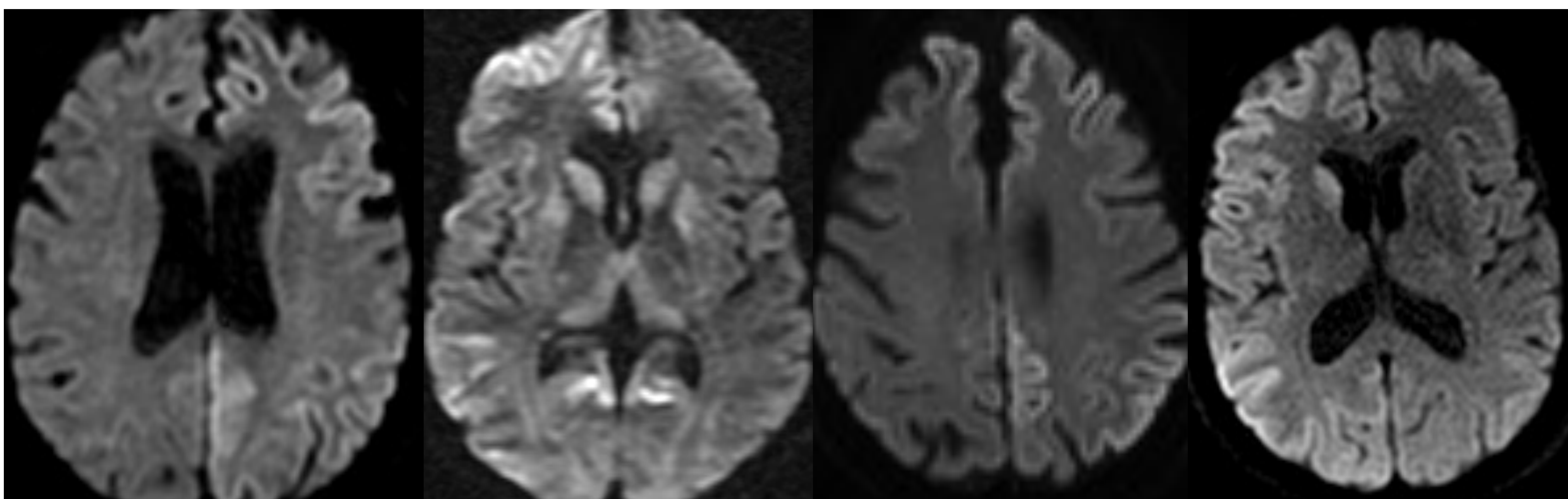


# ***Encefalopatías priónicas: a la búsqueda y captura de la restricción en difusión***



*A. Hilario Barrio, E. Salvador Álvarez, P. Martín Medina, A. Cárdenas del Carre, J. Romero Coronado, J. García Prieto, A. Martínez de Aragón Calvo, A. Ramos González*

Hospital Universitario 12 de Octubre  
Madrid, Spain

## Objetivos docentes

- Revisar hallazgos típicos y atípicos en RM de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ).
- Identificar aquellas patologías que simulan una encefalopatía priónica, haciendo hincapié en los hallazgos clave para su diagnóstico diferencial.

## Revisión del tema

Las enfermedades priónicas son un grupo heterogéneo de enfermedades neurodegenerativas.

Resultan de la conversión de una proteína priónica cerebral naturalmente existente (PrP<sup>c</sup>), a través de un cambio en la conformación de la estructura terciaria, en una isoforma anómala, mal plegada, conocida como proteína priónica (PrP<sup>sc</sup>).

La proteína priónica induce a su vez la transformación de PrP<sup>c</sup> en PrP<sup>sc</sup>, en una reacción en cadena con acumulación de PrP<sup>sc</sup>. Esta conversión puede ser espontánea o producirse a través de la mutación del gen de la proteína priónica (PRNP) localizado en el cromosoma 20.

Se produce **degeneración neuronal** tanto por las **propiedades neurotóxicas de la isoforma PrP<sup>sc</sup>**, como por su **agregación y acúmulo patológico en el SNC**.

La **incidencia** de estas encefalopatías espongiiformes es relativamente **estable**; 1 caso / millón habitantes / año.

La mayoría se producen en la edad adulta, normalmente en personas con edades comprendidas entre 50 y 70 años.

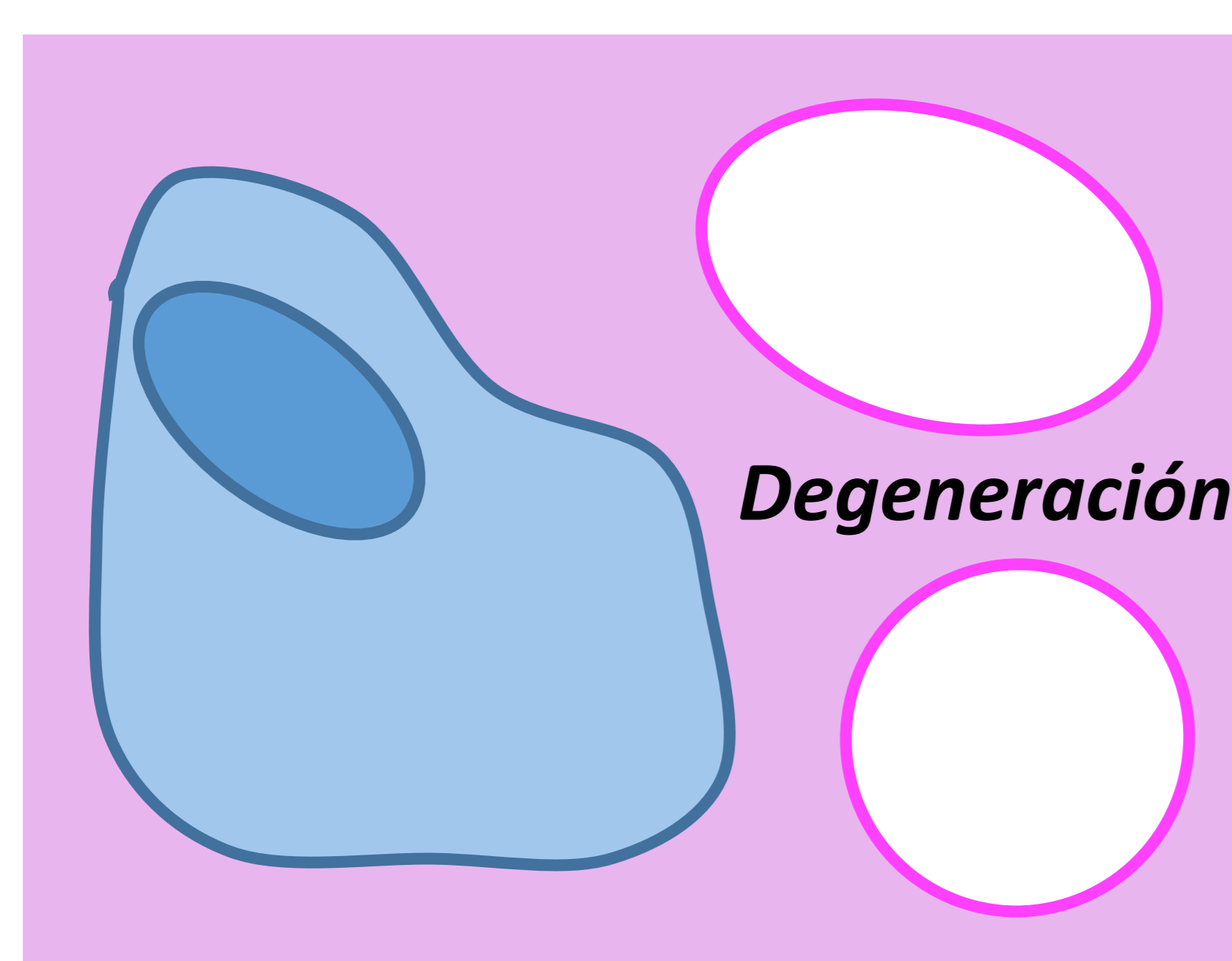
| GRUPOS                 | SUBTIPOS                                     |
|------------------------|--|
| ADQUIRIDA              | Kuru   |
|                        | Variante CJD                                 |
|                        | CJD yatrogénico 1%                           |
| GENÉTICA**<br>(10-15%) | CJD genético                                 |
|                        | Insomnio familiar fatal                      |
|                        | Enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker |
| IDIOPÁTICA             | <b>CJD esporádico (sCJD) 85%</b>             |
|                        | Insomnio esporádico fatal                    |
|                        | Prionopatía variable sensible a proteasas    |

**\*\*Dado que >50% de los casos carecen de antecedentes familiares, el término ECJ genética se utiliza ahora con mayor frecuencia que el término ECJ familiar**

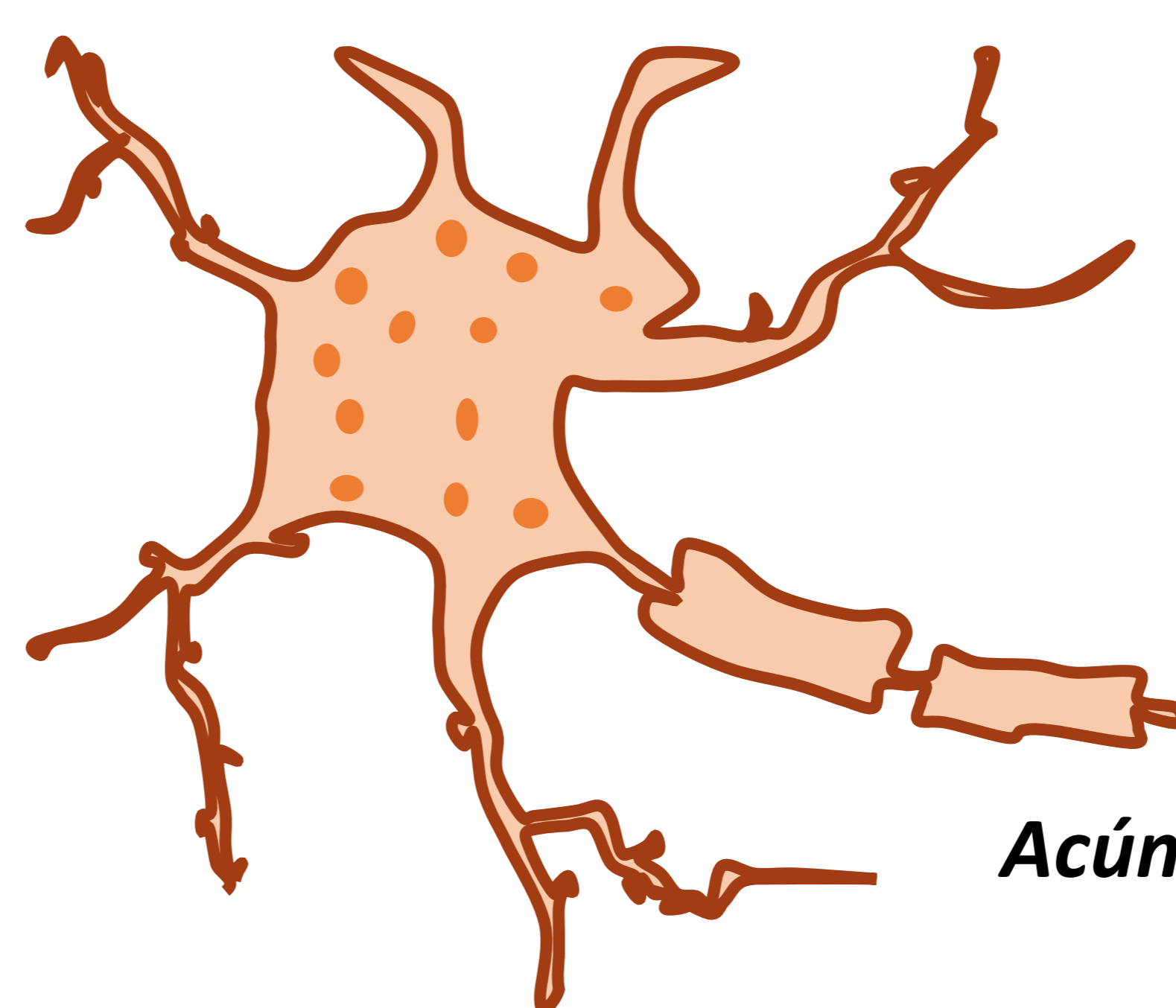
No existe un tratamiento eficaz, y el tiempo medio de supervivencia oscila entre 6 meses y 1 año tras el inicio de los síntomas.

### Supervivencias más prolongadas asociadas a formas familiares o genéticas de la enfermedad

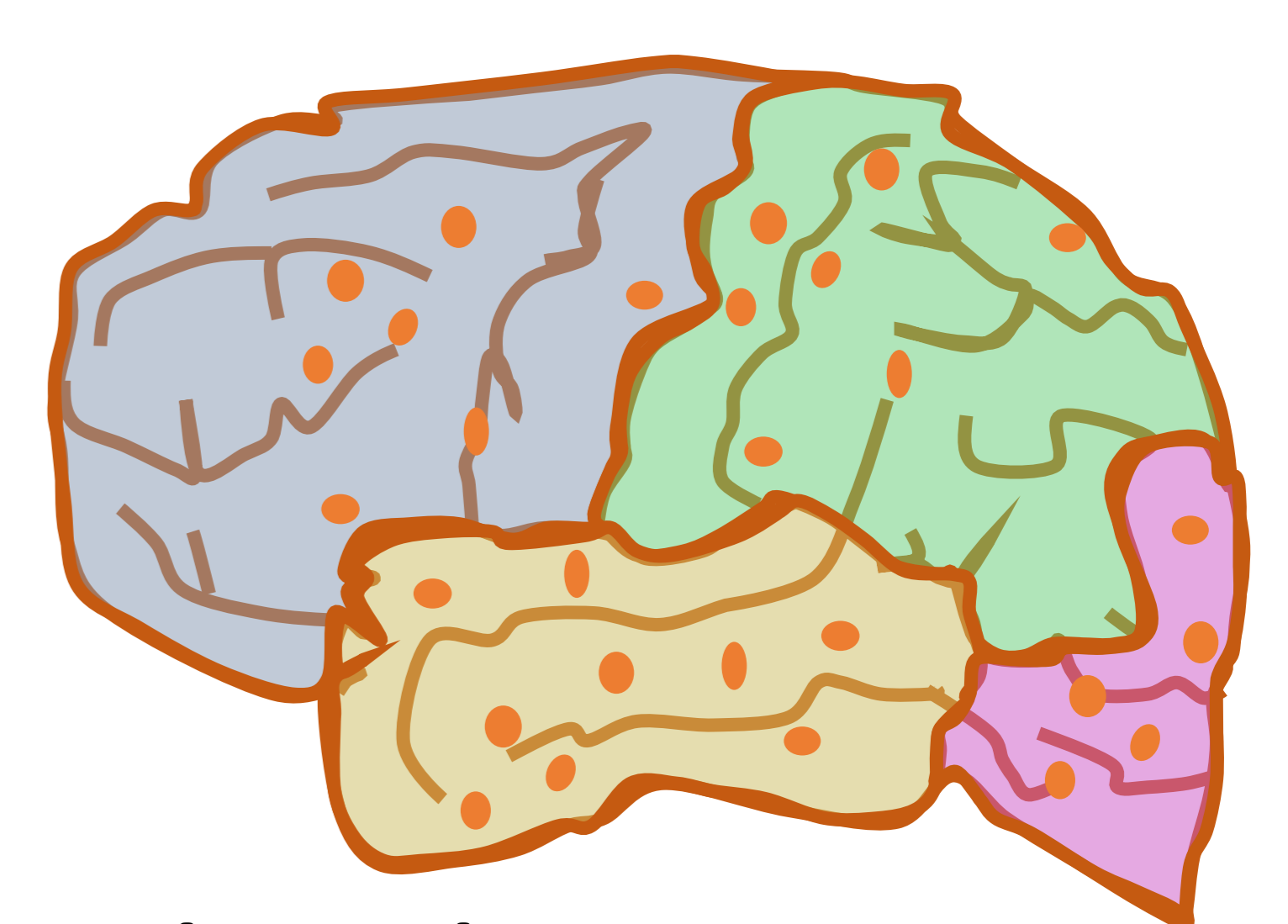
Todos los subtipos de enfermedades priónicas humanas presentan **hallazgos neuropatológicos** similares con: degeneración espongiiforme de la sustancia gris, pérdida neuronal, gliosis y acúmulo de proteína insoluble PrP<sup>sc</sup>.



