

## ¿Cuándo debo pensar y que debo saber de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob?

**Tipo:** Presentación Electrónica Educativa

**Autores:** **Diana Carolina Cuellar Marquez**, Jose Manuel Villanueva Rincon, Jose Federico Ojeda Esparza, Aurymar Fraino ., Juan Carlos Paniagua Escudero

### Objetivos Docentes

Revisar la fisiopatología de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Reconocer la importancia del diagnóstico temprano.

Describir los hallazgos radiológicos en RM de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, especialmente en las secuencias potenciadas en difusión (DWI).

Identificar sus principales diagnósticos diferenciales.

### Revisión del tema

La enfermedad de Creutzfeldt- Jakob y otras encefalopatías espongiiformes transmisibles (enfermedad por priones) están caracterizadas por la demencia progresiva, otras alteraciones neurológicas y eventualmente la muerte.

La enfermedad de Creutzfeldt- Jakob es un trastorno neurodegenerativo progresivo y fatal, que conlleva una degeneración espongiiforme del cerebro, causado por la conversión de la proteína prion normal en partículas proteínicas infecciosas que se acumulan en las neuronas y a su alrededor, lo que conlleva a la muerte celular.

La degeneración espongiiforme se observa en la corteza cerebral, putamen, núcleo caudado, tálamo e hipocampo.

La prevalencia mundial de la enfermedad de Creutzfeldt- Jakob es 1 persona en 1 millón, y su incidencia anual es 1 persona en 2 millones, afecta un poco más a mujeres que a hombres.

Aproximadamente 90% de los casos de la enfermedad por priones son clasificados como enfermedad de Creutzfeldt- Jakob esporádica con un origen o fuente de infección desconocida.

La infección por priones adquirida es la enfermedad de Creutzfeldt- Jakob iatrogénica y la enfermedad de Creutzfeldt- Jakob variante de la encefalopatía espongiiforme bovina. Las causas iatrogénicas incluyen

trasplante de cornea, ingestión de hormona de crecimiento humana contaminada con priones y uso de duramadre de cadáver en Japón (década 1980).

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Creutzfeldt- Jakob difieren de acuerdo al estadio de la enfermedad.

Al inicio, la mayoría de los pacientes experimentan síntomas inespecíficos que incluyen fatiga generalizada, alteración del comportamiento, alteraciones visuales, depresión e insomnio. El deterioro mental rápidamente progresivo con demencia es el hallazgo clínico más característico.

Cuando la enfermedad progresa se desarrollan síntomas piramidales y extrapiramidales, con la aparición de descargas periódicas sincrónicas en el electroencefalograma (EEG) y mioclonias, ambas características de la enfermedad de Creutzfeldt- Jakob, aunque pueden tener un desarrollo tardío en la enfermedad y en algunas ocasiones no manifestarse durante el curso de la enfermedad. Unos pocos meses después comienza el estadio de mutismo.

Los pacientes típicamente mueren de una infección del tracto respiratorio dentro del 1 año de instaurados los síntomas.

El diagnóstico temprano no invasivo ayuda a prevenir la transmisión de humano a humano de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Actualmente no existe la cura para la enfermedad y la detección temprana no altera su resultado.

Los hallazgos de descargas periódicas sincrónicas en el EEG y niveles elevados de la proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo previamente eran considerados marcadores diagnósticos altamente fiables de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Entre los hallazgos en las imágenes de RM de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se describen áreas de alteración de señal, como hiperintensidad de la corteza cerebral y ganglios basales, con atrofia rápidamente progresiva en las imágenes potenciadas en T2. El diagnóstico temprano de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob con la RM convencional es extremadamente difícil (Fig. 1, 2 y 3). La RM ha sido utilizado sobre todo para controlar la progresión de la enfermedad y determinar su pronóstico.

