

ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB, HALLAZGOS EN RESONANCIA MAGNÉTICA: PRESENTACIÓN DE UN CASO

Creutzfeldt-Jakob Disease, MRI Findings: A Case Report

Carolina Tramontini Jens¹
 Juan Andrés Mora Salazar²
 Nohora Eugenia Castaño Restrepo³



Palabras clave (DeCS)

Enfermedad de
 Creutzfeldt-Jakob
 Priones
 Imagen por resonancia
 magnética
 Diagnóstico

Key words (MeSH)

Creutzfeldt-Jakob disease
 Prions
 Magnetic resonance
 imaging
 Diagnosis

Resumen

Se presenta el caso de una paciente de 67 años que consultó por un cuadro progresivo de alteraciones neurológicas y deterioro cognitivo, las cuales, el curso de 6 meses, condujeron a su fallecimiento. Con base en los hallazgos de la resonancia magnética cerebral se hizo un diagnóstico presuntivo de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, confirmado por la presencia de proteína 14-3-3 elevada en el líquido cefalorraquídeo. Se explica brevemente la fisiopatología y la clínica de los pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y se revisan con detalle los cambios que se observan en las imágenes por resonancia magnética.

Summary

We present the case of a 67-year-old female patient with progressive neurologic symptoms and cognitive decline, which caused her demise in 6 months. Based on brain MRI findings, a presumptive diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease was established, confirmed by the presence of elevated 14-3-3 protein in spinal fluid. We briefly explain the physiopathology and clinical changes in patients with Creutzfeldt-Jakob disease, and review in detail the imaging findings on brain MRI.

Introducción

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD, por sus iniciales en inglés) es una entidad neurodegenerativa transmisible causada por priones. Los priones son isoformas anormales de proteínas normales del huésped, que se acumulan en el cerebro. Se estima que su incidencia es de 1/1.000.000 de habitantes. Su etiología, la presentación clínica caracterizada por un cuadro demencial rápidamente progresivo y los hallazgos en imágenes diagnósticas, en especial en una resonancia magnética (RM), la hacen una entidad única y aunque su incidencia es baja, es importante reconocerla dado su desenlace mortal en el 100 % de los casos.

Caso clínico

Paciente femenina de 67 años de edad que consulta por disfga para líquidos de un día de evolución. Así

mismo, presentaba 4 meses de evolución vértigo, posterior a la alteración de la marcha, pérdida del autocuidado y finalmente postración en cama junto con deterioro cognitivo rápidamente progresivo. La paciente había consultado un mes antes a otra institución donde se había tomado muestra de LCR, la cual fue negativa para un proceso infeccioso. La RM cerebral simple mostró discretos cambios correspondientes a una leucoencefalopatía microangiopática.

Durante el examen físico de ingreso se encontró paciente sin dificultad respiratoria, que no se comunicaba con el medio, caquéctica, con afasia de tipo mixto, simetría facial, rigidez de nuca y respuesta plantar indiferente bilateral. Ante la sospecha de un cuadro infeccioso, se toma una muestra de LCR, la cual presenta características citológicas normales.

En la RM cerebral con administración de medio de contraste se identificó en las secuencias FLAIR (figura 1)

¹Médica neurorradióloga de la Clínica Universitaria Colombia. Docente de Neuroradiología de la Fundación Universitaria Sanitas. Bogotá, Colombia.

²Médico residente de Radiología e Imágenes Diagnósticas de la Fundación Universitaria Sanitas. Bogotá, Colombia.

³Médica neurorradióloga de la Clínica Universitaria Colombia. Docente de Neuroradiología de la Fundación Universitaria Sanitas. Bogotá, Colombia.

y eco de espín con información T2 (figura 2) alta intensidad de los ganglios basales de manera bilateral y simétrica, en especial del núcleo caudado, putamen y *globus pallidus*. También se evidenció una alta intensidad de los tálamos, con compromiso del núcleo pulvinar y una extensión discreta dorsomedial. En esta misma localización se observa una restricción franca de la difusión (figura 3), que también se presenta en localización cortical frontal parasagital bilateral y, en menor grado, frontal hemisférica e insular (figura 4). En las secuencias de difusión también se encontró alta señal de la corteza en los hemisferios cerebelosos, sin embargo, estos focos no restringían en el mapa ADC. Además se identificaron múltiples focos de

alta señal de la sustancia blanca en secuencias con información T2, no confluentes, secundarios a cambios microangiopáticos.