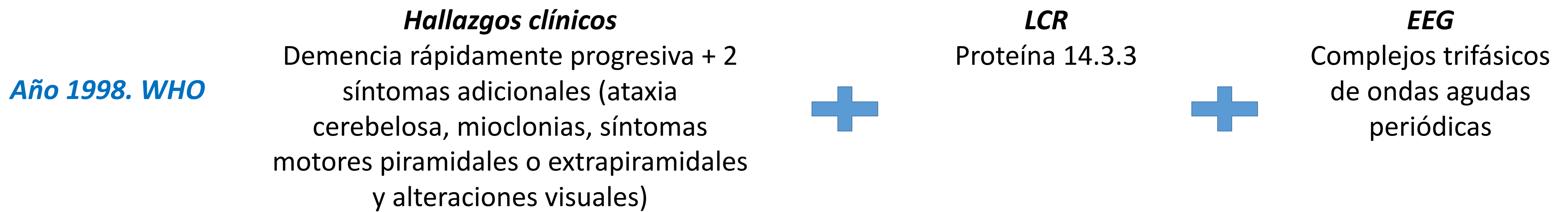
Degeneración espongiiforme



Acúmulo proteína priónica



**Biomarcadores y criterios diagnósticos**

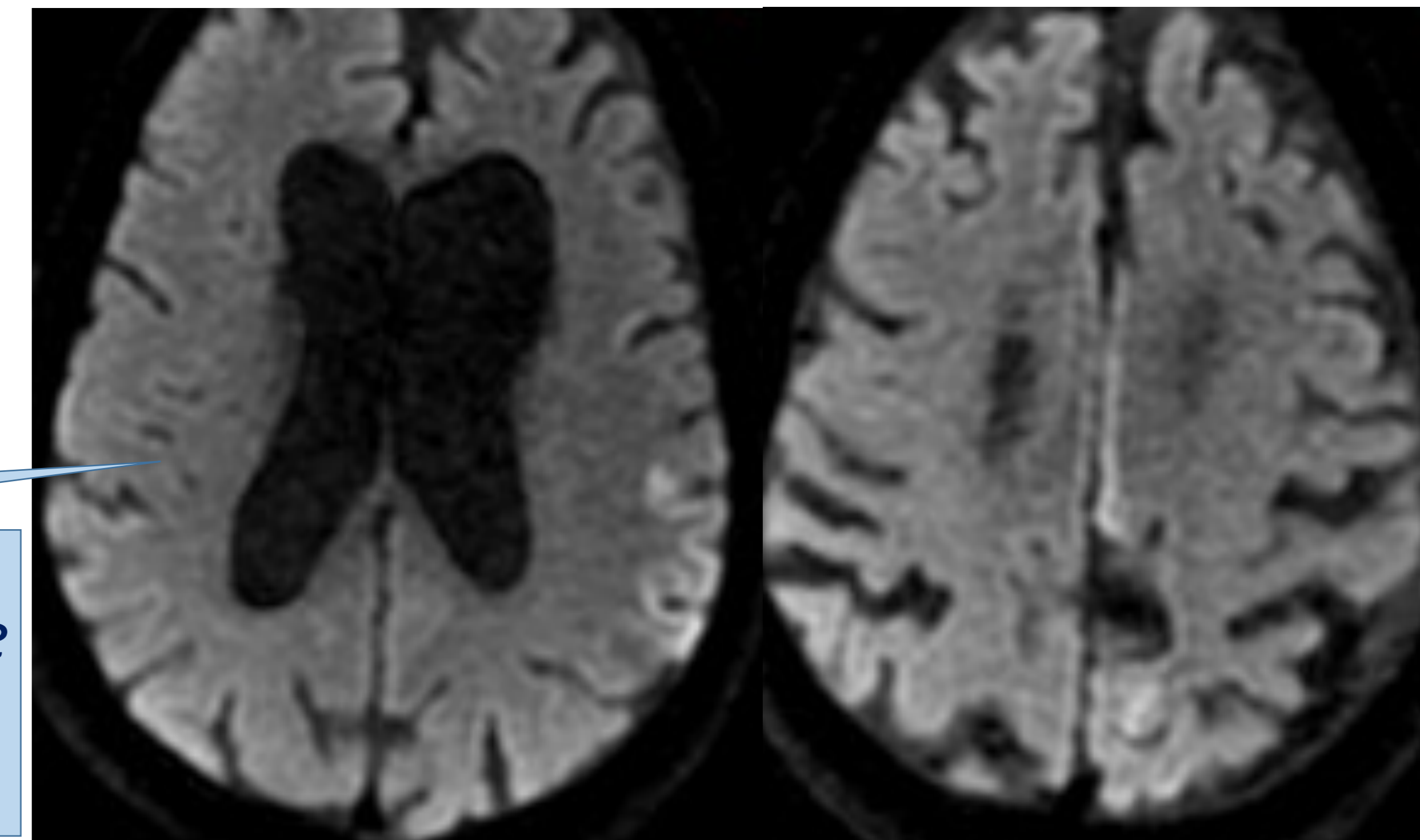


**Año 2009. European magnetic resonance imaging (MRI-CJD) consortium criteria**

Incluye los hallazgos en DWI y FLAIR como criterio diagnóstico

**Hiperseñal caudado y putamen o al menos 2 regiones corticales**

*En pacientes con demencia rápidamente progresiva, la secuencia de DWI tiene **S 91% y E 97%***



**Desde 2011. RT-QuIC**

Real-Time Quaking-Induced Conversion; test de amplificación basado principalmente en el anormal plegamiento y amplificación de la proteína priónica PrP<sup>Sc</sup>. Es un biomarcador reciente con una especificidad del 99-100%.

**Fenotipos clínicos de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob con correlación radiológica**

**Variante Heidenhain**

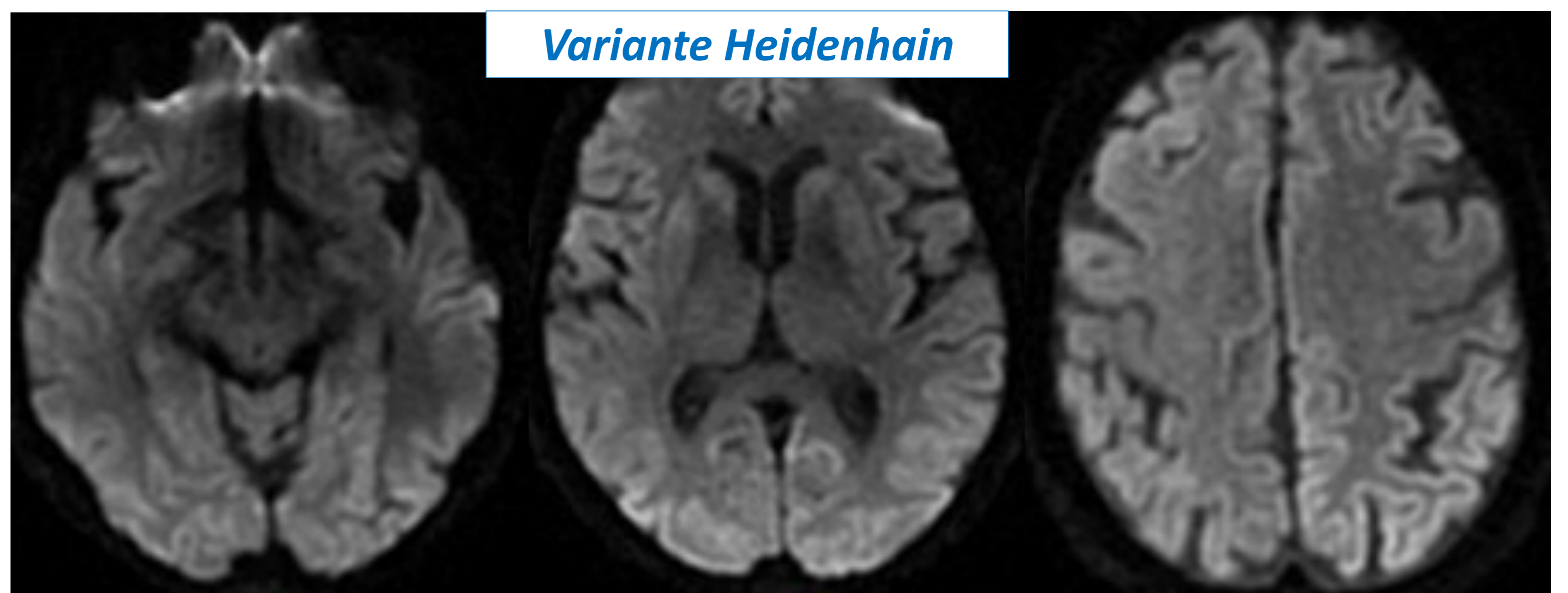
Alteraciones visuales predominantes, incluso al comienzo de la enfermedad, que preceden a la aparición de otras manifestaciones clínicas  
**AFECTACIÓN PRECOZ DE LA CORTEZA OCCIPITAL**

**Variante Brownell-Oppenheimer**

Ataxia cerebelosa predominante, o a veces, prácticamente aislada

**Variante Stern**

Caracterizada principalmente por demencia presenil y trastornos del suelo en fases iniciales



**Subtipos moleculares**

Basados en el polimorfismo genético en el codón 129 del gen PRNP (Met/Met, Met/Val o Val/Val) y en el tipo de proteína priónica PrP<sup>Sc</sup> (1 ó 2).

**TÍPICOS:** MM1 Y MV1; actualmente convergen en 1 único subtipo MM(V)1

**ATÍPICOS:** síntomas atípicos e infrecuente positividad de LCR y EEG (mayor utilidad RM)

MV2 se divide en 2 fenotipos histológicos:

MM(V)2C: degeneración espongiiforme en el córtex cerebral

MV2K: placas de Kuru

En el subtipo molecular MM2-tipo talámico es rara la afectación en DWI

VV1

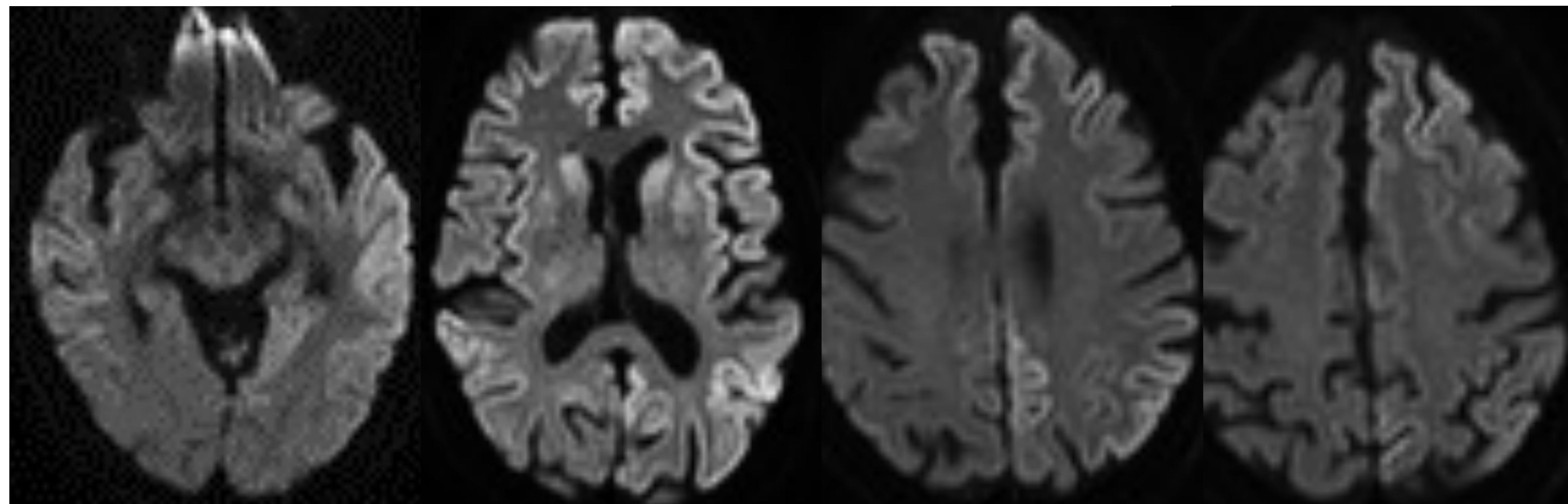
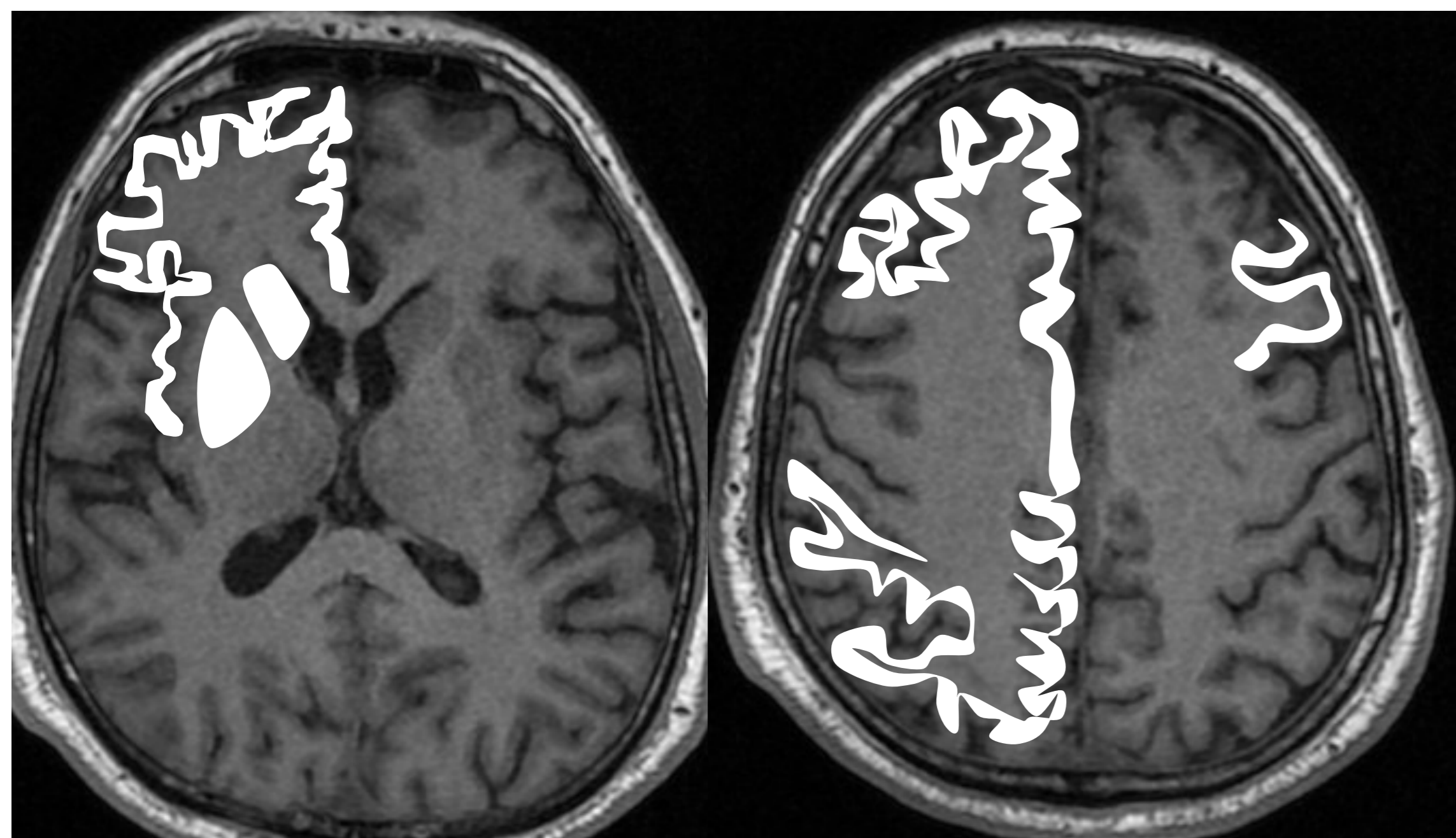
VV2