Las secuencias potenciadas en FLAIR revelan anomalías en la corteza que ayudan a detectar lesiones que en las secuencias potenciadas en T2 no son representativas (Fig. 7 y 8).

En la espectroscopia se identifica un descenso de N-acetylaspartato en estadios tempranos de la enfermedad, aunque no es específico para el diagnóstico.

Las secuencias potenciadas en difusión determinan el contraste de la imagen dependiendo de la movilidad de las moléculas de agua, que se encuentran sustancialmente alteradas en la enfermedad y que genera cambios en la viscosidad del líquido, en y alrededor de las células, y cambios en los componentes de la membrana.

Dentro de las alteraciones en las imágenes de difusión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se incluye áreas hiperintensas en la corteza, núcleo caudado, putamen y tálamo con un patrón de distribución que no se corresponde con la circulación arterial.

En estadios tempranos de la enfermedad, la alteración de señal es más frecuentemente observada en la corteza. Las anomalías de la corteza pueden ser unilateral o bilateral, difuso o focal, simétrico o asimétrico (Fig. 5, 9 y 10).

Las anomalías de los ganglios basales también pueden ser unilateral o bilateral, y el núcleo caudado se encuentra más frecuentemente afectado (Fig 4).

Los hallazgos en las imágenes de difusión son reportados como característicos de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y puede ser la clave del diagnóstico antes de la aparición de la atrofia cerebral o alteración de la intensidad de señal en secuencias potenciadas en T2 (Fig. 1, 2 y 6).

En la mayoría de los pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se identifica hiperintensidad en la corteza cerebral y el núcleo caudado, siendo este patrón característico incluso en estadios tempranos de la enfermedad, aunque puede estar restringido a la corteza cerebral en los estadios tempranos. Las imágenes de difusión tienen mayor sensibilidad para detección de anomalías antes de que aparezcan las descargas sincrónicas periódicas en el EEG.

La hiperintensidad de señal en las imágenes de difusión acompañado de disminución de los valores en el ADC sugieren la presencia de restricción de la difusión en el interior del tejido. Las imágenes potenciadas en difusión son muy útiles en el diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, inclusive en estadios tempranos y debería ser incluida en las pruebas de imagen de los pacientes con demencia progresiva.

Cuando se instauran las mioclonías y las descargas sincrónicas periódicas, las anomalías unilaterales progresan para afectar el lado contralateral, y las lesiones que afectaban solo la porción anterior del putamen progresan para afectarlo completamente.

#### Diagnóstico diferencial

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en estadio temprano debe ser diferenciada de otras enfermedades asociadas con demencia.

La enfermedad de Alzheimer no presenta alteraciones en las secuencias de difusión.

La demencia vascular está asociada con múltiples infartos, pero en las imágenes de difusión solo se observan alteraciones en áreas de infarto reciente, sin afectación cortical difusa.

Si las alteraciones en la secuencia de difusión (DWI) están restringidas a la corteza cerebral, los principales diagnósticos diferenciales incluyen MELAS, encefalopatía venosa hipertensiva y encefalitis crónica por herpes simple.

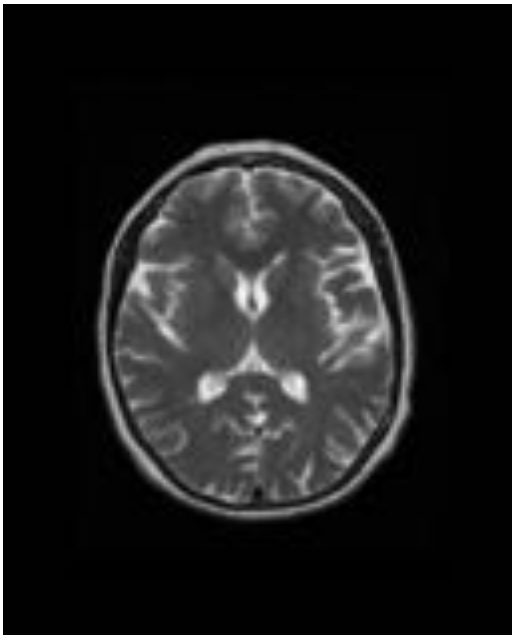
**MELAS:** Desorden metabólico genético que induce demencia subaguda. Típicamente se manifiesta en un grupo de edad más joven que en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

