

## ORIGINAL

# Utilidad de la resonancia magnética cerebral con secuencia de difusión y valor b alto en el diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob<sup>☆</sup>

E. Riva-Amarante<sup>a,\*</sup>, A. Jiménez-Huete<sup>a</sup>, R. Toledano<sup>a</sup>, M. Calero<sup>b</sup>,  
J. Álvarez-Linera<sup>c</sup>, J. Escribano<sup>c</sup>, M.J. Sánchez Migallón<sup>d</sup> y O. Franch<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neurología, Hospital Ruber Internacional, Madrid, España

<sup>b</sup> Centro Nacional de Microbiología, Instituto Carlos III, Majadahonda, Madrid, España

<sup>c</sup> Servicio de Neurorradiología, Hospital Ruber Internacional, Madrid, España

<sup>d</sup> Servicio de Neurología, Hospital Universitario de Guadalajara, España

Recibido el 3 de septiembre de 2010; aceptado el 1 de diciembre de 2010

Accesible en línea el 22 de febrero de 2011

### PALABRAS CLAVE

Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob;  
Resonancia magnética cerebral;  
Secuencias potenciadas en difusión;  
DWI;  
Valor b

### Resumen

**Introducción:** los criterios diagnósticos actuales de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) probable incluyen la combinación de datos clínicos, electroencefalográficos y analíticos. En los últimos años se ha demostrado que la RM craneal con el uso de secuencias FLAIR y difusión (DWI) puede ser una herramienta útil en el diagnóstico de esta enfermedad. Describimos nuestra experiencia en la utilización de la DWI convencional ( $b: 1000 \text{ s/mm}^2$ ) y DWI con valor b alto ( $3000 \text{ s/mm}^2$ ) en el diagnóstico de la ECJ probable o definitiva.

**Pacientes y métodos:** realizamos un análisis retrospectivo de los pacientes atendidos en nuestro hospital diagnosticados de ECJ probable o definitiva, desde el año 2002 al 2008. A todos ellos se les realizó una RM craneal con un protocolo que incluyó secuencias potenciadas en T1, T2, FLAIR y dos secuencias DWI, una con valor b convencional ( $1000 \text{ s/mm}^2$ ) y otra con valor b alto ( $3000 \text{ s/mm}^2$ ).

**Resultados:** se atendieron a 7 pacientes con diagnóstico de ECJ probable o definitiva. En tres de ellos (43%) la secuencia FLAIR mostró cambios de señal compatibles con ECJ. En todos los pacientes en la secuencia DWI con valor b alto se observaron alteraciones características de la enfermedad, incluyendo dos casos (28%) en los que todas las secuencias realizadas, incluida la DWI convencional, fueron normales. Adicionalmente en los 7 casos (100%) las alteraciones radiológicas fueron más fáciles de identificar y más extensas con valores altos b de DWI.

<sup>☆</sup> Este trabajo ha sido presentado como comunicación oral en la LX Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología celebrada en noviembre de 2008.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [eriva@ruberinternacional.es](mailto:eriva@ruberinternacional.es) (E. Riva-Amarante).

**KEYWORDS**

Creutzfeldt-Jakob disease;  
MRI;  
Magnetic resonance imaging;  
Diffusion-weighted imaging;  
DWI;  
b value

**Conclusión:** la utilización de un valor b alto ( $3000\text{ s/mm}^2$ ) en la secuencia DWI puede aumentar la sensibilidad de la RM craneal en el diagnóstico de la ECJ, permitiendo la detección de casos en los que la DWI convencional es normal.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Usefulness of high b-value diffusion-weighted MRI in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease

**Abstract**

**Background:** current diagnostic criteria of probable Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) include a combination of clinical, EEG and analytic data. Recent data indicate that brain MRI including fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) and diffusion-weighted imaging (DWI) sequences can be a valid and reliable tool for the diagnosis of CJD. We describe our experience with high b-value ( $3000\text{ s/mm}^2$ ) diffusion-weighted imaging (DWI) in patients with probable or definite CJD and compare it with standard b-value ( $1000\text{ s/mm}^2$ ) DWI.

**Methods:** we performed a retrospective analysis of patients admitted to our Hospital Service between 2002 and 2008 with a final diagnosis of probable or definite CJD. Patients were examined using either a 1.5 Tesla or a 3 Tesla MRI. The MRI protocol included T1-weighted spin-echo sequences, T2-weighted fast spin-echo, FLAIR and DWI sequences with high b-value and standard b-value.

