

ENFERMEDAD DE CREUTZFELD JAKOB

NUEVAS
APORTACIONES DE LA
RESONANCIA
MAGNÉTICA ANTE UN
DIAGNÓSTICO DIFÍCIL

INTRODUCCIÓN

- La **Enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (ECJ)**, es una afección neurológica rara que alcanzó proporciones epidémicas en la década pasada [1].
- Su relevancia radica en las características únicas de su agente infeccioso y al hecho de que sea rápidamente progresiva e invariablemente mortal.
- Está causada por una proteína (prión) que induce al pliegue anormal de otras proteínas, lo que afecta a su funcionamiento.

INTRODUCCIÓN

- **Existen tres tipos de ECJ:**
 - **Esporádica:** de etiología desconocida en pacientes sin factores de riesgo, son la mayoría de los casos (85%).
 - **Hereditaria:** historia familiar de la enfermedad o pruebas positivas a la mutación genética asociada a la ECJ.
 - **Adquirida (1%):** transmisión por exposición directa al prión como puede suceder al ingerir carne infectada (enfermedad de las vacas locas), transfusiones de hemoderivados, trasplante de órganos sólidos, instrumentos quirúrgicos...

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de la enfermedad es difícil, fundamentales etapas iniciales, en las que se puede confundir con otros procesos. Por ello la OMS ha elaborado unos **criterios diagnósticos** [2]:

Definitiva

- Confirmación neuropatológica.
- Detección de isoformas anormales de la proteína priónica confirmada por inmunohistoquímica o western blot.
- Degeneración fibrilar de tipo scrapie.

INTRODUCCIÓN

Probable

- Demencia progresiva.
- Al menos 2 de los siguientes hallazgos clínicos:
 - Mioclonías
 - Alteraciones visuales o cerebelosas
 - Signos piramidales/extrapiramidales
 - Mutismo acinético
 - Presencia de EEG típico de ECJ (descargas sincrónicas periódicas) o positividad de la proteína 14.3.3 en LCR
 - Supervivencia inferior a 2 años desde el inicio de la clínica

INTRODUCCIÓN

Posible

- Cuadro clínico como el mencionado previamente.
- No se dispone de EEG o no es un EEG típico de ECJ.
- No se ha detectado proteína 14.3.3 en LCR o no se ha realizado la prueba.
- Supervivencia inferior a 2 años desde el inicio de la clínica.

OBJETIVOS

- Valorar los hallazgos en la RM en nuestros casos **antes** de la sospecha clínica diagnóstica de la Enfermedad de Creutzfeld-Jakob.
- Corroborar la mayor sensibilidad, ya conocida, de la secuencia de **difusión** [3].

MATERIAL Y MÉTODOS

- Hemos realizado un estudio retrospectivo de todos los pacientes diagnosticados con la ECJ en nuestro centro durante los años 2002-2016: un total de **10 pacientes y 15 RMN.**
- Todos los pacientes se estudiaron mediante **RMN cerebral** en dos equipos de 1,5 T.

MATERIAL Y MÉTODOS

- El protocolo de secuencias fue plano sagital T1 FSE IR y axiales oblicuos FSE T2, FLAIR y difusión eco planar $b\ 1.000\text{s/mm}^2$
- Las **variables analizadas** fueron: sexo, edad, clínica, tiempo de supervivencia desde el inicio de la clínica, presencia de la proteína 14.3.3 en el LCR, características del EEG y hallazgos en RM cerebral y diagnóstico de la enfermedad.

HALLAZGOS

Los hallazgos en RM pueden ser unilaterales o bilaterales y simétricos o asimétricos:

Localizaciones características:

- Córtex: la manifestación precoz más común.
- Ganglios de la base (estriado): putamen y caudado.
- Tálamo: menos frecuente, signo del pulvinar (*Enfermedad de las Vacas Locas*) y signo del hockey stick.

HALLAZGOS

DWI/ADC: la restricción a la difusión persistente está considerado el signo más sensible de enfermedad [4].

También se objetivan hallazgos patológicos en la secuencia FLAIR y en menor medida T2.

Los estudios de seguimiento han demostrado progresión de los hallazgos y desarrollo de atrofia rápidamente progresiva.

RESULTADOS

- De los **10** pacientes: 6 fueron hombres y 4 mujeres.
- La edad media se situó en los 72 años.
- La supervivencia desde el inicio de los síntomas fue de unos 5 meses.
- En el 70% de los casos se determinó la existencia de la **proteína 14.3.3** en el LCR.
- El 60% de los pacientes presentaba un **EEG típico** de ECJ: descargas sincrónicas periódicas.