En las imágenes de difusión se identifica hiperintensidad de señal cortical cerebral en estadios tempranos de la enfermedad. En las secuencias potenciadas en T2 y FLAIR la lesión aparece como áreas giriformes de edema severo, que respeta la sustancia blanca subyacente, un hallazgo que nunca se observa en estadios tempranos de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

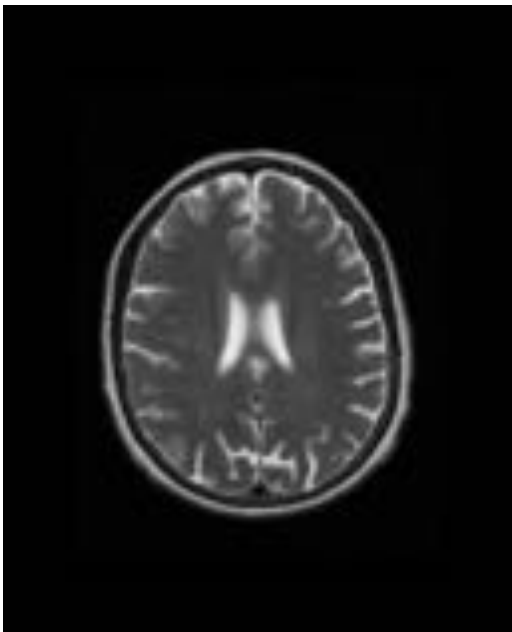
**Encefalopatía venosa hipertensiva:** Puede estar causada por varias enfermedades, en las que el infarto venoso en las imágenes de difusión a veces está representado por hiperintensidad en la corteza, que puede parecerse a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, sin embargo la angio-RM 3D con gadolinio ayuda a realizar un correcto diagnóstico.

**Encefalitis crónica por herpes simple:** Infección viral más común del sistema nervioso central. En las imágenes potenciadas en T2 se identifica hiperintensidad en la región temporal medial y en algunos casos afecta el lóbulo frontal. Las secuencias potenciadas en difusión son más sensibles para la detección de las alteraciones por encefalitis por herpes simple. Las regiones afectadas por encefalitis muestran edema parenquimatoso necrótico o hemorrágico en estadios tempranos, un hallazgo que nunca se observa en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