*Los pacientes pueden presentar 2 subtipos o mixtos (en estos casos mixtos se sugiere la presencia de proteínas priónicas 1 y 2)*

**Hallazgos de imagen TÍPICOS**

**Secuencia de difusión:** esencial en el **diagnóstico precoz** (la restricción puede preceder a las manifestaciones clínicas)

**FASES INICIALES DE LA ENFERMEDAD**



Restricción en difusión afectando al **córtex y ganglios de la base (estriado)**

Suele estar afectado el córtex de la **ínsula y cíngulo, giro frontal superior y zonas corticales próximas a la línea media**

**Respeto del córtex perirrolándico**

**Es rara la afectación aislada del sistema límbico**

**DIFERENTES PATRONES RADIOLÓGICOS. FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN**

**Más frecuente**

**Menos frecuente**

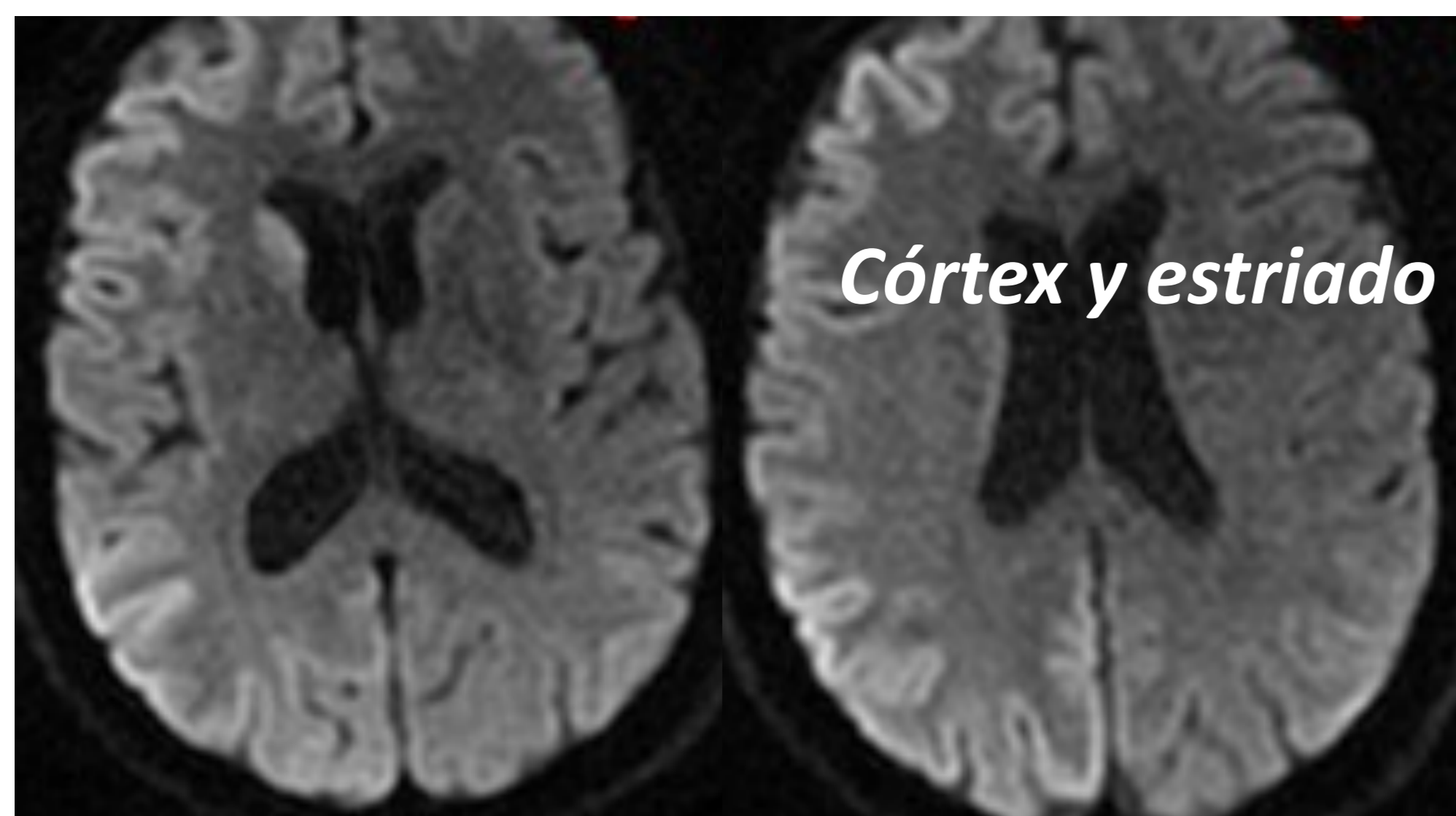
**Afectación simultánea de córtex y estriado**

**Afectación cortical SIN estriado**

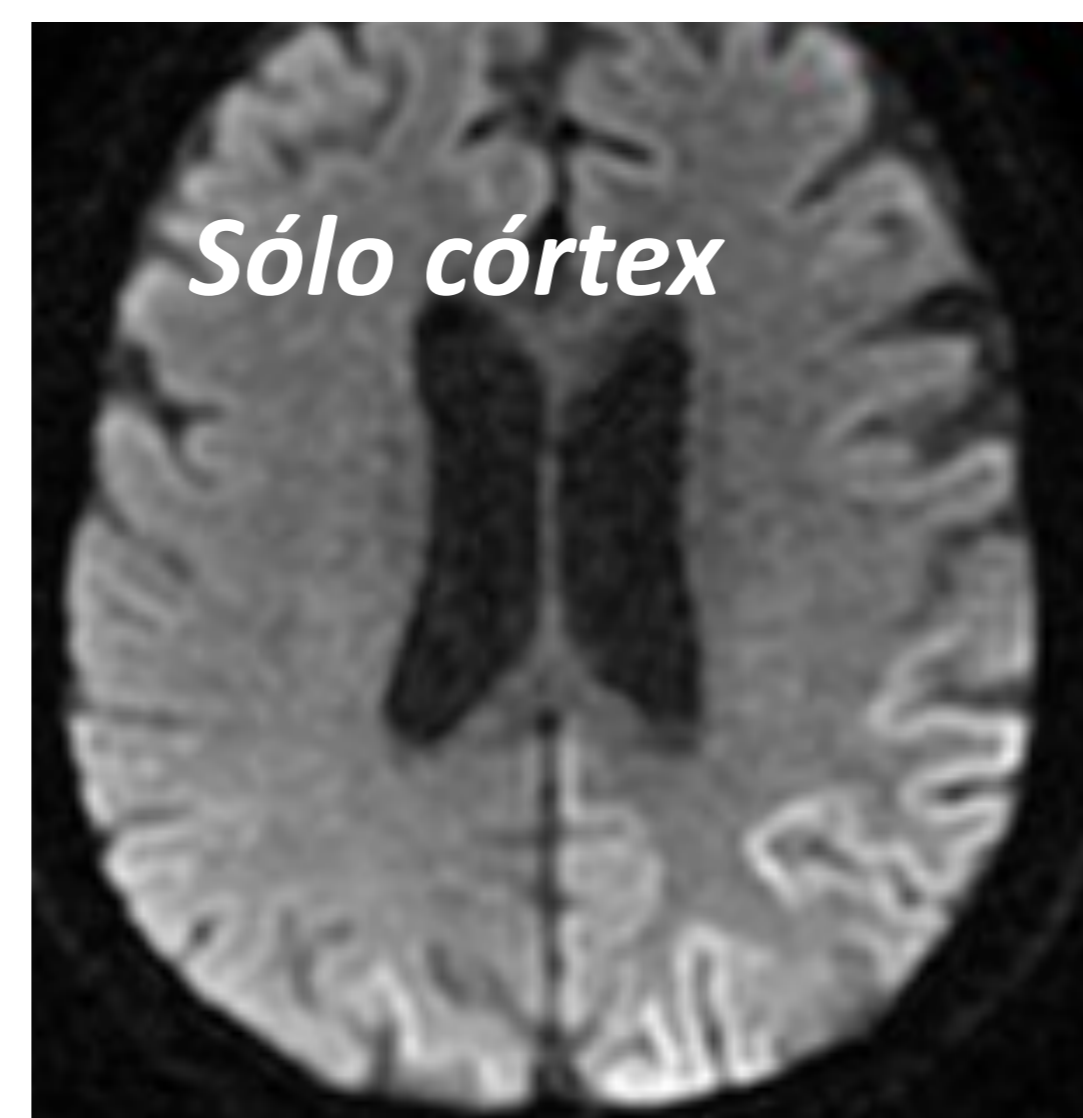
**Estriado**

**Tálamo**

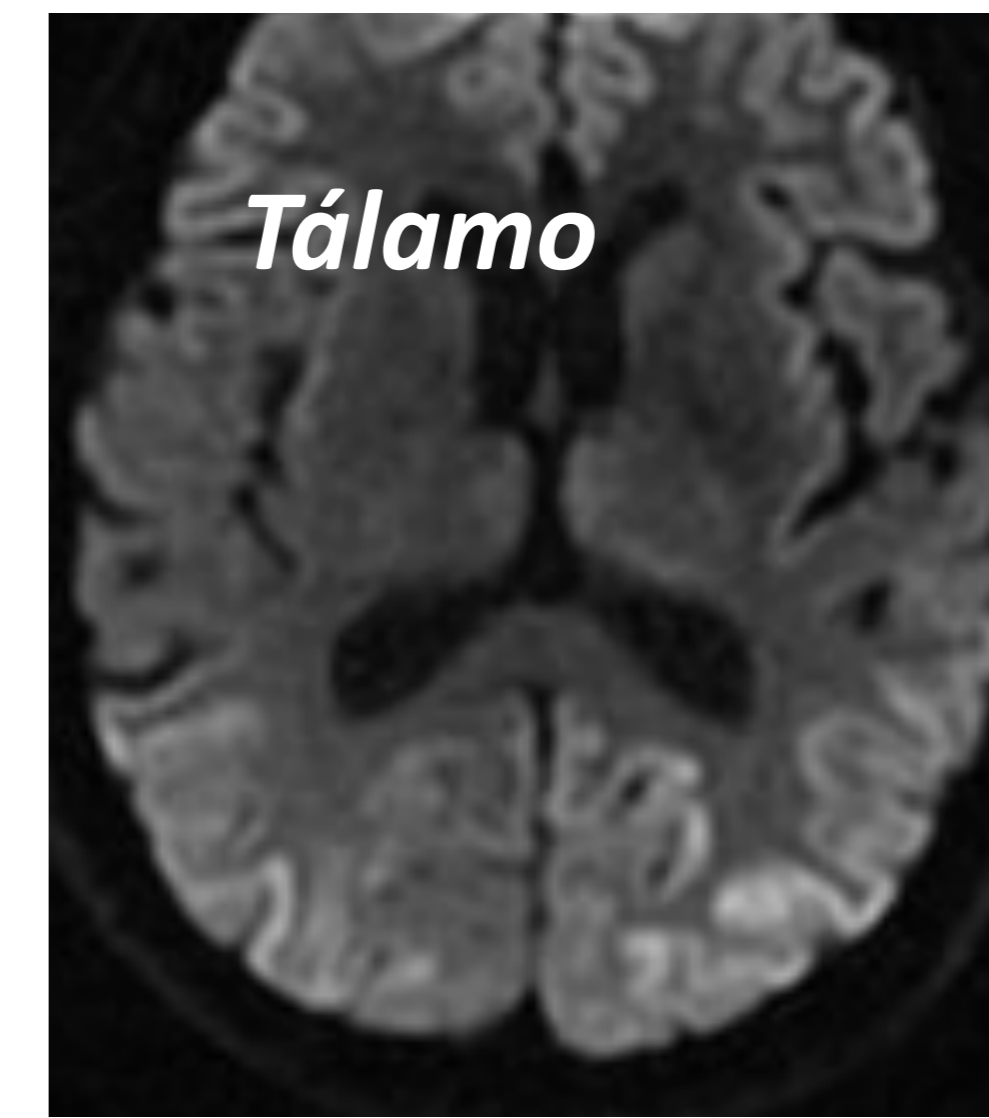
**Cerebelo**



**Córtex y estriado**



**Sólo córtex**



**Tálamo**

**Edad >60 años  
Afectación caudado y putamen**

**Factores independientes asociados a mal pronóstico**

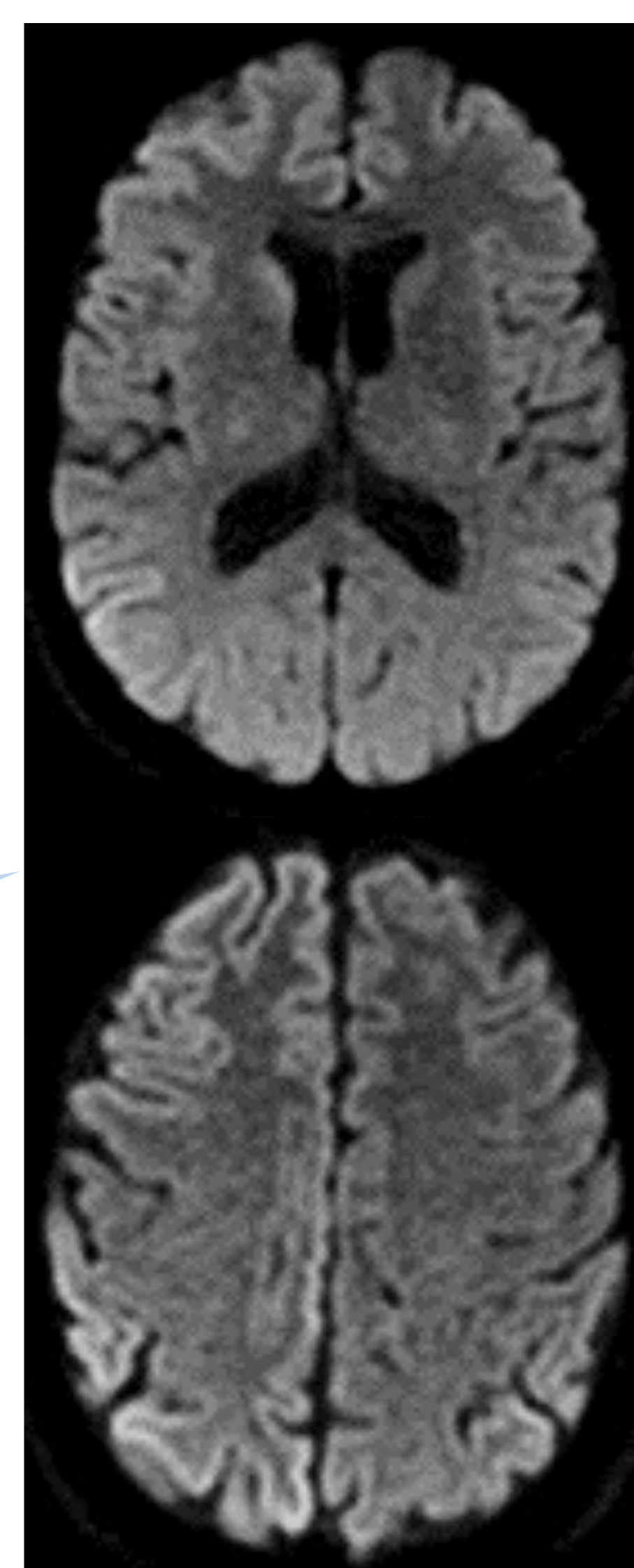
**A MEDIDA QUE LA ENFERMEDAD PROGRESA ...**