**Results:** during the study period there were 7 patients with probable or definite CJD. Only 3 patients (43%) showed changes on FLAIR sequence consistent with CJD. All the cases were detected with high b-value DWI, including 2 cases (28%) that would have been missed using standard b-value ( $1000\text{ s/mm}^2$ ) DWI. In all the patients the changes were more conspicuous and extensive at high b-value DWI ( $b = 3000\text{ s/mm}^2$ ).

**Conclusion:** our data indicate that high b-value DWI may improve the sensitivity of brain MRI for the diagnosis of CJD, allowing the detection of some cases that would have been overlooked by conventional sequences.

© 2010 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

Las enfermedades priónicas son un grupo de procesos neurodegenerativos que afectan tanto a humanos como a animales, caracterizados por la presencia de isoformas anormales de proteína priónica<sup>1</sup>. Aunque son procesos infrecuentes, para los que no existe un tratamiento eficaz, por su gravedad y sus posibilidades de transmisión representan un problema potencial de salud pública. La forma más frecuente en humanos es la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ), con una incidencia anual de 0,5 a 1,5 casos por millón de habitantes. La ECJ incluye la forma esporádica (ECJe), familiar (ECJf), iatrogénica (ECJi) y la variante (ECJv). El diagnóstico definitivo de la ECJ requiere la confirmación patológica<sup>2</sup>. Los criterios diagnósticos actuales incluyen la combinación de datos clínicos (demencia rápidamente progresiva asociada a ataxia, mioclonías o signos piramidales o extrapiramidales), electroencefalográficos (complejos periódicos) y analíticos (proteína 14-3-3 en el líquido cefalorraquídeo)<sup>2</sup>. La capacidad diagnóstica de estos criterios es limitada, especialmente en las fases iniciales de la enfermedad y en las presentaciones atípicas<sup>3,4</sup>. En los últimos años se han identificado hallazgos en la RM cerebral, tanto en las secuencias FLAIR como en la difusión (DWI) que ayudan al diagnóstico de esta enfermedad<sup>5,6</sup>. Los hallazgos característicos en la ECJe consisten en una hiperintensidad de señal localizada en el estriado y/o la corteza

cerebral. En la ECJv el signo del pulvinar se incluye en los criterios diagnósticos<sup>5</sup>, aunque se han descrito falsos positivos en pacientes con ECJe<sup>7</sup>. Se ha demostrado que en pacientes que presentan un cuadro clínico sugerente de esta enfermedad, la RM cerebral con secuencias FLAIR y DWI aumentan la sensibilidad de los criterios diagnósticos actuales hasta un 98%<sup>8</sup>. Actualmente los protocolos de RM cerebral convencional emplean secuencias de difusión con un valor b de  $1000\text{ s/mm}^2$ <sup>6,8</sup>.

La aplicación de valores b más altos ( $3000\text{ s/mm}^2$ ) en la DWI puede mostrar alteraciones radiológicas que pasan desapercibidas con valores b convencionales, hallazgos que pueden tener implicaciones clínicas<sup>6</sup>. En este trabajo presentamos nuestra experiencia en el diagnóstico de la ECJ utilizando secuencias de DWI con valor b alto, comparándolo con DWI con valor b convencional.

**Pacientes y métodos**

Realizamos un análisis retrospectivo de los pacientes diagnosticados de ECJ probable o definitiva, que fueron atendidos en el servicio de neurología o remitidos al servicio de neurorradiología del hospital Ruber Internacional, entre los años 2002 y 2008. Los estudios de RM cerebral fueron evaluados por uno de los dos neurorradiólogos (JL, JE),

los cuales recibieron la información clínica disponible. Las exploraciones se realizaron con una RM de 1,5 Tesla Signa LX (GEHC) o una RM de 3 Tesla Signa HDX (GEHC). El protocolo de RM incluyó secuencias SE potenciadas en T1 (TR/TE 600/14), SE rápidas potenciadas en T2 (TR/TE 5,400/85), FLAIR (TR/TE/TI 9,000/105/2,100) y potenciadas en DWI. Los parámetros para las imágenes con valor b = 1.000 obtenidas con la RM de 1,5 T fueron: TR = 10.000; TE = 105 ms; secciones transversales = 20; grosor de sección = 5 mm; intervalo entre secciones = 1 mm; matriz = 96 x 96; campo de visión (FOV) = 250 mm y número de excitaciones (NEX) = 1. Los parámetros para las imágenes con valor b = 3.000 obtenidas con la RM de 1,5 T fueron: TR = 10.000; TE = 136 ms; secciones transversales = 20; grosor de sección = 5 mm; intervalo entre secciones = 1 mm; matriz = 96 x 90; FOV = 250 mm y NEX = 4. Los parámetros para las imágenes con valor b = 1.000 obtenidas con la RM de 3 T fueron: TR = 6,000; TE = 71 ms; secciones transversales = 20; grosor de sección = 5 mm; intervalo entre secciones = 1 mm; matriz = 128 x 128; FOV = 250 mm y NEX = 1. Los parámetros para las imágenes con valor b = 3.000 obtenidas con la RM de 3 T fueron: TR = 7,000; TE = 91 ms; secciones transversales = 20; grosor de sección = 5 mm; intervalo entre secciones = 1 mm; matriz = 128 x 128; FOV = 250 mm y NEX = 4.