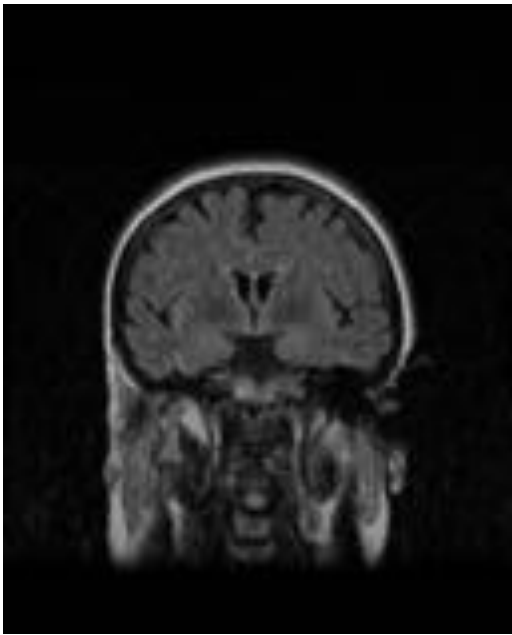
**Imágenes en esta sección:**



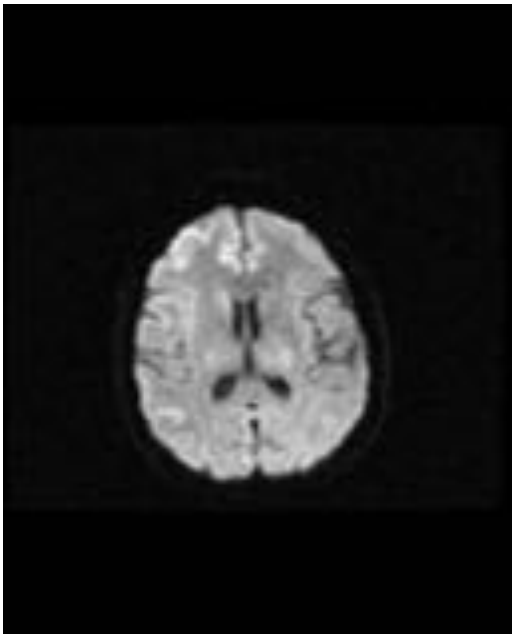
**Fig. 1:** Mujer 69 años con clínica de alteración de la marcha de meses de evolución y mioclonias desde hace 15 días. Imagen axial potenciada en T2 sin evidencia de alteraciones en la intensidad de señal en la cortical cerebral ni ganglios basales.



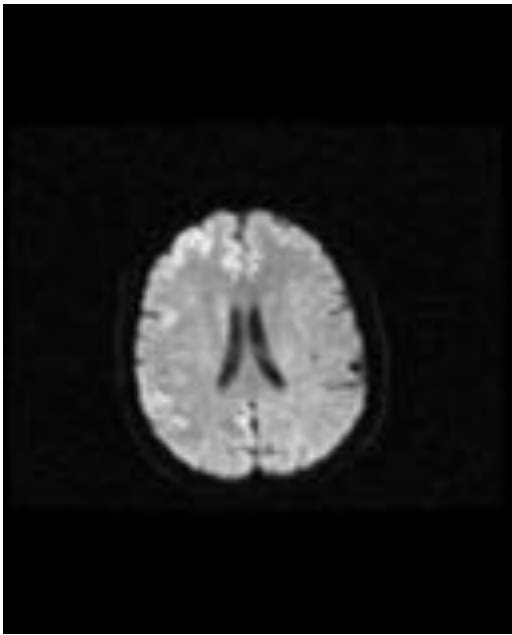
**Fig. 2:** Imagen axial potenciada en T2 del paciente de la Fig. 1, sin alteraciones en la intensidad de señal de la cortical cerebral.



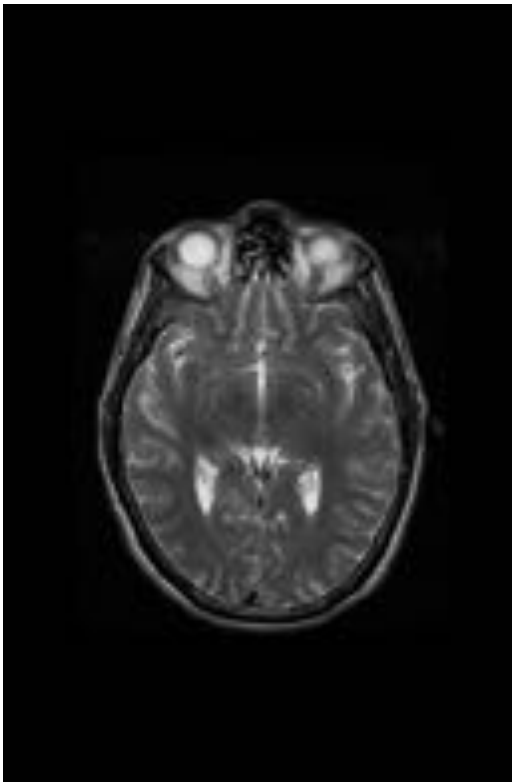
**Fig. 3:** Imagen coronal potenciada en FLAIR del mismo paciente de la Fig. 1 y 2, sin evidencia de alteraciones en la intensidad de señal de ganglios basales, ni cortical cerebral.