La hiperintensidad de señal o restricción en DWI con afectación cortical y de los ganglios de la base tiende a **progresar con el tiempo**

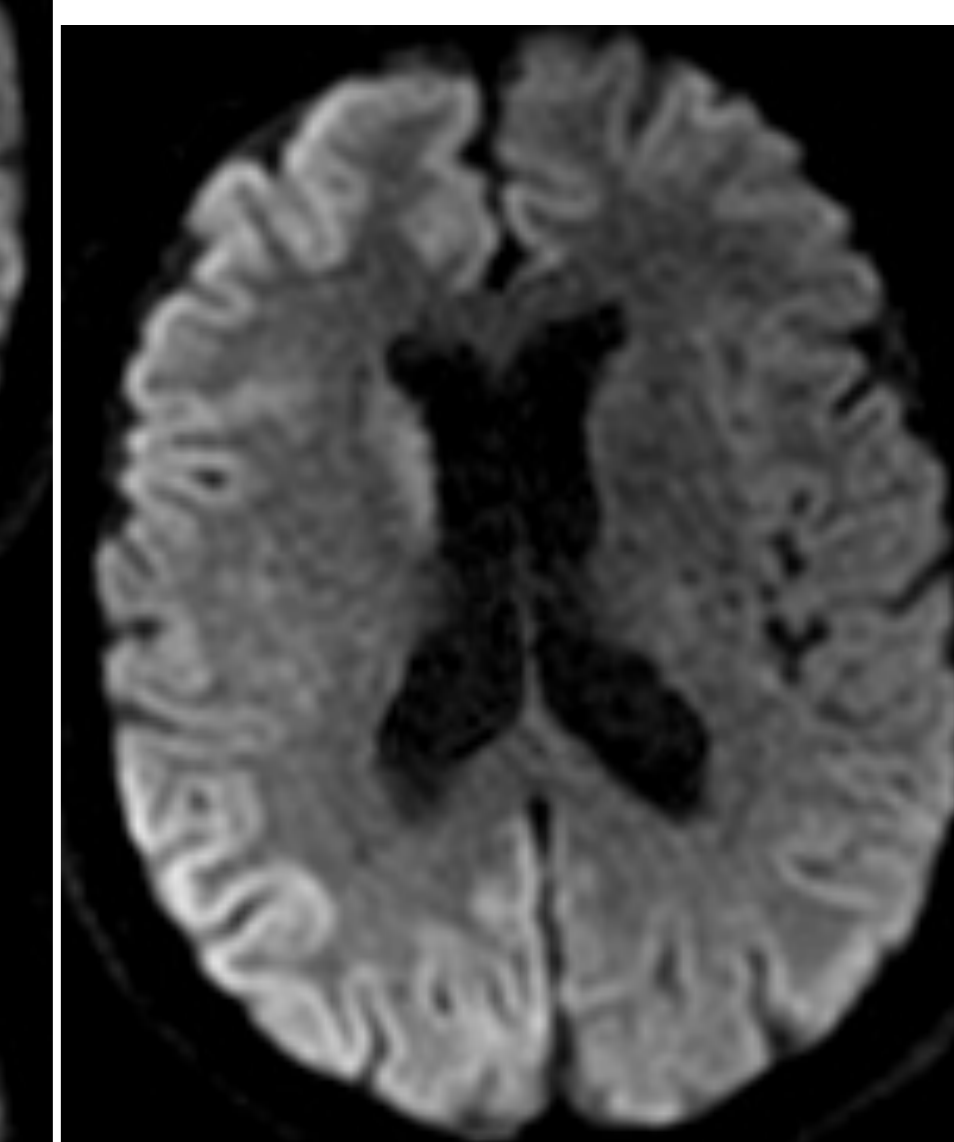
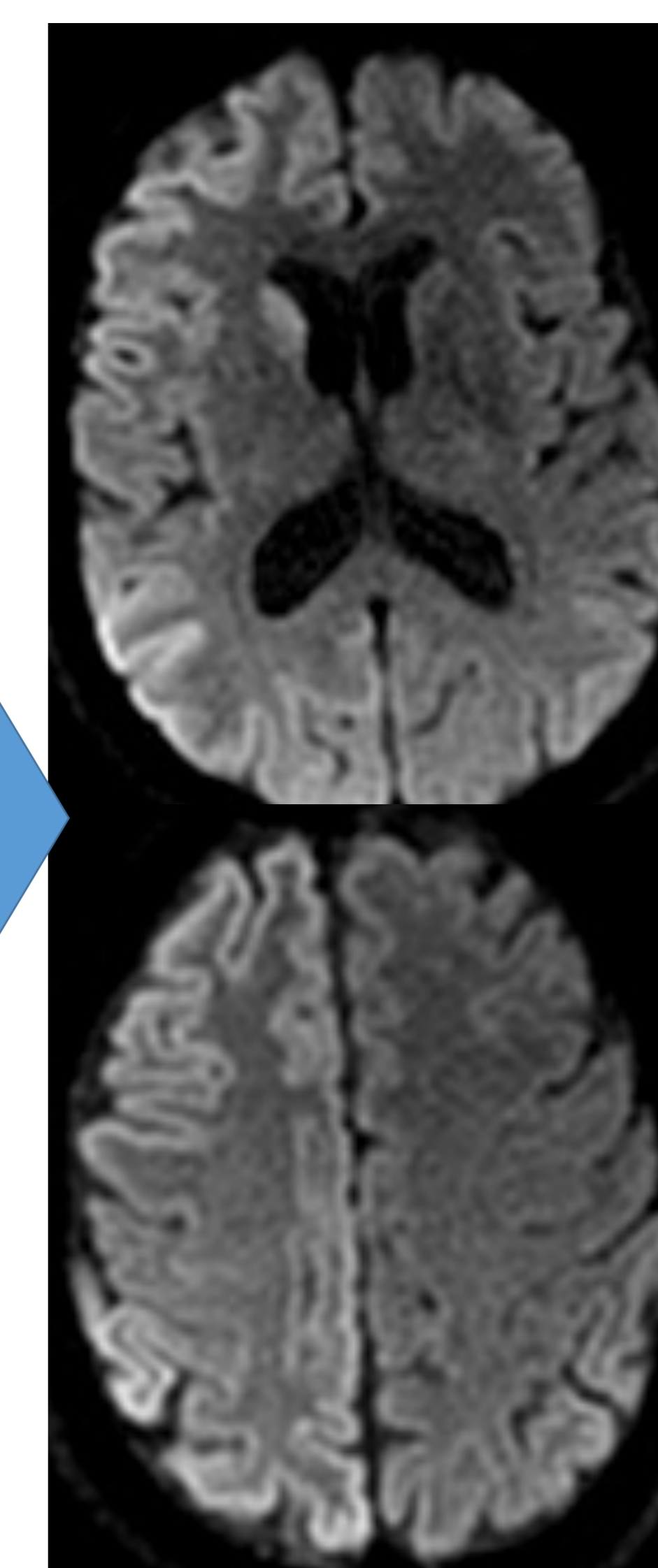
**La mayoría de los casos con afectación unilateral en DWI en la 1ª RM muestran afectación bilateral en los controles posteriores**

Este aumento en la hiperintensidad de señal se correlaciona con la duración de la enfermedad y con el grado de degeneración espongiiforme

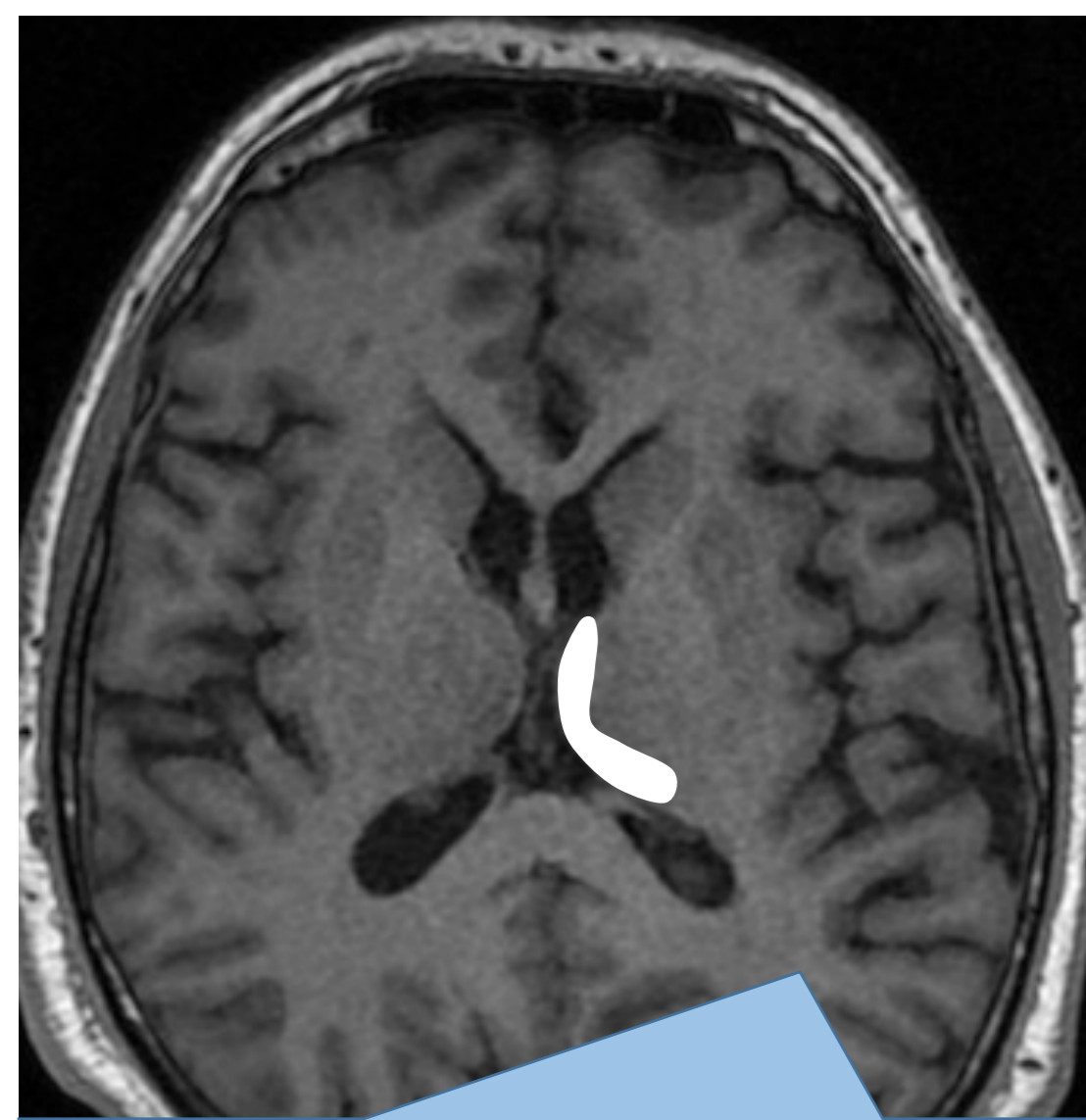
**BIOMARCADOR NO INVASIVO DE LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD**



**3 semanas después**



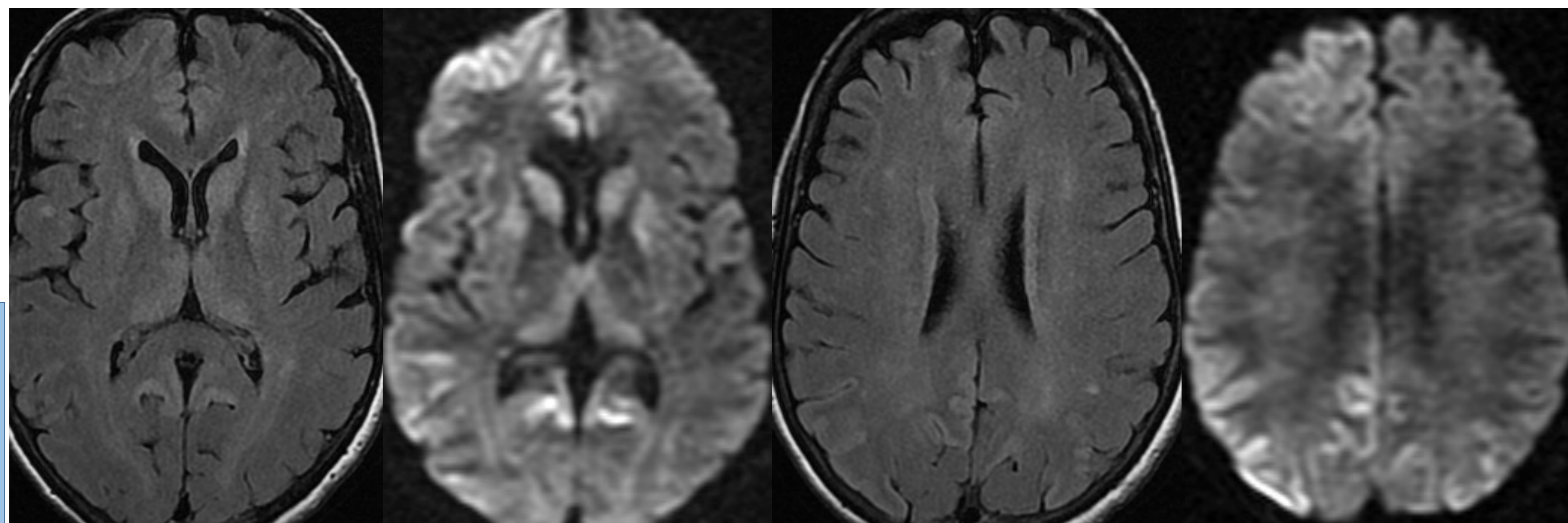
**Hallazgos de imagen ATÍPICOS**



**SIGNO DEL PULVINAR:** hiperintensidad de señal confluyente en tálamo posterior (área pulvinar)

**SIGNO DEL DOBLE PALO DE HOCKEY:** hiperintensidad confluyente en tálamo dorsomedial

No patognomónico de la variante de ECJ  
45% forma esporádica asociada a algún subtipo molecular