RESULTADOS

- En base a los **criterios diagnósticos de la OMS**, los pacientes fueron clasificados como:
 - Enfermedad definitiva: 5 pacientes.
 - Enfermedad probable: 4 pacientes.
 - Enfermedad posible: 1 paciente.

RESULTADOS

- Se le realizó **TC de cerebro** a 9 pacientes, que en ninguno de los casos aportó datos relevantes para la edad.
- Todos los pacientes se sometieron al menos a una exploración por **RMN cerebral** que en el **90%** de los casos presentaron hallazgos patológicos desde el inicio.
- El tiempo transcurrido entre la realización del **TC cerebral** y la **RMN cerebral** fue de 9 días.

RESULTADOS

- La RMN **inició la sospecha** de ECJ en el **40%** de los casos antes de que se mostrase la clínica sugestiva.
- La **afectación en el primer estudio** fue:
 - 50% de los pacientes presentaron alteración cortical exclusiva.
 - En el 40% las alteraciones empezaron en el neoestriado.
 - Sólo en el 10% de los casos se visualizó afectación tanto de la corteza como de ganglios basales en la RMN de inicio.

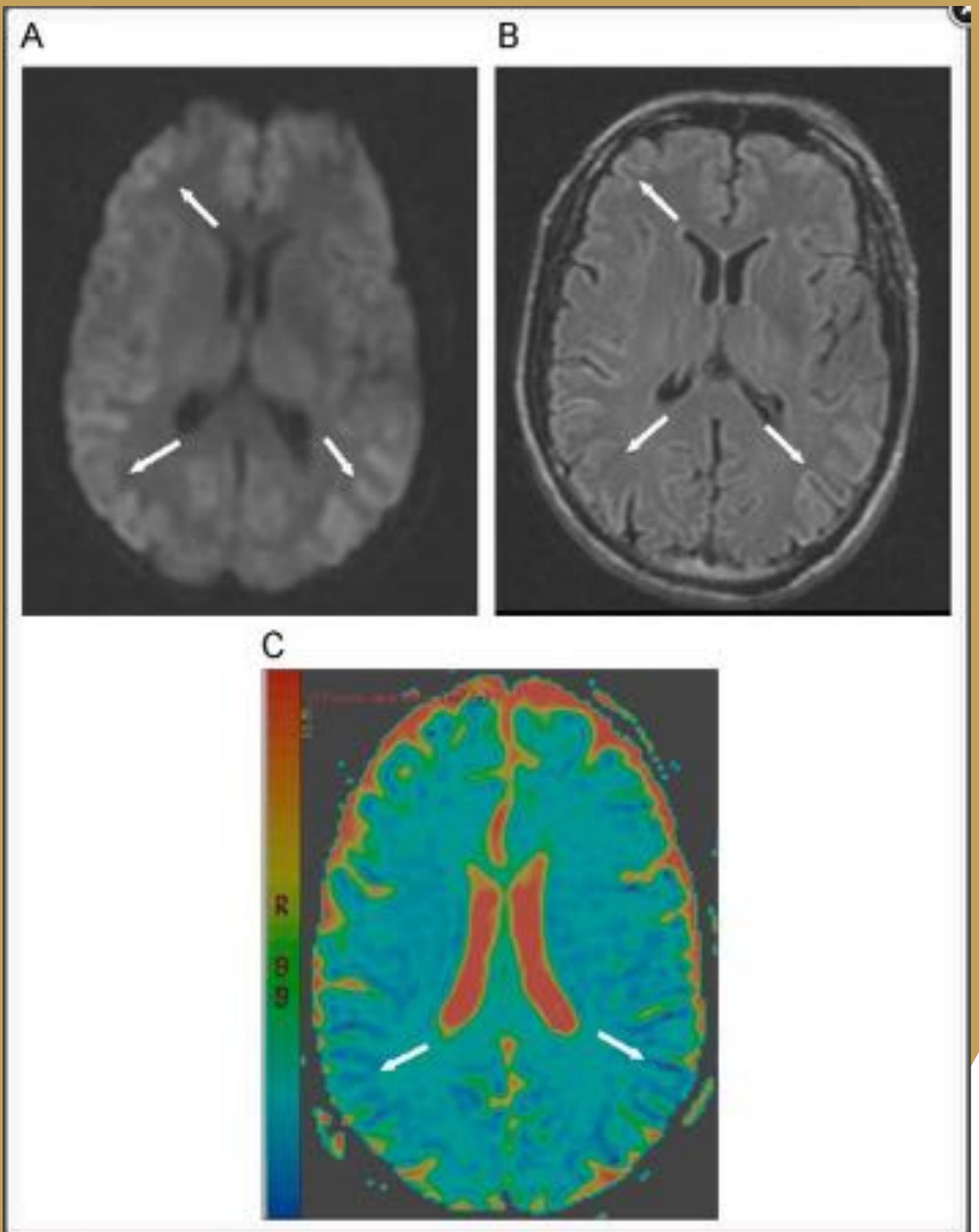


