

Utilidad de la Resonancia Magnética en el Diagnóstico de Un Caso de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob Variante Atáxico-Cerebelosa

Caso Clínico

Germán López-Valencia¹, José Luis Ruiz-Sandoval^{1,2}, Luis Adrián Miranda-García¹, Juan Didier Parada-Garza¹, Javier Aceves-Montoya¹ y Amado Jiménez-Ruiz³

¹ Departamento de Neurología del Hospital Civil “Fray Antonio Alcalde”, Guadalajara, Jalisco, México.

² Departamento de Neurociencia, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara.

³ Departamento de Neurología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubiran”.

Fecha de recepción del manuscrito: 31/Enero/2020

Fecha de aceptación del manuscrito: 18/Abril/2020

Fecha de publicación: 31/Enero/2020

DOI: 10.5281/zenodo.3873785

Resumen— Introducción. La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica (ECJe) es una encefalopatía priónica que conlleva a cambios neurodegenerativos del sistema nervioso central de rápida progresión con pérdida neuronal y gliosis extensa. Clínicamente produce demencia rápidamente progresiva, ataxia, y mioclonias, así como datos de afectación motora, síntomas visuales y neuropsiquiátricos. Aunque el diagnóstico definitivo de ECJe requiere la obtención de una muestra histopatológica, el uso de herramientas diagnósticas como la resonancia magnética facilitan el abordaje diagnóstico de esta patología. **Caso Clínico.** Paciente femenina de 49 años de edad con un cuadro progresivo de ataxia y fallos en la memoria. Tras su abordaje inicial el estudio de resonancia magnética mostró cambios corticales y de núcleos de la base, sospechándose el diagnóstico de prionopatía. El estudio de LCR para proteína 14-3-3 fue positivo, confirmando el caso de ECJe. **Conclusión.** El uso de la resonancia magnética en prionopatías representan una alta utilidad diagnóstica y deben utilizarse en conjunto a exámenes complementarios dentro del abordaje si se sospecha de ECJe. **Rev Med Clin 2020;4(2):85-87**

Palabras clave—Ataxia cerebelosa, Enfermedad por priones, Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, Resonancia Magnética, Prionopatía

Abstract—Magnetic Resonance Imaging in the Diagnosis of An Ataxic-Cerebellar Creutzfeldt-Jakob Disease Case

Introduction. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) is a prion encephalopathy involving rapidly progressive neurodegenerative central nervous system changes with neuronal loss and extensive gliosis. Clinically sCJD produces rapidly progressive dementia, ataxia, and myoclonus, as well as motor impairment, with visual and neuropsychiatric symptoms. Although the definitive diagnosis of sCJD requires a histopathological sample, the use of diagnostic tools such as magnetic resonance imaging facilitates the diagnostic approach to this disease. **Case Report.** A 49-year-old female patient with progressive ataxia and memory failures. After its initial approach, the study of magnetic resonance showed cortical and basal nuclei changes, suspecting the diagnosis of prionopathy. The CSF study for protein 14-3-3 was positive, confirming the case of ECJe. **Conclusion.** The use of magnetic resonance imaging in prionopathies represents a high diagnostic utility and should be considered in conjunction with complementary examinations within the approach if ECJe is suspected. **Rev Med Clin 2020;4(2):85-87**

Keywords—Cerebellar Ataxia, Prion Disease, Creutzfeldt-Jakob Disease, Magnetic Resonance, Prionopathy

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una encefalopatía transmisible y progresiva originada por la mutación estocástica de la proteína priónica humana (PrP).¹ Su variante esporádica (ECJe) es la más común hasta en 85 % de los casos.² La ECJe conlleva a cambios neurodegenerativos caracterizados histológicamente por encefalopatía espongiiforme o vacuolización, gliosis extensa y pérdida neuronal, los cuales se traducen clínicamente como un cuadro de demencia rápidamente progresiva (91 %), ataxia cerebelosa (83 %) y mioclonias (77 %) como síntomas más comunes, en asociación con datos de afectación motora (piramidal y/o extrapiramidal), síntomas visuales y/o neuropsiquiátricos.³ El diagnóstico definitivo de ECJ se establece mediante la obtención de una muestra histopatológica e inmunotinción específica para PrP.⁴ Debido a la dificultad técnica que implica el diagnóstico definitivo, existen criterios actualizados que facilitan la clasificación de la ECJe en categorías: posible, probable y definitiva con apoyo en distintos estudios parclínicos de imagen, laboratorio y electroencefalografía.¹ A pesar de los esfuerzos de investigación actuales, no se cuenta aún con un tratamiento efectivo para esta enfermedad, la cual presenta una mortalidad >90 % tras el primer año de diagnóstico.⁵

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 49 años de edad sin antecedentes médicos de relevancia. Acudió al servicio de neurología con un cuadro progresivo de 3 meses de evolución caracterizado por ataxia, como síntoma inicial, así como deterioro cognitivo de rápida progresión con fallos de memoria. Hacia el cuarto mes de evolución inició con mioclonias de predominio en extremidades superiores ante estímulos mínimos, paraparesia con síndrome piramidal bilateral, alteración fluctuante del estado de alerta y mutismo acinético. Se decidió su hospitalización.