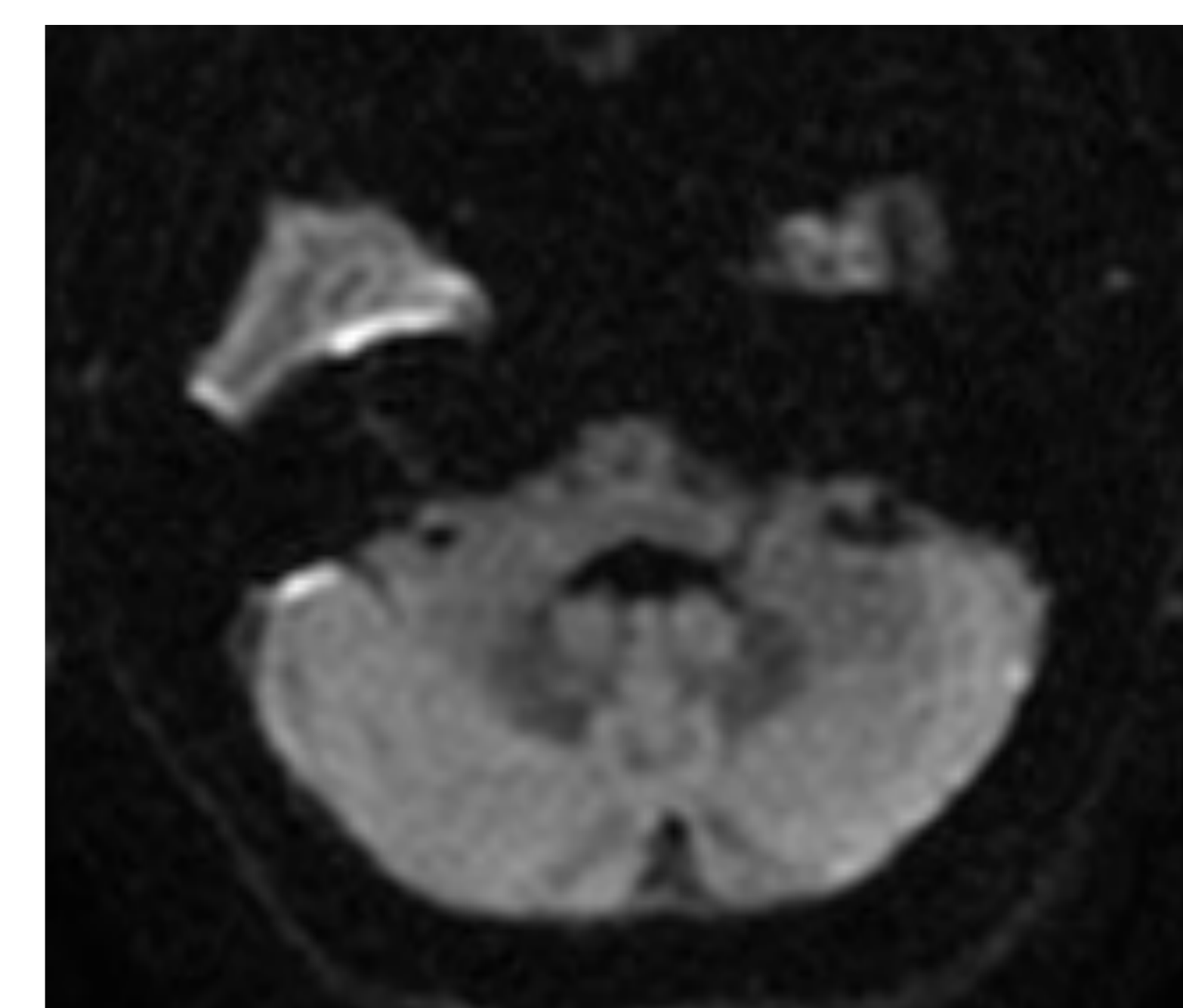
Independientemente de la afectación talámica, la forma esporádica de ECJ suele asociarse a anomalías corticales y en estriado

Alta prevalencia de síntomas cerebelosos

Hallazgos neuropatológicos severos en la forma esporádica de Creutzfeldt-Jakob

**Pero....**

**PRINCIPAL HALLAZGO CEREBELOSO ES LA ATROFIA**



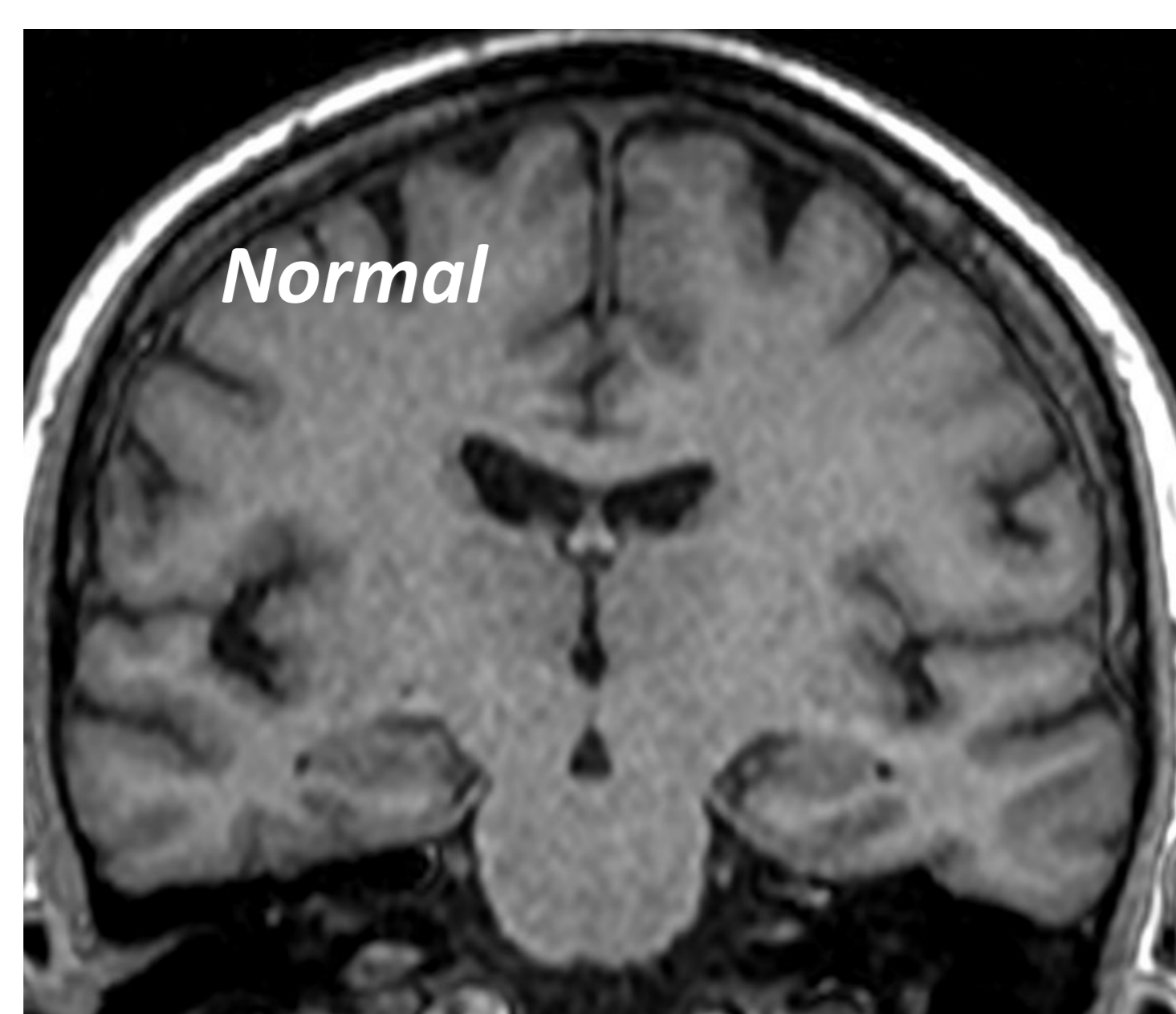
**Hiperintensidad de señal en T1 en globo pálido: hallazgo atípico adicional asociado a la forma esporádica de ECJ**

(en ausencia de restricción en DWI, refleja un fuerte depósito de proteína priónica)

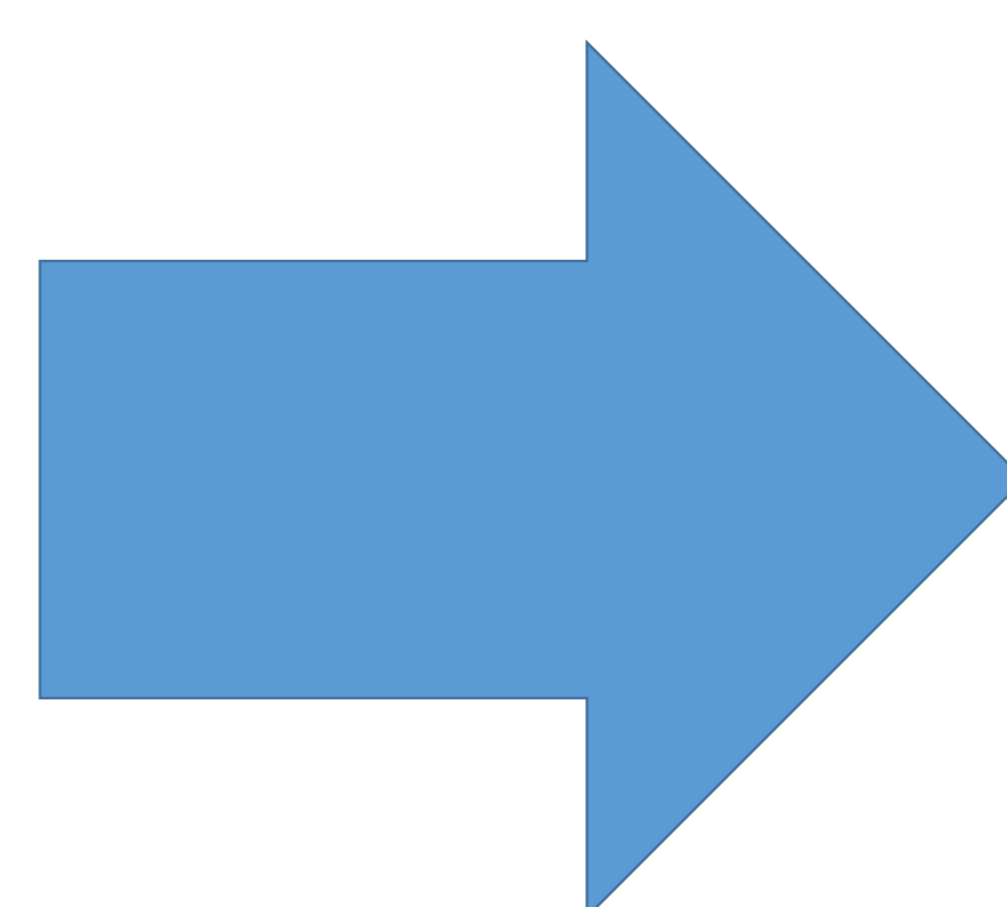
Aunque el putamen tiene un contenido de proteína priónica aún mayor, el efecto de acortamiento en T1 se cancela por el alto grado de degeneración esponjiforme coexistente, lo que lleva en términos generales a un tiempo de relajación en T1 más prolongado que en el globo pálido.

**Falsos negativos**

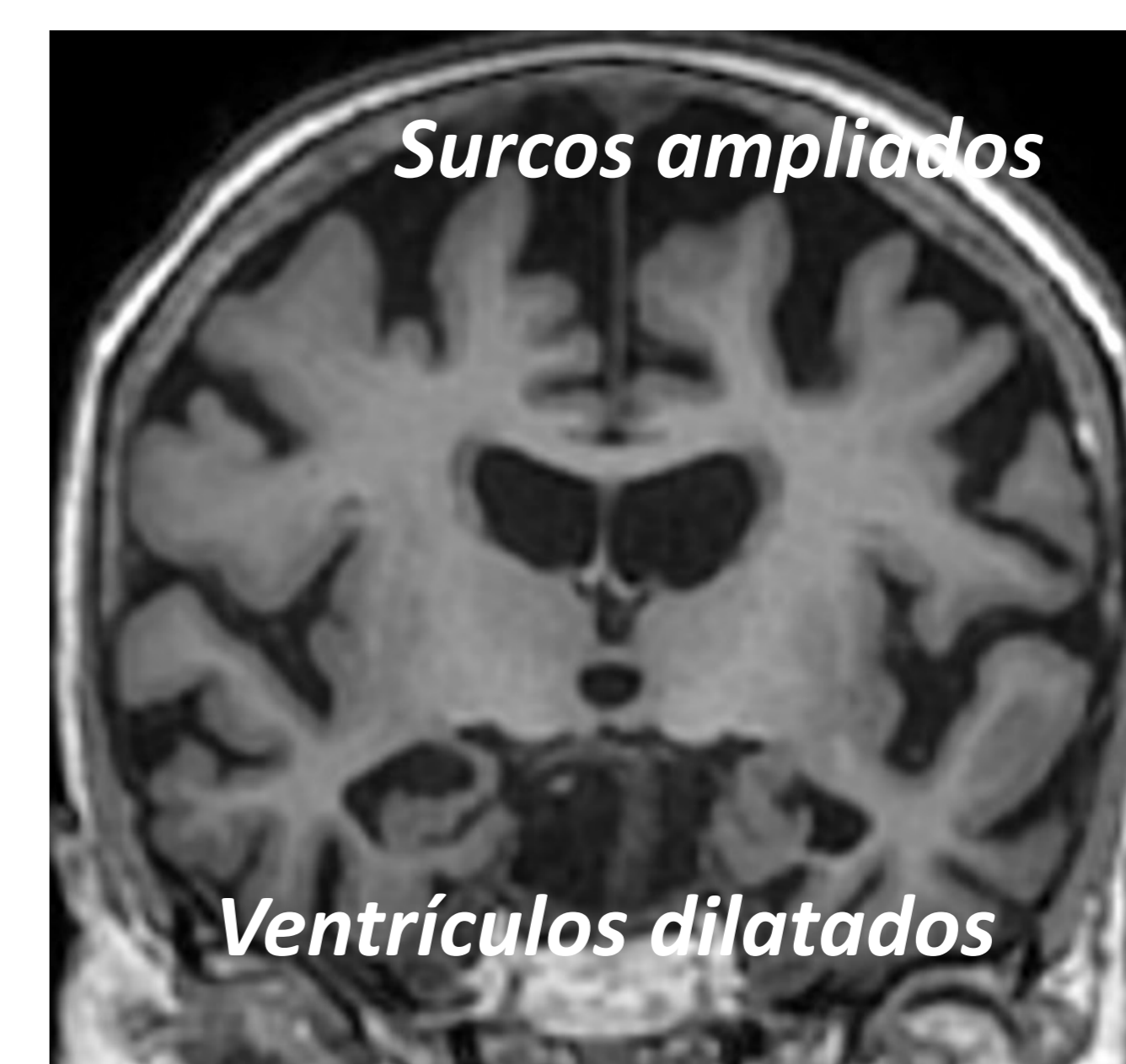
Las alteraciones en la intensidad de señal en DWI pueden disminuir, o incluso desaparecer, tras la progresión de la enfermedad. Esto se debe a la muerte neuronal y al aumento de la atrofia cerebral, característicos de las fases avanzadas de la enfermedad.