Figura 1 Afectación de la corteza cerebral. Paciente de 62 años con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Estudio realizado a las 7 semanas del comienzo de los síntomas. **A)** Secuencia potenciada en difusión donde se observa una hiperseñal anómala que afecta de forma difusa a la corteza cerebral (más llamativa en las regiones señaladas por las flechas). **B)** Imagen potenciada en FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) obtenida al mismo nivel, que muestra una hiperseñal cortical más sutil que afecta a las mismas regiones; **C)** Mapa de coeficiente de difusión aparente en color donde se aprecia una disminución de la intensidad de señal en las áreas corticales lesionadas.

RESULTADOS

- La secuencia que mostró alteraciones de la señal con mayor frecuencia, y por tanto más sensible, fue la **difusión**: anomalías en el 80% de los pacientes.
- La secuencia **FLAIR** mostró alteraciones en el 70% de los casos.
- La secuencia **T2** sólo recogió cambios en el 10% de los casos siendo insensible para la detección de afectación cortical.

RESULTADOS

- La localización más comúnmente afectada fue la **corteza frontal**: anomalías en la señal del 60% de los casos [5].
- La afectación del **núcleo neocortical** fue la segunda en frecuencia, con alteraciones en la mitad de los pacientes.
- Cabe señalar la existencia de un paciente con **datos de variant**: afectación del pulvinar talámico.