Los hallazgos de RM que se consideraron consistentes con el diagnóstico de ECJe y que han sido validados con anterioridad incluyeron los siguientes<sup>8</sup>: a) alteraciones corticales giriformes en al menos dos regiones (temporal, occipital o parietal) en las imágenes FLAIR o DWI, y b) hiperintensidad uni o bilateral de la cabeza del núcleo caudado y el putamen en las imágenes potenciadas en T2, FLAIR o DWI. En la ECJv el signo de pulvinar se definió como una hiperintensidad de señal simétrica y exclusiva de ambos núcleos talámicos pulvinares<sup>9</sup>.

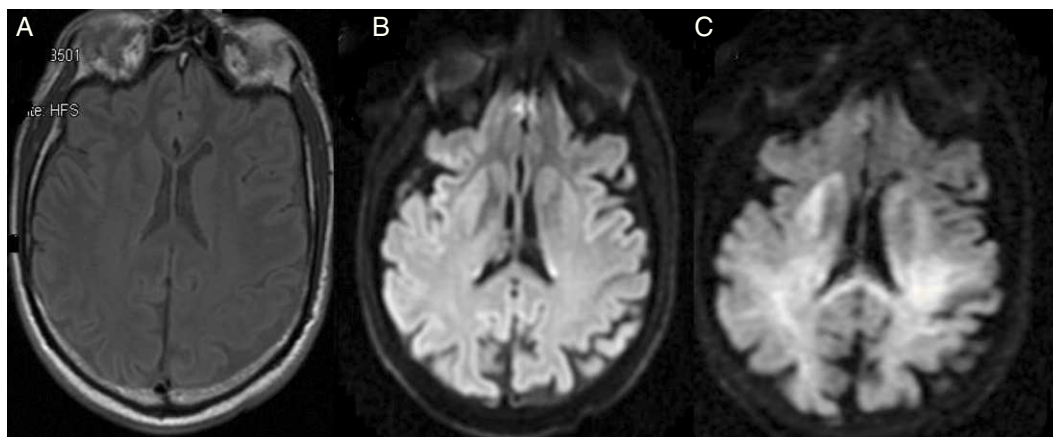
### Resultados

Identificamos a 7 pacientes (5 mujeres y 2 hombres; edad media: 58,6 años; rango: 26-74 años) con el diagnóstico de ECJ probable o definitiva. Cuatro de ellos fueron diagnosticados de ECJ definitiva en función del estudio patológico *postmortem*. La supervivencia media desde el inicio de los síntomas fue de 6,4 meses (rango: 2-12 meses) y la duración media de la enfermedad en el momento del diagnóstico era de 4 meses (rango: 1-11 meses). En dos pacientes no se pudo realizar seguimiento clínico. Las características clínicas, demográficas y los hallazgos de la RM cerebral de estos pacientes están resumidos en la **tabla 1**. Tres pacientes (43%) mostraron alteraciones radiológicas en las secuencias FLAIR consistentes con ECJe. En 5 pacientes (71%) la RM cerebral con secuencias de DWI con valores b convencionales (b = 1.000 s/mm<sup>2</sup>) mostró alteraciones características en la corteza cerebral y/o en los ganglios de la base. En dos pacientes (28%) el estudio radiológico con secuencias FLAIR y DWI convencionales (b = 1.000 s/mm<sup>2</sup>) fue normal. En ambos se identificaron cambios radiológicos significativos al emplearse valores b altos (b = 3.000 s/mm<sup>2</sup>) en la DWI (**fig. 1**). En los 7 pacientes las alteraciones radiológicas fueron más fáciles de identificar y más extensas con valores b altos de DWI (b = 3000 s/mm<sup>2</sup>) (**figs. 2 and 3** **figs. 2 y 3**). Un