**Atrofia cerebral**



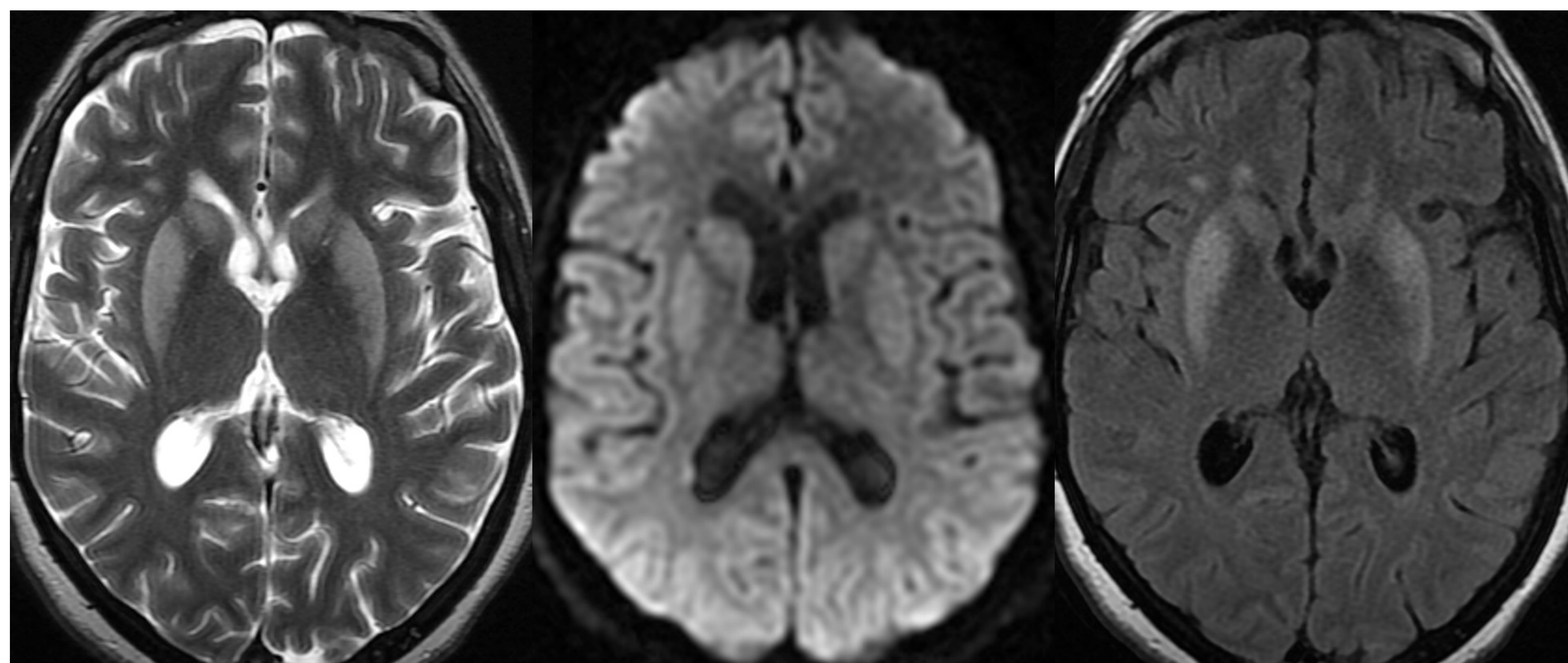
**Engrosamiento del córtex cerebral**



La **sustancia blanca no suele estar afectada**, o sólo lo está con la progresión de la enfermedad, cuando se produce la atrofia cerebral, el engrosamiento de la corteza cerebral y el agrandamiento de los ventrículos laterales.

**Falsos positivos: diagnóstico diferencial de anomalías en córtex cerebral, ganglios basales y cerebelo**

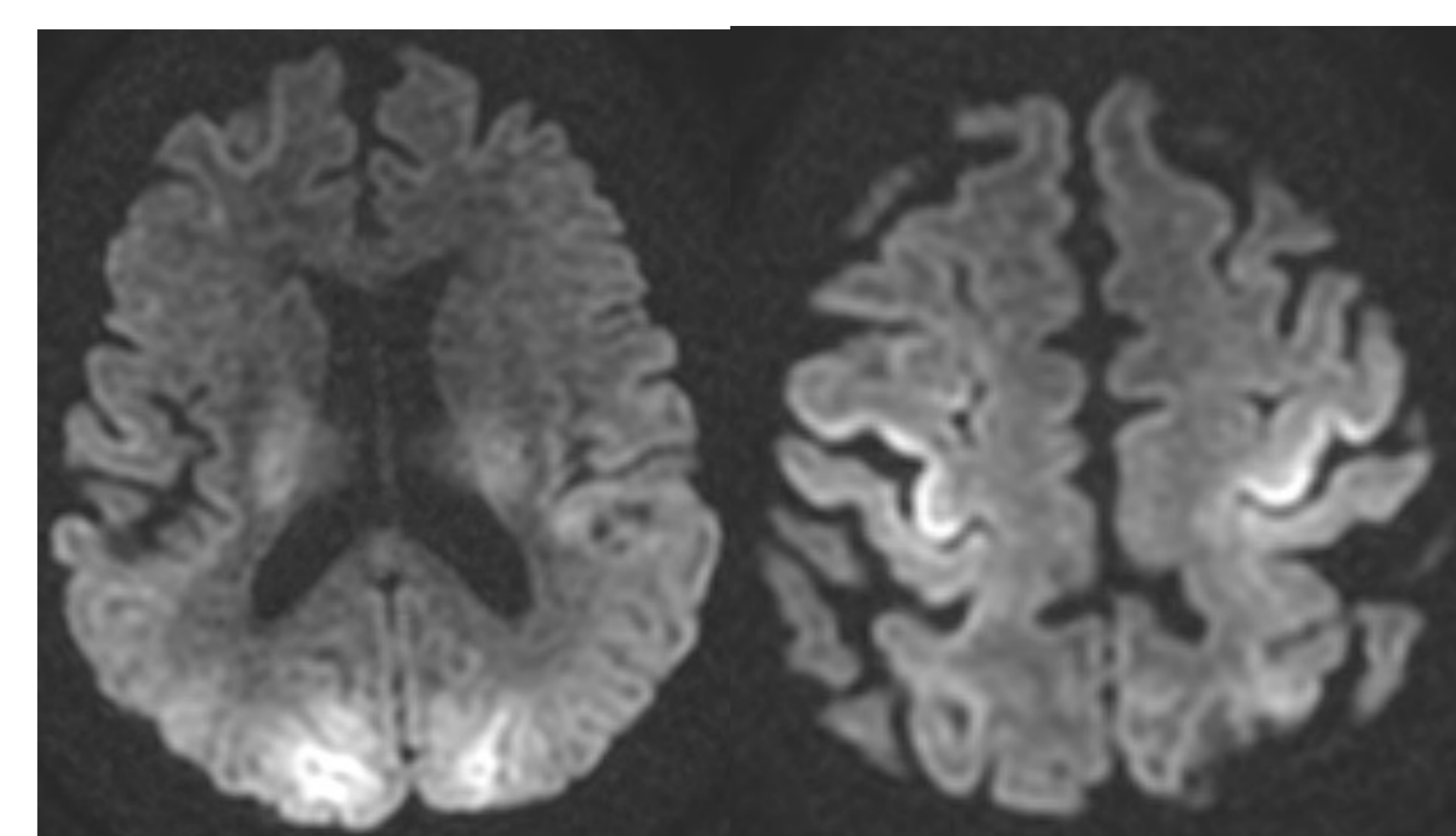
**1. Encefalopatía hipóxico-isquémica severa**



Fallo circulatorio o respiratorio debido a parada cardíaca, ahogamiento o asfixia

Afecta principalmente a **SUSTANCIA GRIS**: ganglios de la base, tálamo, córtex (en particular visual y sensitivo-motor, aunque a menudo difusa), cerebelo e hipocampo

**ÁFECTACIÓN CEREBELOSA MÁS FRECUENTE EN PACIENTES MAYORES**



**Durante las primeras 24 horas, la DWI puede demostrar:**

- Hiperintensidad de señal en hemisferios cerebelosos, ganglios basales o córtex cerebral (en particular, región perirrolándica y occipital)
- También pueden estar afectados el tálamo, tronco cerebral o hipocampo

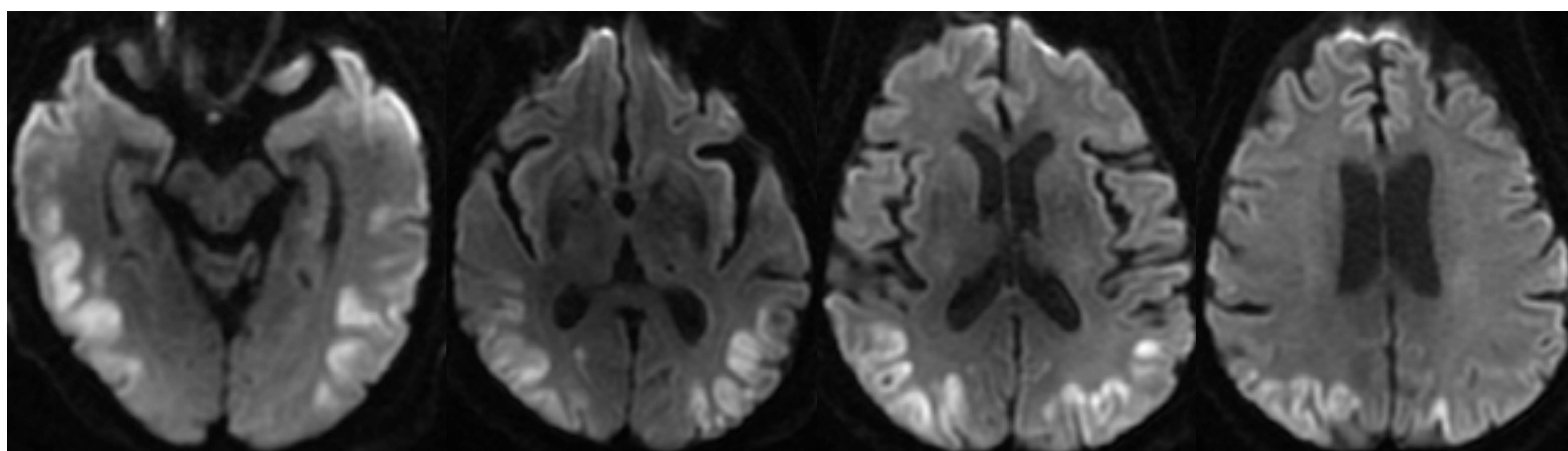
Pseudonormalización de la DWI al final de la primera semana

**2. Encefalopatía hipoglucémica**

La **extensión** del daño cerebral depende de **la gravedad y duración** de la hipoglucemia.

Afectación **BILATERAL** y **ASIMÉTRICA** con 3 patrones de distribución:

- Afectación predominante de sustancia gris (córtex, estriado e hipocampo)
- Afectación predominante de sustancia blanca (periventricular, cápsula interna y cuerpo calloso)
- Patrón mixto con afectación tanto de la sustancia gris como de la sustancia blanca



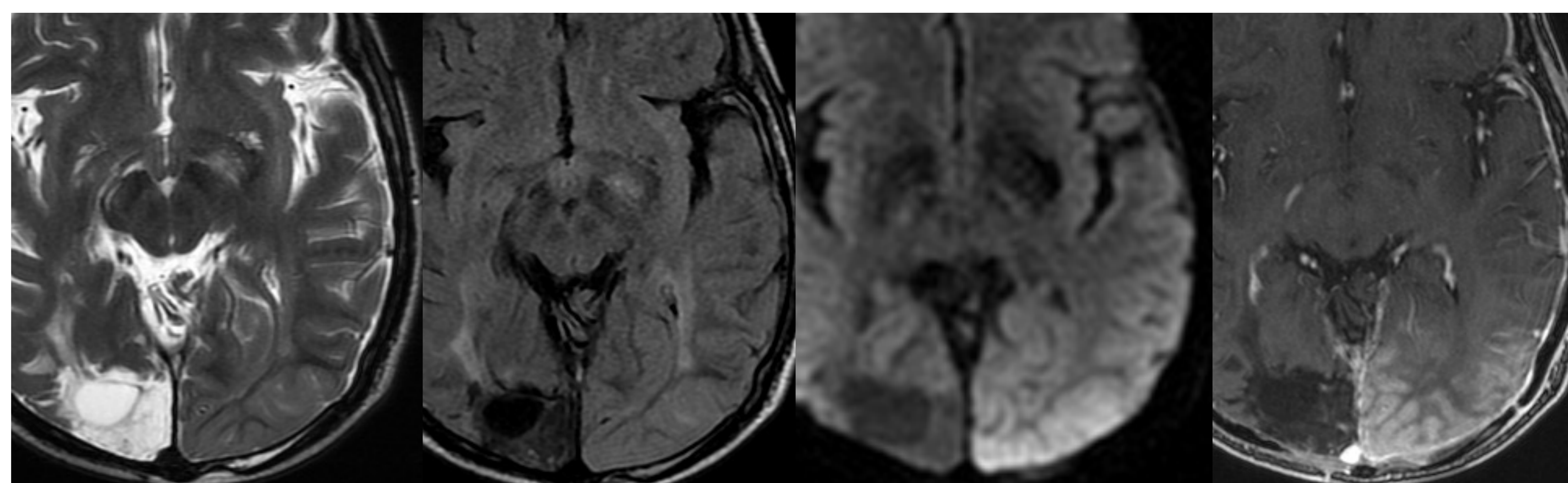
**ADULTOS  
PACIENTES DIABÉTICOS**  
Cerebelo, tronco cerebral y tálamo normalmente respetados