Se obtuvieron dos Electroencefalogramas (EEG), con una semana de separación, encontrando descargas epileptiformes periódicas (PLED's) y ondas trifásicas generalizadas con patrón periódico. Los estudios serológicos para VIH, virus de hepatitis B (VHB), sífilis, Ac Anti-GAD, Ac Anti-Hu/Ma2, perfil autoinmune tiroideo y niveles séricos de vitamina B12 fueron normales. La resonancia magnética de cráneo (RM) no mostró anormalidades en las secuencias T1, T2 y FLAIR. La secuencia de difusión (DWI) mostró hiperintensidad cortical de predominio izquierdo a nivel frontoparieto-temporal, así como hiperintensidad simétrica de los núcleos basales caudado y putamen (figura 1). Tras establecerse la sospecha de ECJe en su variante atáxico-cerebelosa (Brownell-Oppenheimer) se obtuvo una muestra de líquido cefalo-raquídeo (LCR) para realizar detección de proteína

14-3-3 resultado positiva. A los cinco meses de evolución la paciente se encontraba en estado vegetativo, falleciendo por falla respiratoria de origen central. Tras falta de autorización por los familiares no fue posible la realización de biopsia cerebral. Se realizó el diagnóstico de ECJe probable.

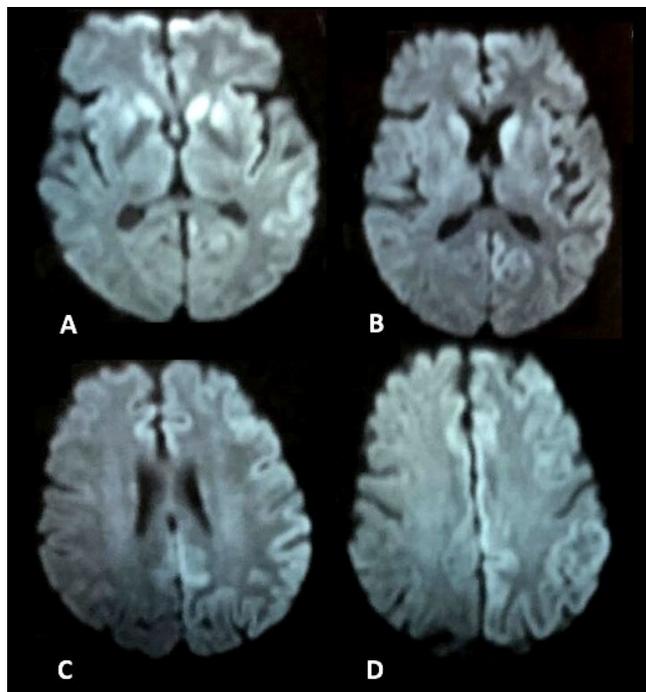


Fig. 1: RM en secuencia difusión muestra lesiones hiperintensas bilaterales en ganglios basales (A y B) e hiperintensidad difusa cortical de predominio fronto-parieto-temporal izquierdo (C y D).

DISCUSIÓN

Si bien el diagnóstico de la ECJ se apoya en los criterios diagnósticos clásicos establecidos por la OMS, en el año 2003, estos no toman a consideración el valor diagnóstico de los estudios de imagen.⁶ En el año 2009, tras la reunión del consorcio internacional de expertos en ECJe, se determinó la importancia de la RM en la identificación y diagnóstico de ECJ integrándola en los nuevos criterios diagnósticos para casos posibles y/o probables de ECJe (Tabla 1).¹ La determinación de niveles positivos de proteína 14-3-3 en LCR muestra una sensibilidad del 92 % y una especificidad del 80 % con un likelihood-ratio de 4.7.^{7,8} Por su parte el hallazgo típico en EEG caracterizado por presencia de ondas -bi o trifásicas con un patrón periódico sobre un ritmo de base lento desorganizado presentan una sensibilidad y especificidad del 67 % y 86 %, respectivamente.⁹

Recientemente, la RM-DWI ha mostrado especial utilidad en el diagnóstico de ECJe. Durante el curso de la enfermedad (desde las primeras dos semanas) pueden detectarse señales hiperintensas corticales (80 %), en núcleo caudado (64 %), en putamen (45 %) y en tálamo (14 %).¹⁰ Los hallazgos característicos descritos presentan una sensibilidad de 92 % y una especificidad del 93 %.² De acuerdo a los nuevos criterios diagnósticos, la presentación clínica típica de ECJe junto a la presencia de hallazgos en RM-DWI aumentan la sensibilidad hasta 98 % para su diagnóstico.¹