La preservación del espacio subaracnoideo periférico, del sistema ventricular y de los hipocampos de manera bilateral, así como la ausencia de realce anormal (figura 5), permitieron excluir otras demencias de origen infeccioso no priónico, enfermedad de Alzheimer u otras demencias corticales. Los hallazgos típicos en una RM, dados por el compromiso ganglio basal bilateral simétrico, núcleo talámico (en especial pulvinar) y cortical bilateral, junto con el cuadro clínico de demencia rápidamente progresiva permitieron sugerir el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

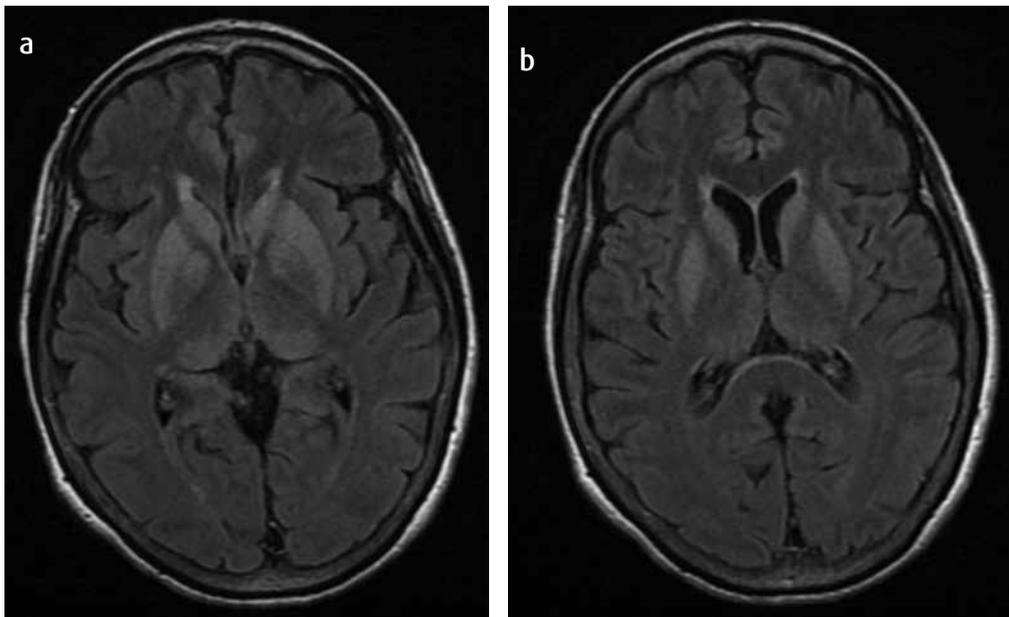


Figura 1. a) y b) FLAIR axial. Se observa una alta intensidad de los ganglios basales, en especial del núcleo caudado, putamen y *globus pallidus*, así como de los tálamos (núcleo pulvinar y una extensión discreta al dorsomedial).