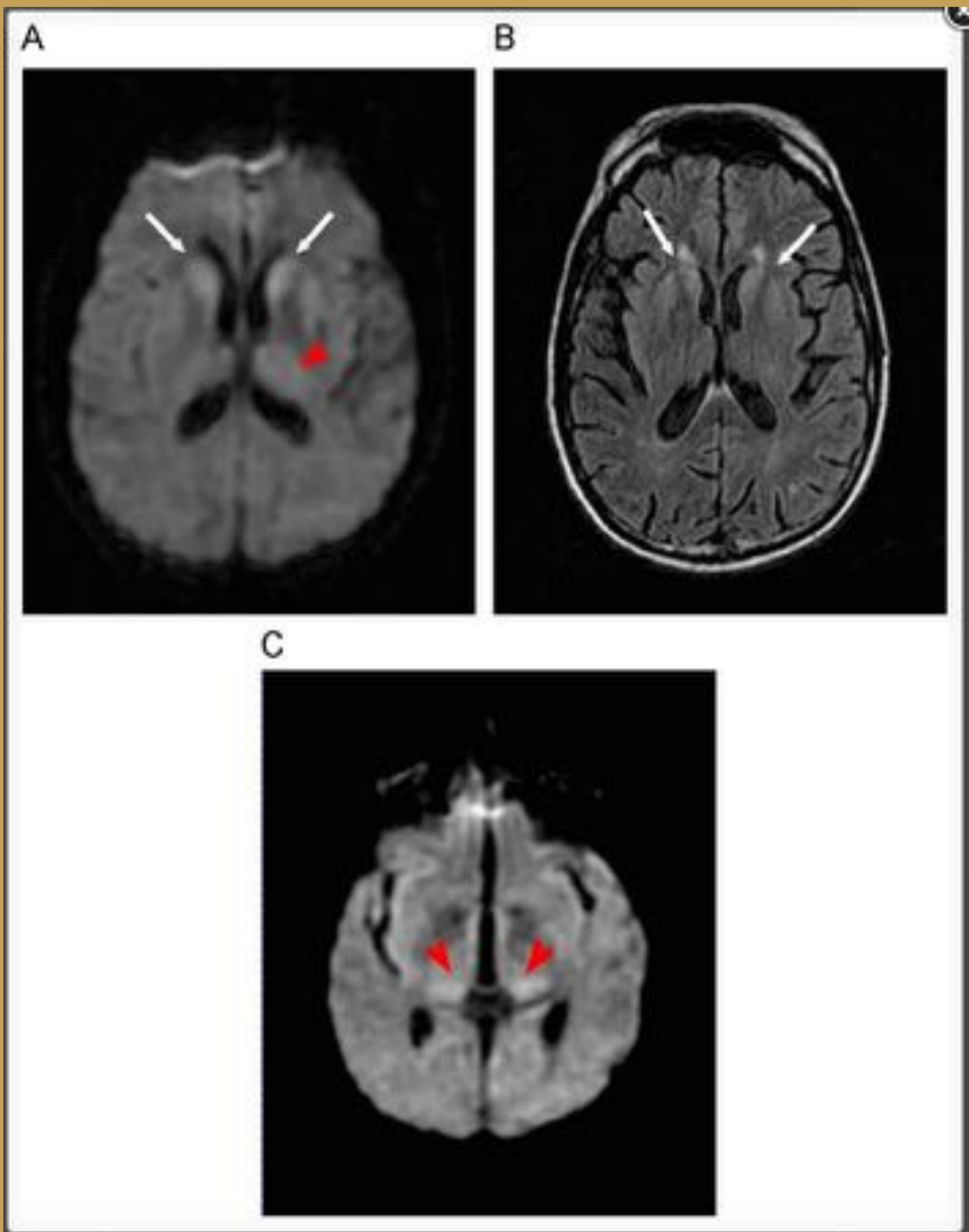


Figura 2 Afectación de ganglios basales. Paciente de 67 años con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). Estudio realizado a las 9 semanas del comienzo de la clínica. **A)** Restricción a la difusión que afecta a ambos núcleos caudados (flechas blancas) y putaminales así como al tálamo izquierdo (cabeza de flecha roja). **B)** Imagen potenciada en FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) donde se visualiza un aumento de señal anómalo en ambos núcleos caudados y putaminales (flechas blancas). **C)** En un corte inferior se demuestra afectación bilateral de los núcleos pulvinares (cabezas de flecha rojas). La hiperseñal en éstos es más acusada que en el resto de los ganglios basales, lo que orienta al diagnóstico de variante de ECJ.

RESULTADOS

Se hizo **seguimiento** en 4 de los casos:

- En 3 de estos pacientes se produjo **progresión** tanto en la **localización** de las lesiones como en la alteración de la **señal** de las secuencias [6].
- La **afectación cortical** unilateral **progresó** a bilateral en 3 de 4 casos.
- En la mitad de los casos el núcleo **neostriado** pasó de mostrar señal conservada a patológica.