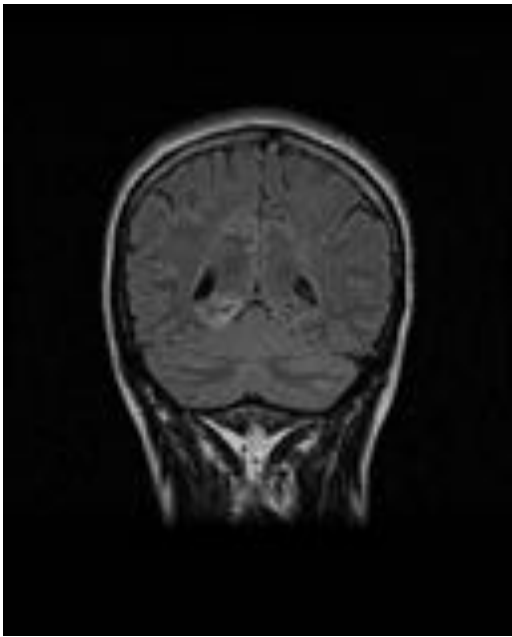
**Fig. 4:** Imagen potenciada en difusión (DWI) que muestra hiperintensidad de señal en la cortical cerebral del lóbulo frontal y núcleo caudado derecho, no visualizado en las imágenes potenciadas en T2 y FLAIR (Fig. 1, 2 y 3)



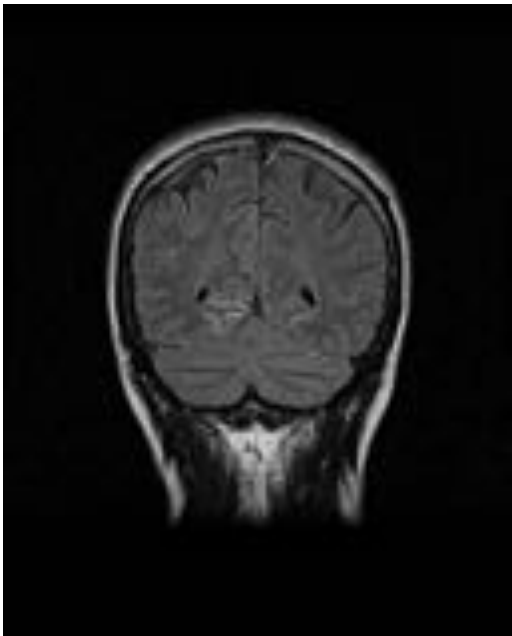
**Fig. 5:** Imagen potenciada en difusión (DWI) del mismo paciente de la imagen anterior, con evidencia de hiperintensidad en cortical cerebral de región frontal derecha.



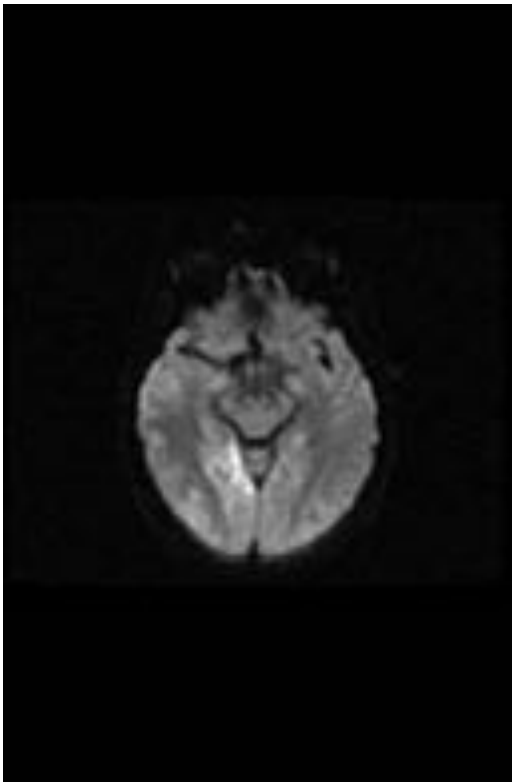
**Fig. 6:** Varón 47 años con síndrome cerebeloso rápidamente progresivo. Imagen axial potenciada en T2 sin evidencia de alteraciones de la intensidad de señal de la cortical cerebral.