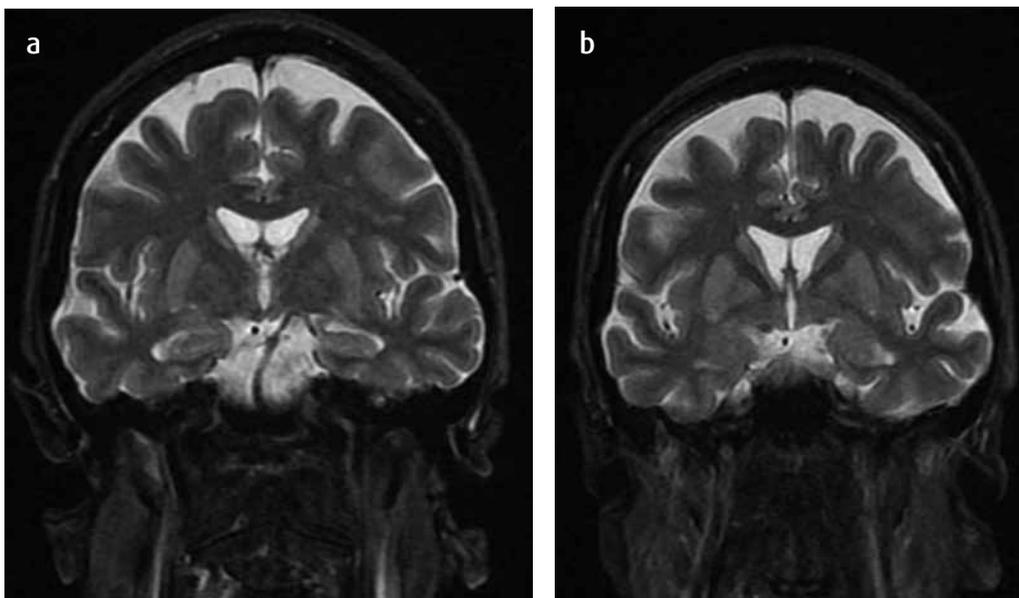


Figura 2. a) y b) T2 FSE coronal. Se observa alta intensidad de los ganglios basales de forma bilateral y simétrica.

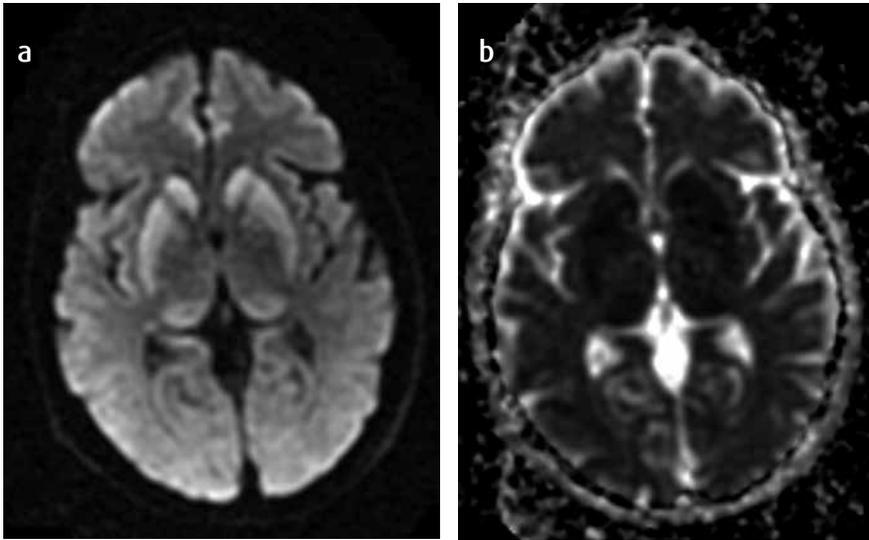


Figura 3. a) y b) Secuencias de difusión (DWI y ADC) axiales. Demuestran restricción en los ganglios basales y de los tálamos, con comportamiento de alta intensidad en DWI y de baja intensidad en el mapa ADC.

