronóstico.

# Bibliografía

1. Fragoso DC, Lio da Mota Gonçalves Filho A, Pacheco FT, et al. Imaging of Creutzfeldt-Jakob disease: Imaging patterns and their differential diagnosis. *RadioGraphics* 2017;37:234-257.
2. Ukisu R, Kushihashi T, Tanaka E, et al. Diffusion-weighted MR Imaging of Early-Stage Creutzfeldt-Jakob Disease: Typical and Atypical Manifestations. *RadioGraphics* 2006; 26:S191–S204.