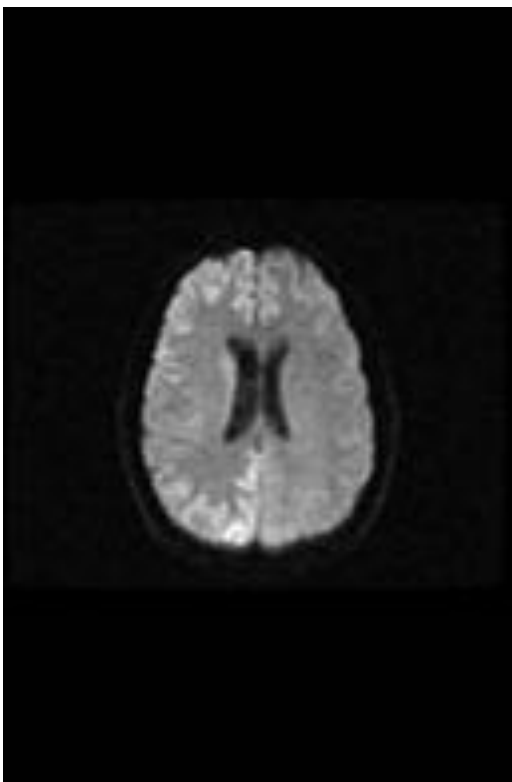
**Fig. 7:** Imagen coronal potenciada en FLAIR del mismo paciente de la Fig. 6, que muestra alteración de la intensidad de señal de la cortical cerebral de la región occipital derecha.



**Fig. 8:** Imagen coronal potenciada en FLAIR del mismo paciente de la imagen anterior, con evidencia de hiperintensidad de señal en la cortical cerebral de la región occipital derecha.



**Fig. 9:** Imagen potenciada en difusión (DWI) que muestra hiperintensidad de señal de la cortical cerebral de la región occipital derecha, visualizada en imágenes potenciadas en FLAIR (Fig. 7 y 8), sin alteraciones en las imágenes potenciadas en T2 (Fig. 6)



**Fig. 10:** Imagen potenciada en difusión (DWI) del mismo paciente de la imagen anterior, que muestra



hiperintensidad de la cortical cerebral de región frontal y parietal derecha, no visualizado en las secuencias potenciadas en T2 y FLAIR (Fig. 6, 7, y 8)

## **Conclusiones**

El diagnóstico temprano es esencial para prevenir la transmisión de humano a humano.

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob debe sospecharse en cualquier caso en que se presente una señal anormal hiperintensa en las secuencias de difusión (DWI) en la corteza cerebral y la sustancia gris profunda, especialmente en el núcleo caudado con atrofia cerebral progresiva.

## **Bibliografía / Referencias**

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(1):S191–S204

Ukisu R, Kushihashi T, Kitanosono T, et al. Serial diffusion-weighted MRI of Creutzfeldt-Jakob disease. *AJR Am J Roentgenol* 2005;184(2):560-566

Murata T, Shiga Y, Higano S, Takahashi S, Mugikura S. Conspicuity and evolution of lesions in Creutzfeldt-Jakob disease at diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 2002;23(7): 1164–1172.

Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, et al. Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(6):1551–1562

Manners DN, Parchi P, Tonon C, et al. Pathologic correlates of diffusion MRI changes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2009;72:1425–1431.