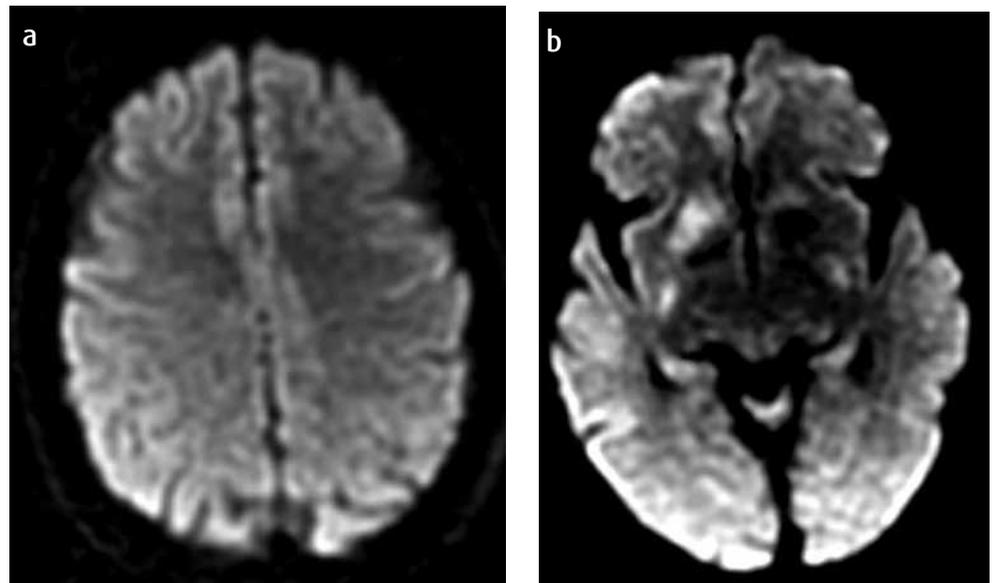


Figura 4. a) y b) Secuencias de difusión axiales. Se observa alta intensidad cortical frontal parasagital bilateral y en menor grado frontal hemisférica e insular, que correspondía a zona franca de restricción de la difusión en el mapa ADC.

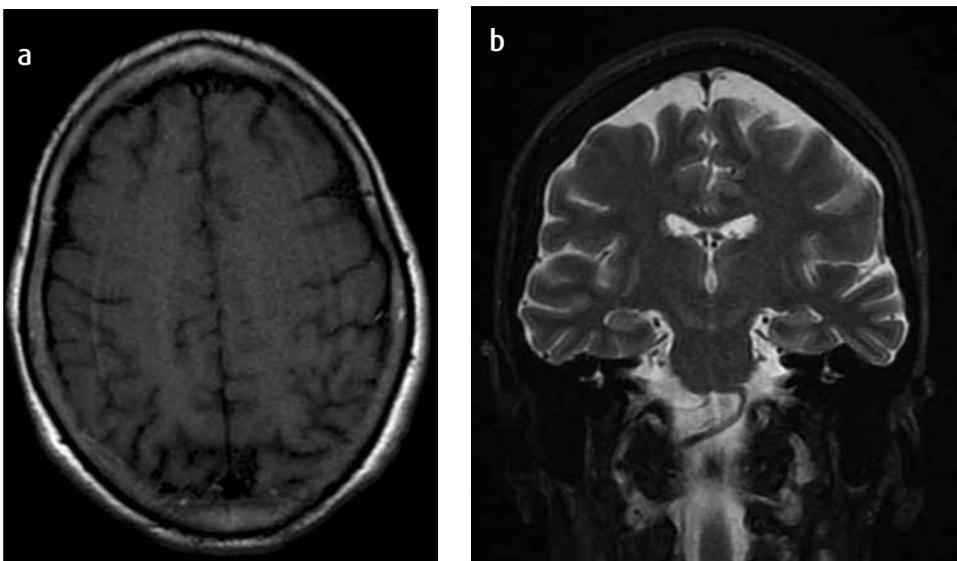


Figura 5. a) Secuencia con información T1 axial con medio de contraste. Preservación del espacio subaracnoideo periférico y ausencia de realce anormal. b) Secuencia con información T2 FSE coronal. Preservación del sistema ventricular y de los hipocampos de manera bilateral.

Una vez sugerido el diagnóstico con base en las imágenes, se realizó una EEG, que evidenció un patrón de ondas agudas periódicas, y una cuantificación de la proteína 14-3-3 en LCR, que estaba anormalmente elevada, lo cual confirmó el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, que por sus características se clasificó como de tipo esporádico. Posteriormente, la paciente presentó un deterioro neurológico progresivo y murió, dos meses después de su ingreso a la institución, secundario a una falla ventilatoria.

Discusión

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, invariablemente fatal, causada por priones. Existen cuatro tipos de CJD: La forma esporádica (sCJD) (85 %), la familiar (fCJD) (5-15 %), la variante (vCJD) o 'enfermedad de las vacas locas' y el CJD iatrogénico (1-5). Otras enfermedades causadas por priones en los humanos son la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, el insomnio familiar fatal y el kuru (1,3,6,7).