**SIGNO DEL BOOMERANG**

**3. Síndrome SMART (Stroke-like migraine attacks after radiotherapy)**

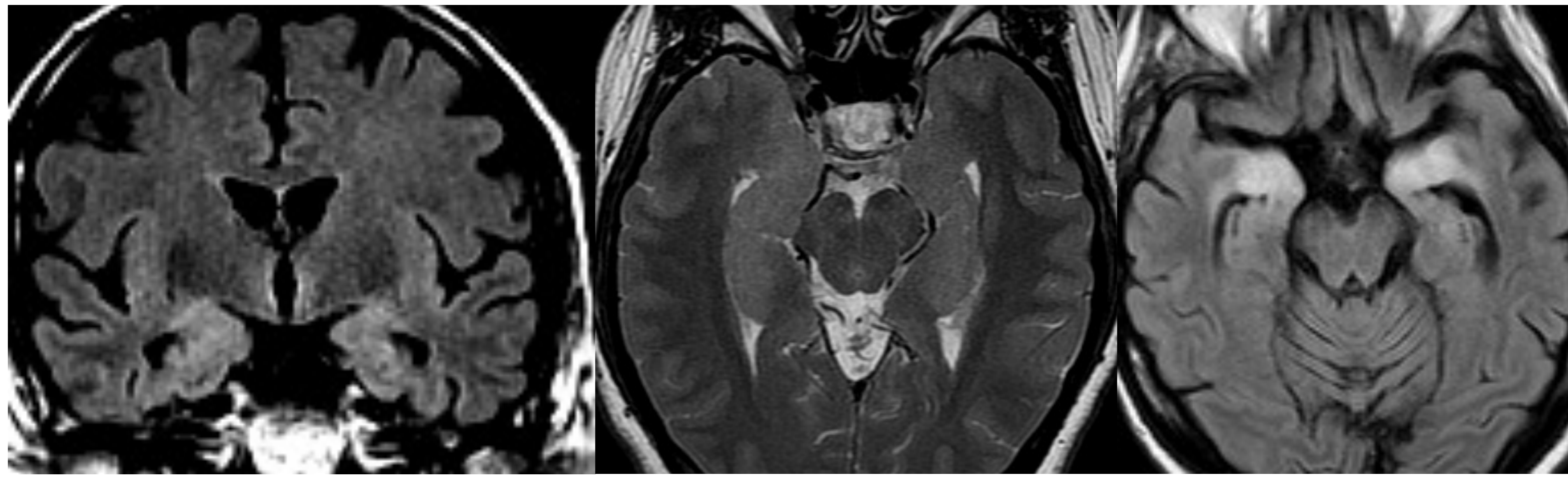
Engrosamiento e hiperseñal cortical con o sin restricción en DWI

Realce giral unilateral prominente con leve efecto de masa  
**(ÁREA INCLUIDA EN CAMPO DE IRRADIACIÓN)**



Necrosis cortical laminar, así como calcificaciones corticales, tras el episodio inicial (aprox. 30% de los pacientes)

#### 4. Encefalitis inmunomediadas



**ENCEFALITIS ASOCIADA A ANTICUERPOS CONTRA ANTÍGENOS DE SUPERFICIE NEURONAL:**  
disfunción neuronal reversible y mejor pronóstico

**ENCEFALITIS ASOCIADA A ANTICUERPOS CONTRA ANTÍGENOS INTRACELULARES:**  
mecanismos citotóxicos mediados por células T;  
rara vez responden a inmunoterapia

Las más frecuentes son: **encefalitis anti-NMDAR** (mujeres con teratoma ovárico; hiperintensidad de señal con afectación cortical, subcortical o cerebelosa) y **encefalitis límbicas** (hiperintensidad de señal en la región temporal medial, afectación típica de amígdala e hipocampo)

*Si se sospecha una encefalitis autoinmune, deben buscarse autoanticuerpos en LCR y una neoplasia sistémica subyacente*

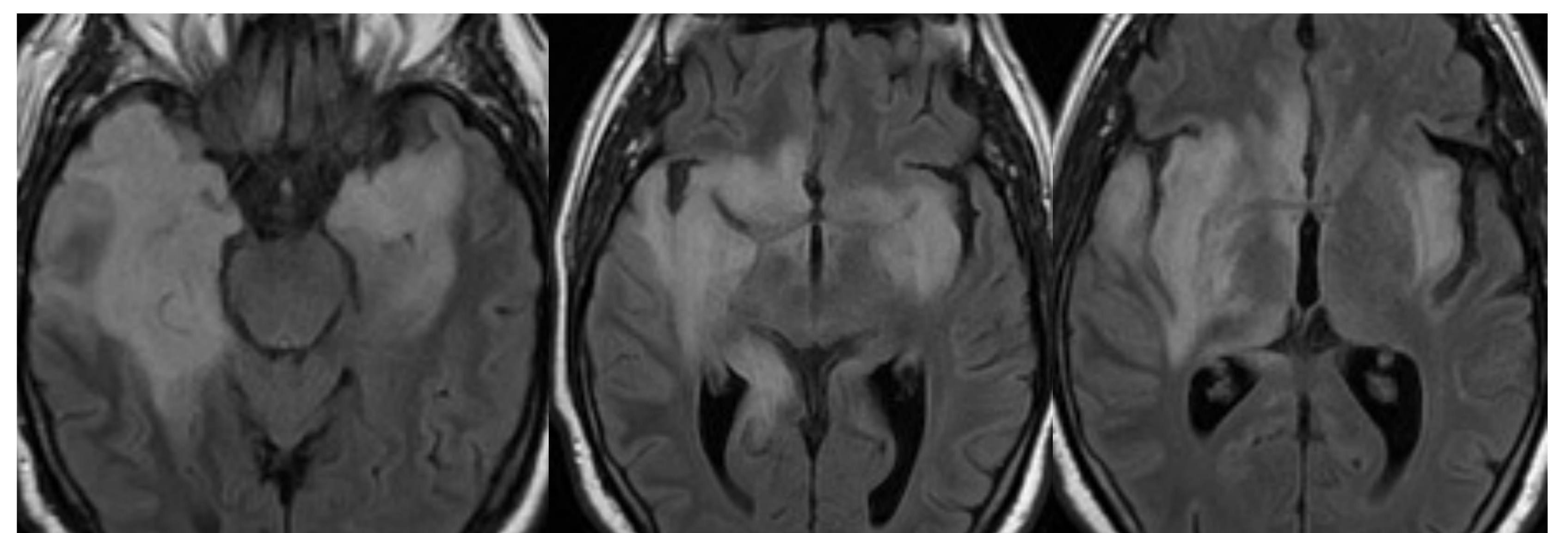
#### 5. Encefalitis infecciosa (herpética)

El virus herpes simple es el agente etiológico más común de la encefalitis aguda esporádica; la encefalitis herpética se considera además factor desencadenante de la encefalitis autoinmune contra el receptor NMDA.

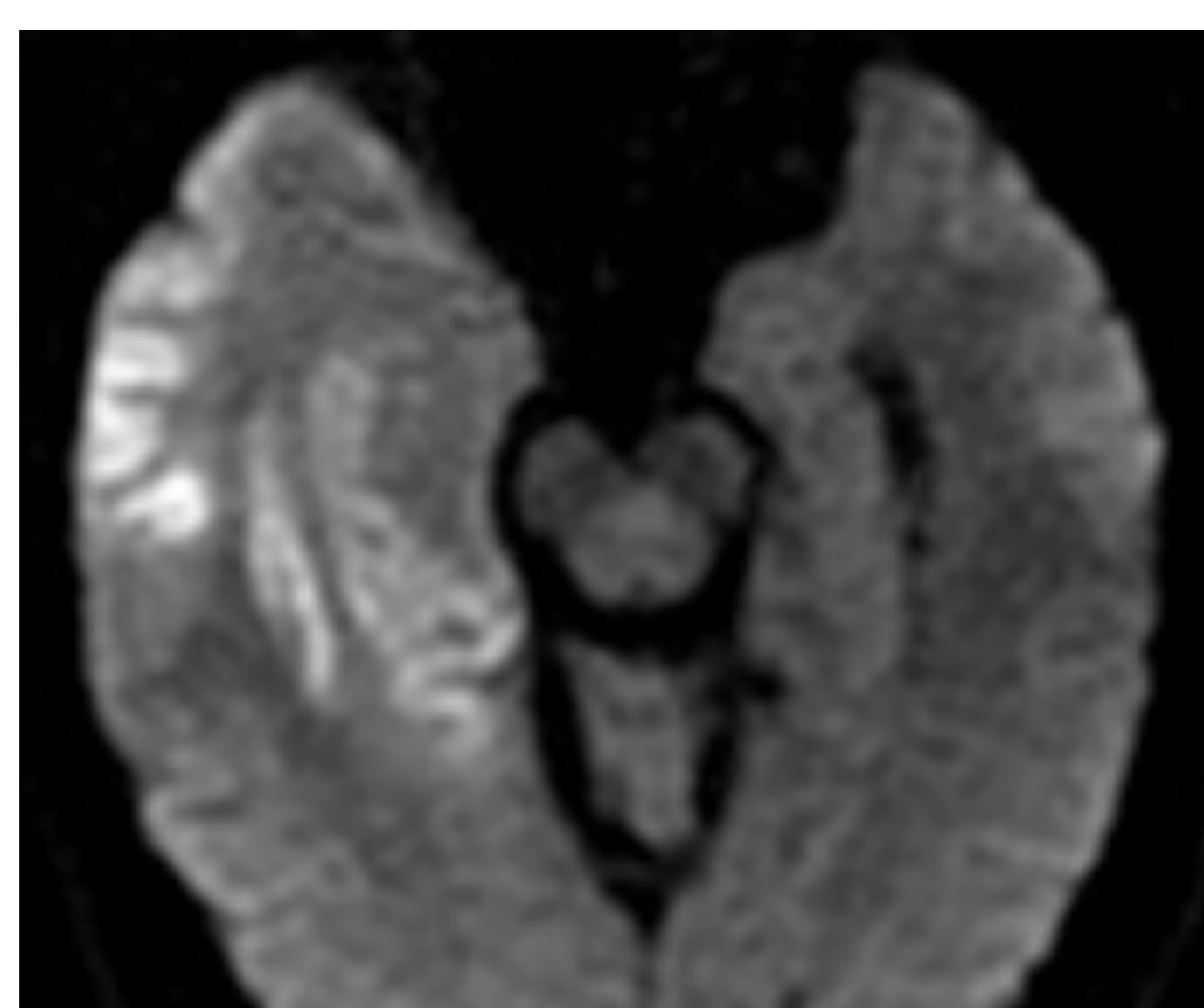
##### Patrón típico en adulto inmunocompetente

Afectación bilateral, pero asimétrica de:

- ✓ Sistema límbico
- ✓ Región temporal medial
- ✓ Córtex insular
- ✓ Región inferolateral de lóbulos frontales



**Secuencia de DWI más sensible que FLAIR, especialmente en fases iniciales de la encefalitis**



**Afectación extralímbica (lóbulo parietal) en niños**

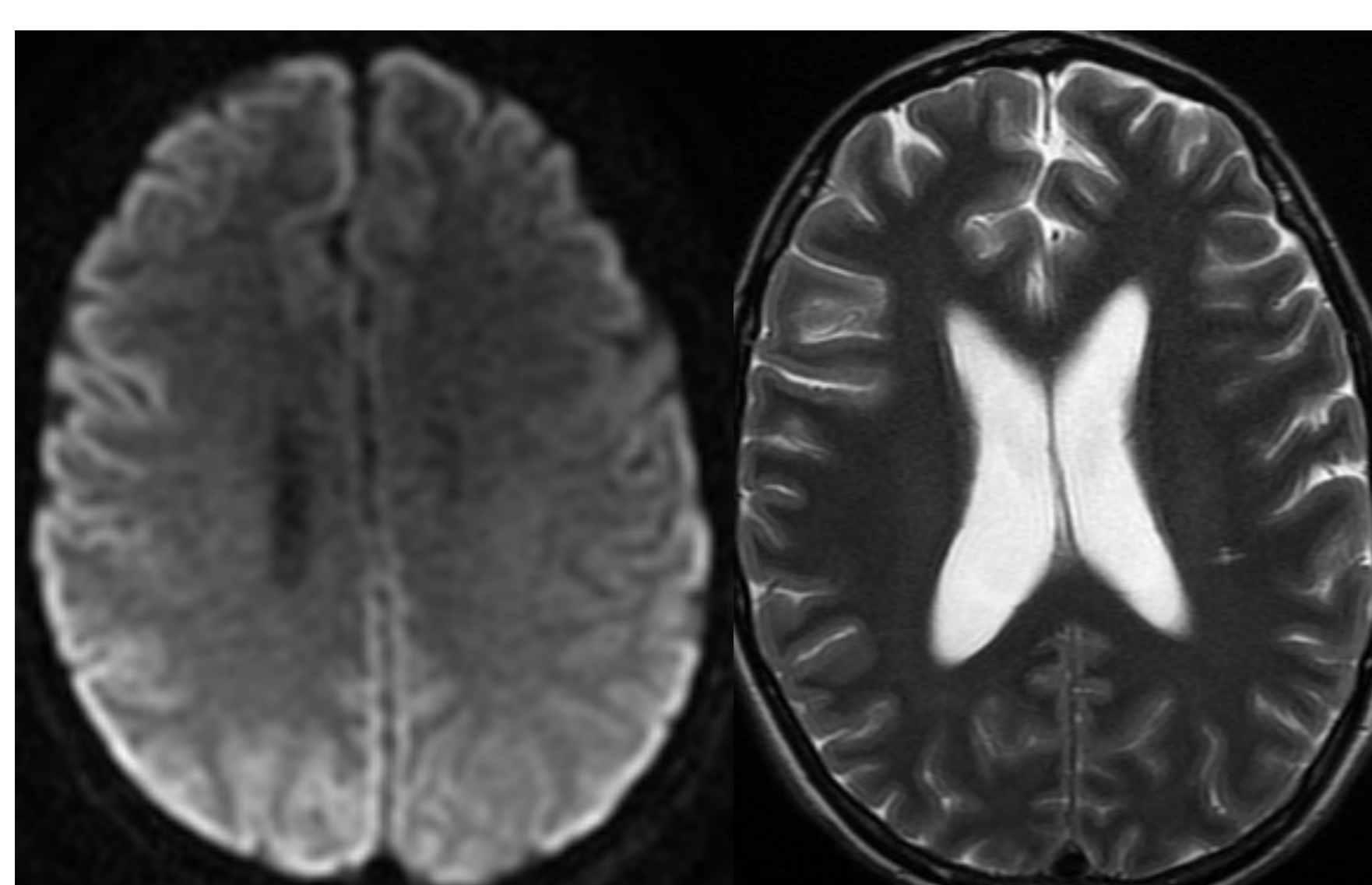
**Captación contraste poco frecuente en fases iniciales**