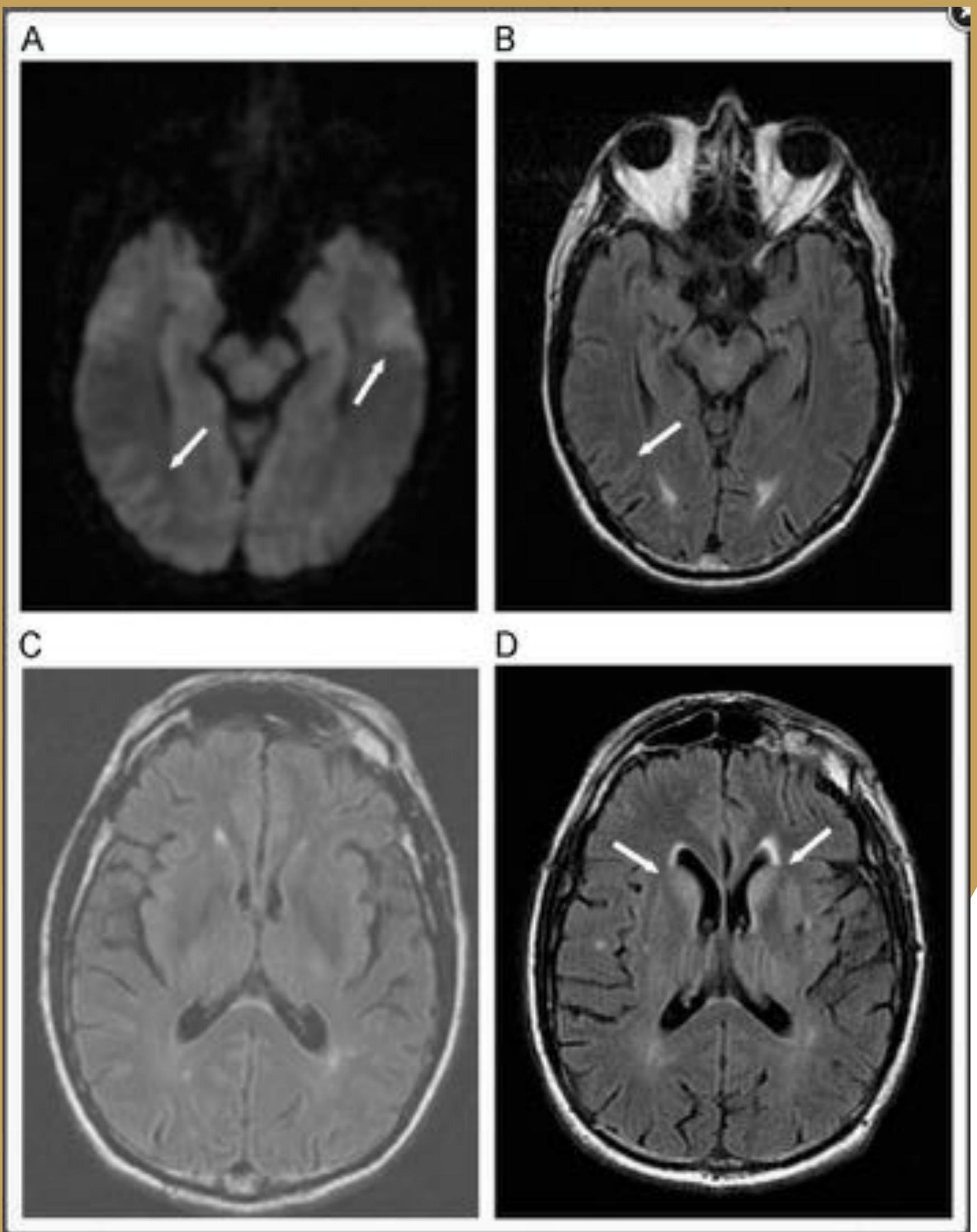


Figura 3 Secuencia temporal. Paciente de 70 años con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Estudio realizado a los 2 meses (**A**, **B** y **C**) y a los 4 meses (**D**) del comienzo de la clínica. **A** y **B**) Restricción a la difusión y discreta hiperseñal en la secuencia potenciada en FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) de la corteza temporooccipital bilateral. **C**) Imagen potenciada en FLAIR en la que se puede comprobar la normalidad de señal de los ganglios basales. **D**) Imagen potenciada en FLAIR del mismo paciente obtenida 2 meses más tarde, donde se visualiza una hiperseñal anómala en los núcleos caudados y putaminales (flechas).

CONCLUSIONES

- Nuestra revisión sigue la línea de los últimos estudios publicados: los hallazgos en RM pueden **preceder** a la clínica sugestiva de la enfermedad.
- A diferencia de otras series hemos encontrado afectación exclusiva de inicio en el **núcleo neoestriado**, presente en el 40% de los pacientes.
- La **difusión** es la técnica más sensible en la detección de las alteraciones producidas por la ECJ.
- El **ADC** puede ayudar en el diagnóstico ante hallazgos sutiles en otras secuencias.