El prion es una isoforma anormal (PrP^{Sc}) de una proteína normal (PrP^C) del huésped, que se acumula en el SNC causando cambios espongiiformes en el neuropilo, pérdida neuronal y gliosis. La capacidad de la proteína anormal de replicarse, que induce a cambios en la proteína normal, es la que le confiere su característica infecciosa (1,2,7).

Los pacientes con sCJD presentan un deterioro cognitivo rápido (demencia rápidamente progresiva), seguido por la aparición de una variedad de síntomas neurológicos, en los que son frecuentes los síntomas cerebelosos, (2) y posteriormente el mutismo aquinético (1). Son características las mioclonías y la presencia de complejos periódicos de onda aguda en el electroencefalograma (5,6,8,9). Los pacientes con vCJD suelen ser de menor edad al momento en el que se presenta el cuadro y la enfermedad tiene una mayor duración (1,2). Según la definición de la Organización Mundial para la Salud (OMS), la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob se clasifica como definitiva (confirmado por autopsia o biopsia), probable (demencia, mioclonías y disfunción neurológica multifocal, con un EEG con ondas agudas periódicas generalizadas y/o proteína 14-3-3 positiva) y posible (cambios clínicos sin EEG ni proteína 14-3-3 positivos) (8,10). La definición del centro de control de enfermedades de Atlanta (CDC) de 2010 (11), más reciente, incluye los hallazgos de RM en los criterios de una CJD probable.

En la enfermedad de sCJD típicamente se observan imágenes con alta intensidad en secuencias de T2 y FLAIR en la sustancia gris; es decir, la corteza, el tálamo y los ganglios basales, especialmente a nivel de la cabeza de los núcleos caudados y del putamen (1-3,12). En las secuencias de difusión se observa una restricción franca en las mismas localizaciones (3,5). La restricción de la difusión se debe a los cambios espongiiformes observados a nivel neuronal (1,4,6,8-10), y algunos autores no descartan que los depósitos anormales de proteína puedan en parte contribuir a la misma (7). La restricción de la difusión en la corteza cerebral (signo de la banda cortical) asociada a restricción en los ganglios basales es más sensible que las secuencias FLAIR para la detección de anormalidad (1,8,9) y es un marcador altamente sensible (91 %) y específico (95 %) de CJD (13). Al inicio de la enfermedad la RM puede ser normal (9), al igual que en este caso, y en las fases iniciales pueden observarse solo alteraciones corticales precediendo las de los ganglios basales (6,9). En fases tardías de la enfermedad puede desaparecer la restricción de la difusión (1). En una espectroscopia se observa la disminución de NAA (N-acetil-aspartato),

como marcador de lesión neuronal más importante en la sustancia gris, en especial en el pulvinar y putamen con disminución en la relación NAA/Creatina y elevación del mioinositol (MI) (3,6,12).

La característica típica por imagen de RM en la variante de Creutzfeldt-Jakob (vCJD) es la alta intensidad del núcleo pulvinar del tálamo en secuencias de T2 y FLAIR, llamada 'signo del pulvinar' (2,3,10,12,13). La alta intensidad de la región dorsomedial del tálamo agregada a la de la pulvinar se conoce como el signo del 'palo de hockey' (1,12,13). La definición del 'signo del pulvinar' por la OMS requiere que la alta intensidad del pulvinar sea bilateral y simétrica, mayor a la de la sustancia gris profunda y cortical en T2, densidad de protones, FLAIR y DWI (12). Aunque el compromiso talámico fue descrito inicialmente como característico de la vCJD, se puede encontrar también en la sCJD, que es más frecuente, y por lo tanto no es específico de vCJD (1,4,8,12). En la vCJD se ha observado también alta intensidad en T2 y FLAIR y una restricción de la difusión a nivel de los ganglios basales y la corteza (1,3,12), así como alta intensidad en secuencias de T1 a nivel del globo pálido (3). Un cambio común es la atrofia cerebelosa y cerebral progresiva en especial en la ínsula, el cíngulo y las circunvoluciones frontal superior y occipital (2).