##### INMUNODEPRIMIDOS

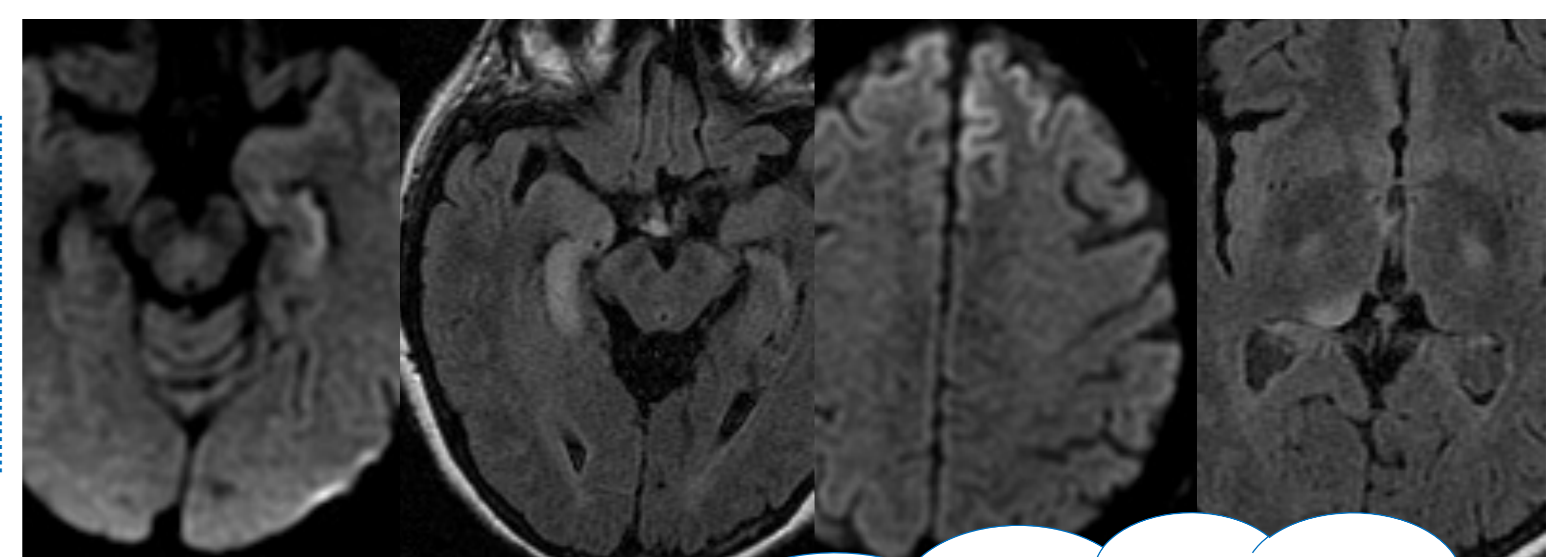
**Atípico (progresión subaguda)**

**Lesiones más extensas y sin limitación al lóbulo temporal en RM**

#### 6. Cambios post-crisis



Demanda metabólica excesiva 2ª a las crisis, resultando en **edema vasogénico y/o citotóxico**



Hiperintensidad señal T2/FLAIR con engrosamiento cortical  
Restricción en difusión y en ocasiones con descenso ADC

##### LOCALIZACIONES:

- ✓ Córtex cerebral y sustancia blanca subcortical
- ✓ Hipocampo y región temporal medial
- ✓ Tálamo, en particular el núcleo pulvinar

**Hiperseñal aislada en T2, sin descenso del ADC, suele resolverse**

## 7. Enfermedades mitocondriales

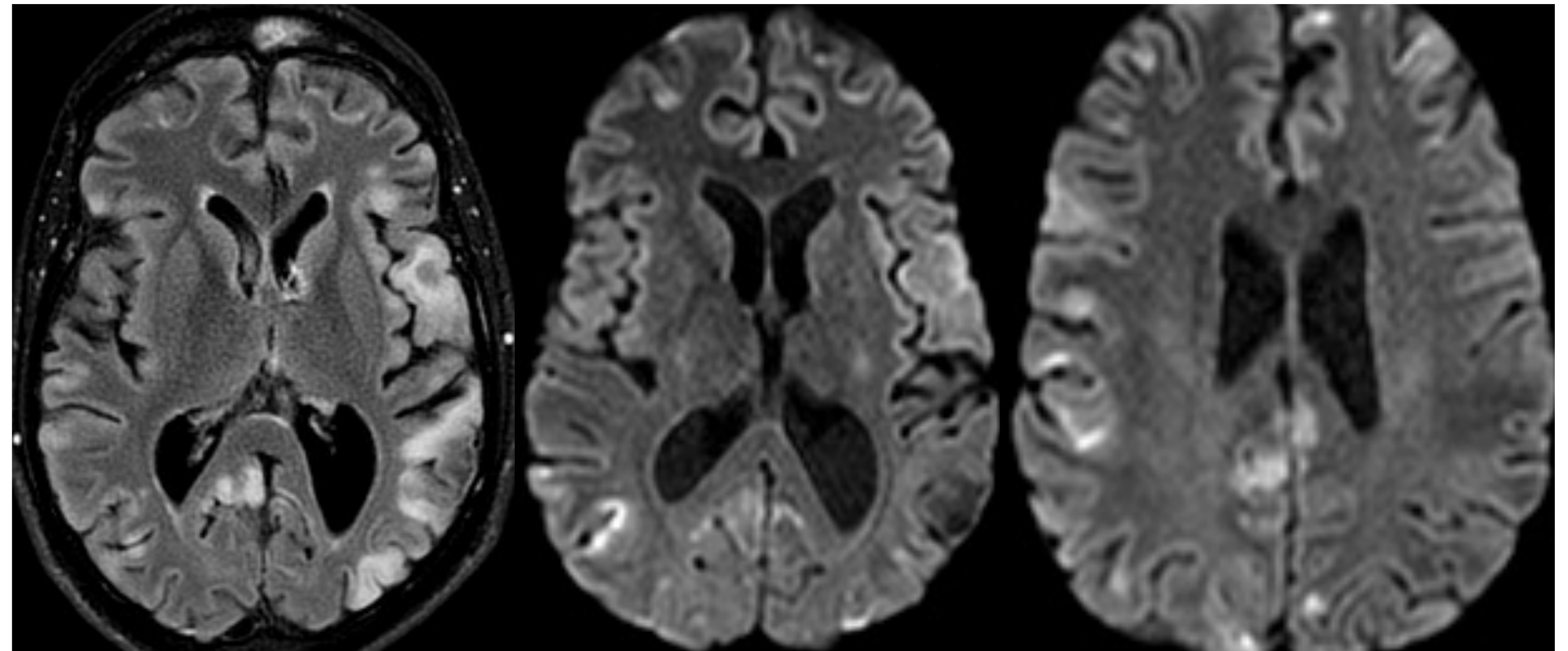
### *Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS)*

**Múltiples lesiones corticales "stroke-like" en diferentes estadios de evolución ("shifting spread" pattern)**

**NO** limitado a **territorios vasculares arteriales**

Predilección por la **región posterior de los lóbulos parietales y lóbulos occipitales**

**Lactato elevado** (RM espectroscopia 1.3 ppm) en parénquima cerebral "normal"



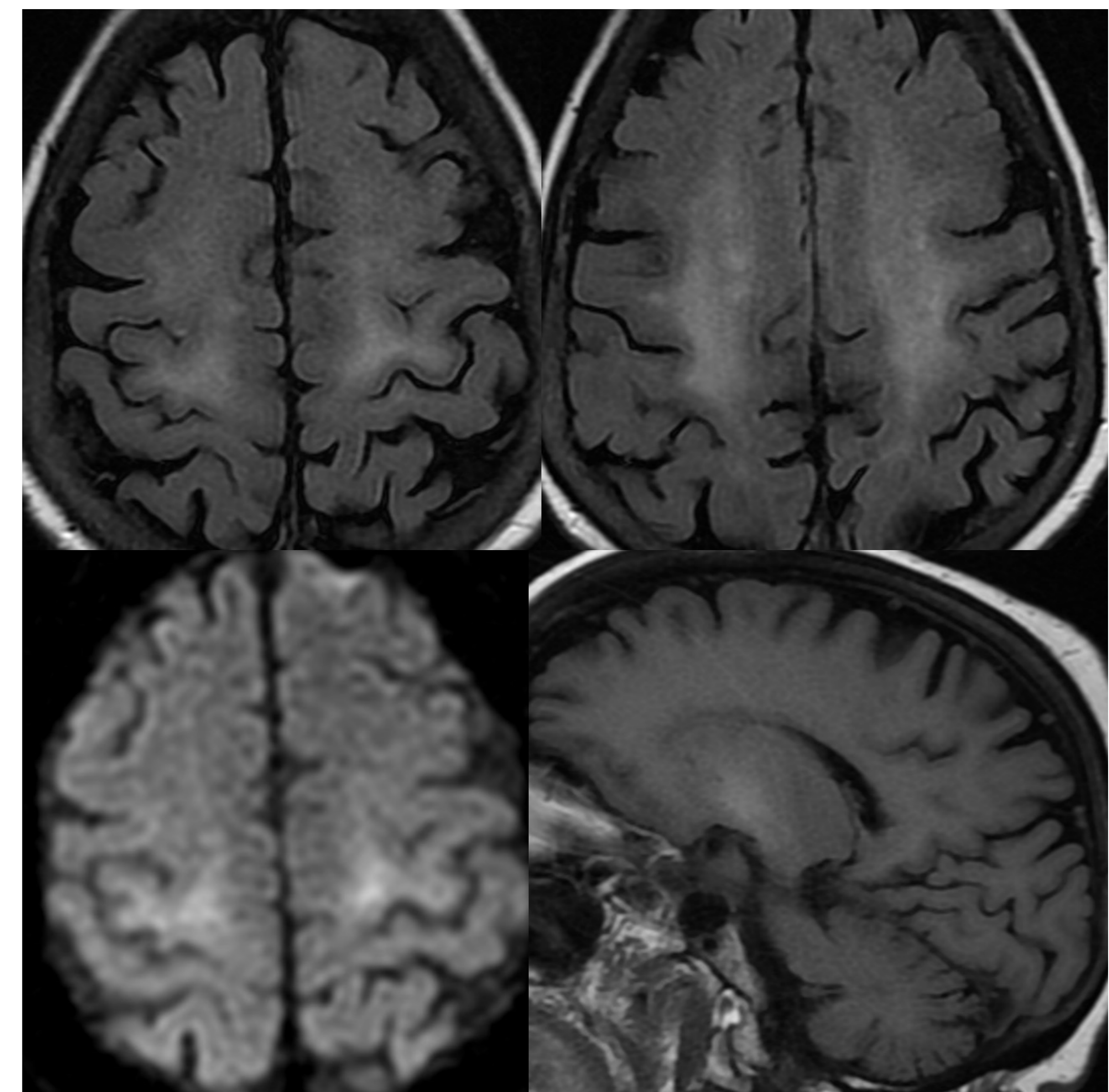
## 8. Encefalopatía hepática

**Hiperseñal en T1 en globo pálido**, sustancia negra y estriado (aumento de la concentración de manganeso)  
Puede ser reversible y se relaciona con la existencia de shunts porto-sistémicos

**Alteraciones focales en la sustancia blanca**; similar a la enfermedad cerebrovascular, pero potencialmente reversible

**Hiperintensidad de señal difusa en sustancia blanca hemisférica y/o alrededor del tracto corticoespinal**

Representa edema; puede ser reversible con la normalización de la función hepática



## Conclusiones

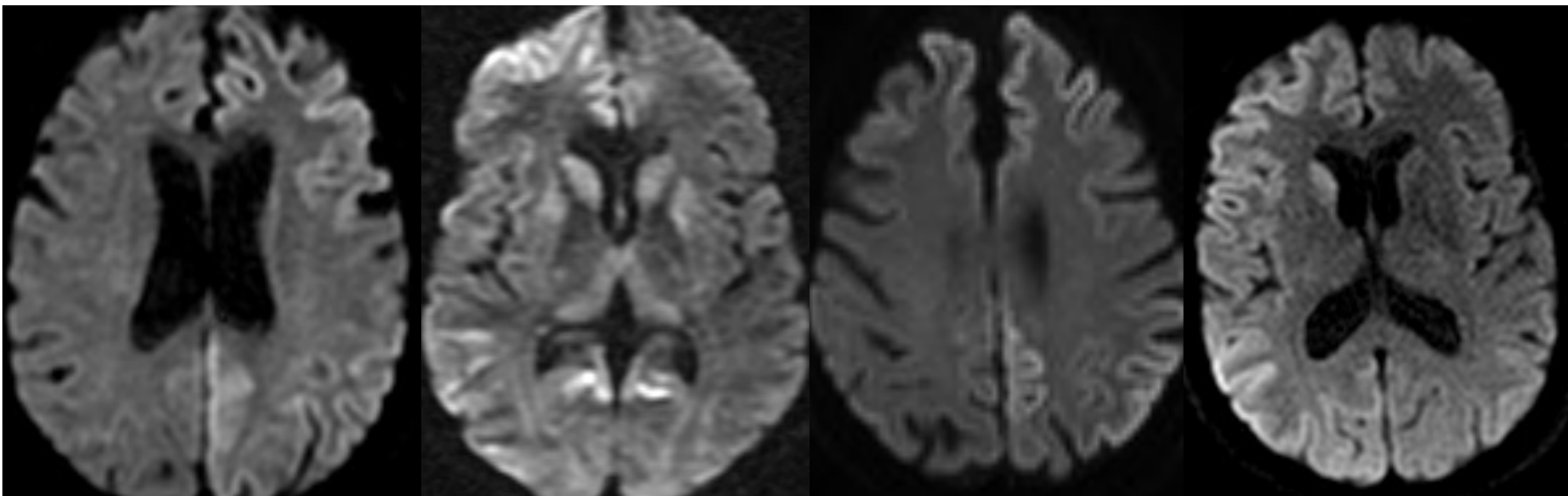
Las encefalopatías producidas por priones continúan siendo un reto diagnóstico en fases iniciales ya que pueden simular trastornos reversibles o potencialmente tratables.

## Referencias

1. Frago DC, Gonçalves, Filho AL, Pacheco FT, Barros BR, Aguiar Littig I, Nunes RH, et al. Imaging of Creutzfeldt-Jakob Disease: Imaging Patterns and Their Differential Diagnosis. Radiographics 2017;37(1):234-57.
2. Tee BL, Longoria Ibarrola EM, Geschwind M. Neurol Clin. 2018;36(4):865-97.
3. Hermann P, Appleby B, Brandel JP, Caughey B, Collins S, Geschwind M, et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet Neurol. 2021;20:235-46.
4. Park H, Suh C, Shim W, Kim W, Jeong S, Lee J, et al. Prognostic value of diffusion-weighted imaging in patients with newly diagnosed sporadic sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Eur Radiol. 2021 Nov 29. doi: 10.1007/s00330-021-08363-1.
5. Bizzi A, Pascuzzo R, Blevins J, Moscatelli M, Grisoli M, Lodi R, et al. Subtype diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with diffusion magnetic resonance imaging. Ann Neurol 2021;89(3):560-72.
6. Qi C, Zhang J, Zhao W, Xing X, Yu S, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a retrospective analysis of 104 cases. Eur Neurol. 2020;83:65-72.
7. Park H, Kim M, Suh C, Kim S, Shim W, Kim S, et al. Diagnostic value of diffusion-weighted brain magnetic resonance imaging in patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review and meta-analysis. Eur Radiol. 2021;31:9073-85.
8. Sacco S, Paoletti M, Stafaroni A, Kang H, Rojas, Marx G, et al. Multimodal MRI Staging for tracking progression and clinical-imaging correlation in sporadic Creutzfeldt-Jakob diseases. Neuroimage: Clinical 2020;30:102523.
9. Kortazar-Zubizarreta I, Ruiz-Onandi R, Pereda A, Vado Y, Gonzalez-Chinchon G, Eraña H, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with extremely long 14-year survival period. Eur J Neurol. 2021;28:2901-06.



# ***Encefalopatías priónicas: a la búsqueda y captura de la restricción en difusión***



*A. Hilario Barrio, E. Salvador Álvarez, P. Martín Medina, A. Cárdenas del Carre, J. Romero Coronado, J. García Prieto, A. Martínez de Aragón Calvo, A. Ramos González*

Hospital Universitario 12 de Octubre  
Madrid, Spain