Datos de contacto: Germán López-Valencia, Servicio de Neurología. Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio alcalde". Hospital 278. Guadalajara, Jalisco; México. Código postal: 44280., Tel: 52 (33) 39424400 ext 44437, Fax: 52-(33) 3641-8666, gelova.7@gmail.com

TABLA 1: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS CON INCLUSIÓN DE RM ESTABLECIDOS CONSORCIO DE ECJE, 2009.

I. Hallazgos Clínicos
1. Demencia 2. Cerebelosa o Visual 3. Piramidal o Extrapiramidal 4. Mutismo Acinético
II. Pruebas Diagnósticas
1. Patrón Periódico de Ondas Agudas en el EEG 2. Proteína 14-3-3 en LCR (pacientes con duración de la enfermedad <2 años) 3. 3. Lesiones hiperintensas en núcleo caudado, putamen y/o al menos dos regiones corticales (temporo-parieto-occipital) en la RM-DWI.
Caso Probable de ECJe:
2 datos clínicos (I) y al menos 1 prueba diagnóstica positiva (II)
Caso Posible de ECJe:
2 datos clínicos (I) y duración de la enfermedad <2 años
ECJe: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica, EEG: Electroencefalograma, RM-DWI: Resonancia magnética secuencia de difusión.

CONCLUSION

En conclusión, nuestra paciente cumplía con los criterios diagnósticos para ECJe probable acorde a los nuevos criterios diagnósticos, contando con todas las pruebas diagnósticas positivas además de un cuadro clínico típico de la variante atáxico-cerebelosa. Además del alto valor diagnóstico de la proteína 14-3-3 en LCR, la detección de anomalías típicas en RM-DWI garantizan una certeza diagnóstica cercana al 100%, por lo que, el análisis consciente de este estudio de imagen deberá ser pilar en el abordaje de pacientes con sospecha de prionopatías una vez que se hayan descartado otros diagnósticos confusores.

REFERENCIAS

- [1] Zerr I, Kallenberg K, Summers M, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009; 132; 2659–2668.
- [2] Gaudino S, Gangemi E, Colantonio R, et al. Neuroradiology of human prion diseases, diagnosis and differential diagnosis. *Radiol Med.* 2017 May;122(5):369-385.
- [3] Zerr I, Parchi P. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol.* 2018;153:155-174.
- [4] Brown P, Cathala F, Castaigne P, Gajdused DC. Creutzfeldt-Jakob disease: clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. *Ann Neurol.* 1986;20:597–602.
- [5] Sharma S, Mukherjee M, Kedage V, Muttigi MS, Rao A, Rao S. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease—a review. *Int J Neurosci.* 2009;119(11):1981-94.

- [6] World Health Organization. WHO manual for surveillance for human spongiform transmissible encephalopathies including variant Creutzfeldt-Jakob disease. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545887.pdf>.
- [7] Muayqil T, Gronseth G, Camicioli R. Evidence-based guideline: diagnostic accuracy of CSF 14-3-3 protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2012 Oct 2;79(14):1499-506.
- [8] Chohan G, Pennington C, Mackenzie JM, et al. The role of cerebrospinal fluid 14-3-3 and other proteins in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the UK: a 10-year review. *Journal of Neurology, Neurosurgery Psychiatry* 2010;81:1243-1248.
- [9] Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, Poser S, Grosche S, Zerr I, Kretzschmar H, Weber T. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol.* 1996 Feb;53(2):162-6.
- [10] Kallenberg K, Schulz-Schaeffer WJ, Jastrow U, Poser S, Meissner B, Tschampa HJ, Zerr I, Knauth M. Creutzfeldt-Jakob disease: comparative analysis of MR imaging sequences. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2006 Aug;27(7):1459-62.
- [11] Macfarlane RG, Wroe SJ, Collinge J, Yousry TA, Jager HR. Neuroimaging findings in human prion disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:664–670.
- [12] Vitali P, Maccagnano E, Caverzasi E, Henry RG, Haman A, Torres-Chae C, Johnson DY, Miller BL, Geschwind MD. Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. *Neurology.* 2011 May 17;76(20):1711-9.
- [13] Riva-Amarante E, Jiménez-Huete A, Toledano R, Calero M, Alvarez-Linera J, Escribano J, Sánchez Migallón MJ, Franch O. Usefulness of high b-value diffusion-weighted MRI in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurologia.* 2011 Jul-Aug;26(6):331-6.