Los diagnósticos diferenciales de CJD incluyen otras demencias (enfermedad de Alzheimer y demencia vascular, entre otras, que son diagnósticos diferenciales clínicos pero no por imagen), enfermedades neurodegenerativas, inflamatorias, infecciosas y metabólicas, que pueden cursar con un cuadro clínico similar y cambios variables en la RM (2,13).

Como diagnóstico diferencial de lesiones de alta intensidad de los ganglios basales y el tálamo en secuencias de T2 y FLAIR, se deben tener en cuenta causas tóxicas (intoxicación por monóxido de carbono, cianuro y metanol), metabólicas (lesión por hipoxia-isquemia, hipo- e hiperglicemia, mielínolisis osmótica, hiperamonemia, enfermedad de Leigh), vasculares (infartos venosos y arteriales), tumorales (linfoma), paraneoplásicas (encefalitis límbica) y degenerativas (enfermedad de Huntington) (4,5). Algunas de estas patologías se pueden presentar también con restricción de la difusión en sus fases agudas, pero generalmente no presentan una restricción de la difusión a nivel cortical. Aunque la RM es el examen de elección para la evaluación, el diagnóstico correcto solamente se puede establecer al tomar en cuenta toda la información clínica y paraclínica relevante (4).

Conclusiones

El papel del neurorradiólogo en el diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es fundamental, ya que el conocimiento de los hallazgos típicos y del comportamiento por imagen en la RM cerebral permite, muchas veces, sugerir un diagnóstico no sospechado clínicamente, que posteriormente puede ser comprobado mediante pruebas de laboratorio y EEG. Aunque el pronóstico es pobre y el tratamiento actual es limitado, el diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob tiene gran importancia, no solo para definir el pronóstico del paciente sino desde el punto de vista epidemiológico.

Referencias

1. Wada R, Kucharczyk W. Prion infections of the brain. *Neuroimag Clin N Am*. 2008;18:18-191.
2. Thurnher M, Sundgren P. Imaging of slow viruses. *Neuroimag Clin N Am*. 2008;18:133-48.

3. Thurnher MM. Other infections of the brain. En: Naidich T, Castillo M, Cha S, Smirniotopoulos J, editors. *Imaging of the brain*. Philadelphia: Saunders; 2013. p. 889-908.
4. Hedge AN, Mohan S, Lath N, et al. Differential diagnosis for bilateral abnormalities of the basal ganglia and thalamus. *Radiographics*. 2011;31:5-30.
5. Lim CCT. Magnetic resonance imaging findings in bilateral basal ganglia lesions. *Ann Acad Med Singapore*. 2009;38:795-802.
6. 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.
7. Du Plessis DG. Prion protein disease and neuropathology of prion disease. *Neuroimag Clin N Am*. 2008;18:163-82.
8. Kallenberg K, Schulz-Schaeffer WJ, Jastrow U, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: comparative analysis of MR imaging sequences. *Am J Neuroradiol*. 2006. 27:1459-62.
9. Morgan C, Gupta M, El-Feky W, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: case discussion and imaging review. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2009;22:69-71.
10. Tschampa HJ, Kallenberg K, Urbach H, et al. MRI in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a study on inter-observer agreement. *Brain*. 2005;128:2026-33.
11. CDC's diagnostic criteria for Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) [internet]. 2010. [citado 2013 sep 2]. Disponible en: http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/cjd/diagnostic_criteria.html
12. Macfarlane RG, Wroe SJ, Collinge J, et al. Neuroimaging findings in human prion disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:664-70.
13. Tartaglia MC, Rosen HJ, Miller BL. Neuroimaging in dementia. *Neurotherapeutics*. 2011;8:82-92.

Correspondencia

Carolina Tramontini Jens
Clínica Universitaria Colombia
Calle 23 # 66-46
Bogotá, Colombia
ctramontinij@gmail.com

Recibido para evaluación: 18 de septiembre de 2013

Aceptado para publicación: 25 de marzo de 2014