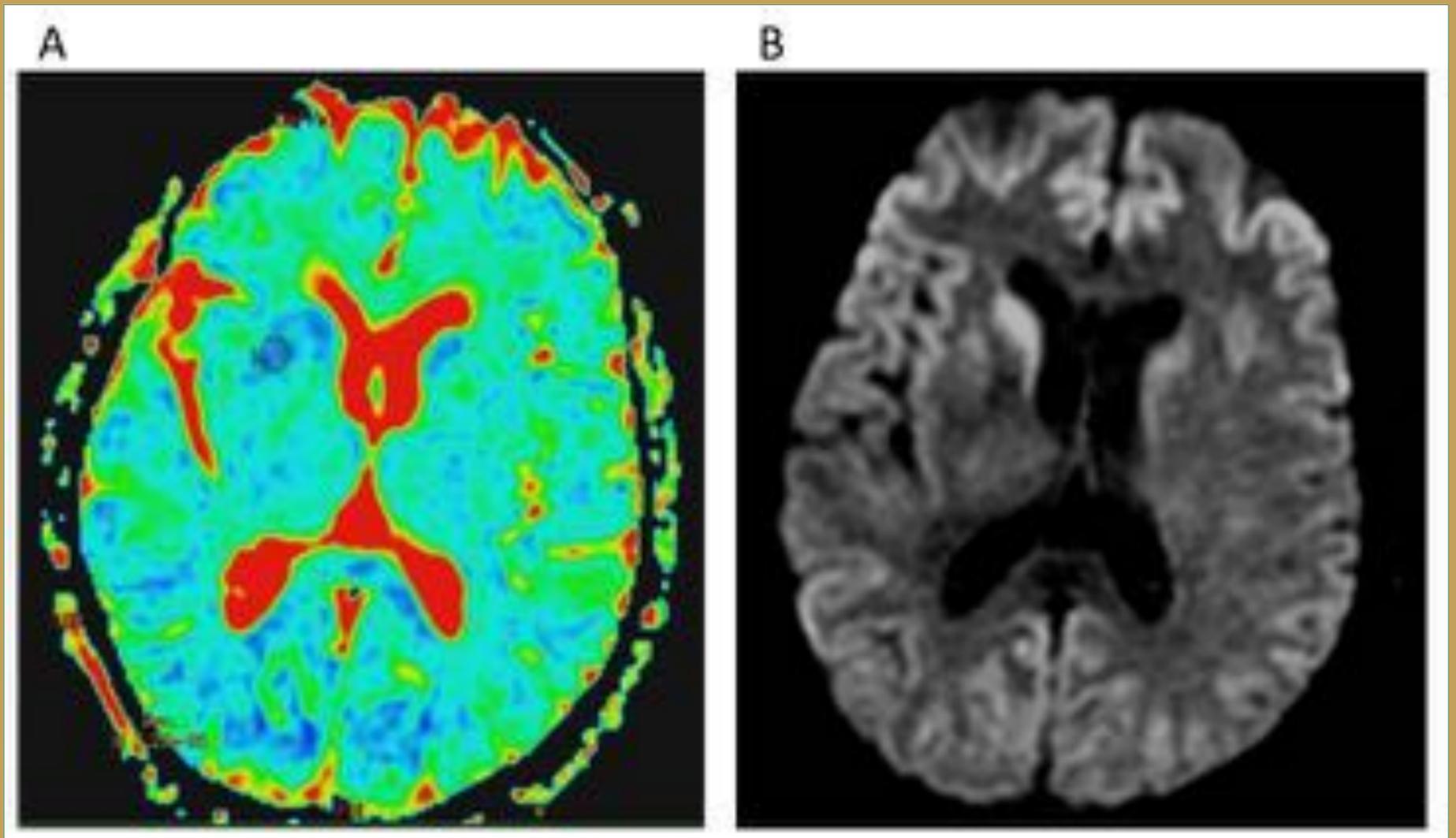


Figura 4 Paciente de 57 años con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Estudio realizado a las 4 semanas del comienzo de los síntomas. A) Mapa de coeficiente de difusión aparente en color donde se aprecia una disminución de la intensidad de señal en el putamen derecho lesionado. B) Secuencia potenciada en difusión donde se observa una discreta hiperseñal anómala que afecta al putamen derecho.

REFERENCIAS

- 1. Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: hallazgos en resonancia magnética. L. López Carreira, V. Armesto Pérez, P. González Gutiérrez et al. Radiologia 2009; 51:487-94**
- 2. Imaging of Creutzfeldt-Jakob Disease: Imaging Patterns and Their Differential Diagnosis. D. Cardoso Fragoso, A. Lio da Mota Gonçalves Filho, F. Torres Pacheco et al. Radiographics 2017, Volume 37-1**
- 3. Diffusion-weighted MR Imaging of Early-Stage Creutzfeldt-Jakob Disease: Typical and Atypical Manifestations. R. Ukisu,, T. Kushihashi, E. Tanaka et al. Radiographics 2006 Volume 26-1**
- 4. Serial Diffusion-Weighted MRI of Creutzfeldt-Jakob Disease R. Ukisu, T. Kushihashi, T. Kitanosono et al. Radiographics 2005, Volume 184-2**
- 5. Cortical Diffusion Restriction as the Single Abnormality on MRI in Creutzfeldt-Jakob disease. J. Samijn, A. Godschalk, R. Demir et al. Neurol Neurother 2015, Volume 2-1**
- 6. MRI abnormalities found 1 year prior to symptom onset in a case of Creutzfeldt-Jakob disease. F. Verde, N. Ticozzi, S. Messina. Journal of Neurology, March 2016, Volume 263**