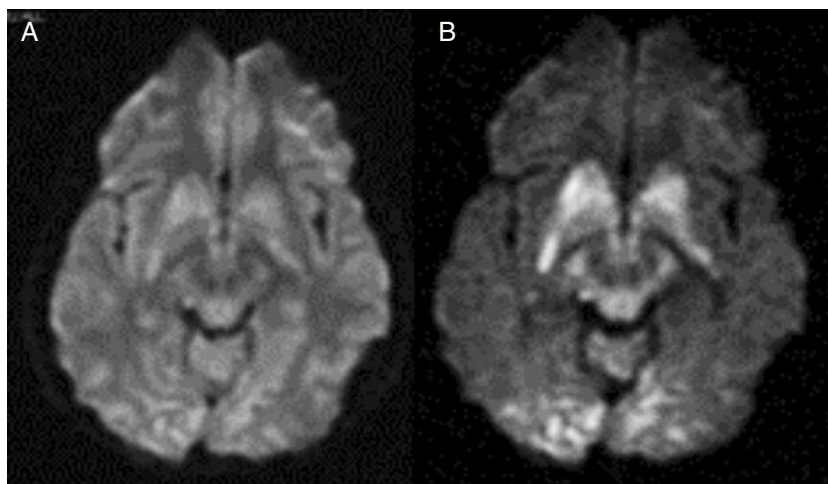
**Tabla 1** Características clínicas y radiológicas de los pacientes estudiados.

Edad (años)	26	50	60	70	70	74	60
Sexo	Femenino	Femenino	Masculino	Femenino	Femenino	Masculino	Femenino
Síntomas iniciales	Demencia	Demencia y ataxia	Ataxia subaguda	Síntomas visuales	Demencia	Demencia	Demencia
Supervivencia media (meses)	12	4	9	2	5	Desconocido	Desconocido
EEG	lentificación focal	Actividad epileptiforme focal	Normal	Lentificación focal	Complejos periódicos	Lentificación focal	Lentificación focal
Proteína 14.3.3	+	Desconocido	-	+	+	+	+
GPPH	MM	E200K, MM	MV	MV	VV	MM	VV
Diagnóstico	ECJv definitiva	ECJf definitiva	ECJe definitiva	ECJe definitiva	ECJe probable	ECJe probable	ECJe probable
FLAIR	+	+	-	-	+	-	-
DWI, b 1000	+	+	-	+	+	+	-
DWI, b 3000	++	++	+	++	++	++	+

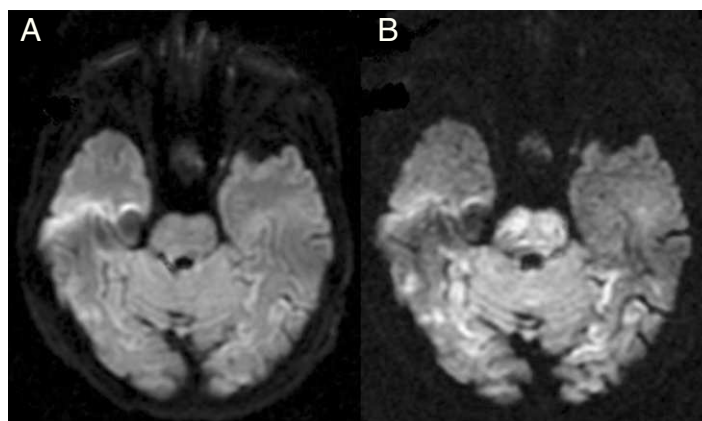
+ : hallazgos en la RM cerebral consistentes con ECJ; - : RM cerebral normal; ++ : hallazgos radiológicos más extensos y evidentes; E200K: mutación puntual que causa un cambio de Glu por Lys en el codón 200; GPPH: gen de la proteína priónica humana; MM: homocigoto para metionina en el codón 129; MV: heterocigoto metionina/valina en el codón 129; VV: homocigoto para valina en el codón c129.



**Figura 1** Paciente con ECJe definitiva. A y B. Secuencias FLAIR y DWI convencional ( $b = 1.000 \text{ s/mm}^2$ ), cortes axiales, normales. C. Imagen de DWI con valor b alto ( $b: 3.000 \text{ s/mm}^2$ ) que muestra un paciente aumento de la señal anormal en el putamen derecho.



**Figura 2** Paciente con ECJv definitiva. A. Secuencia DWI convencional ( $b = 1.000 \text{ s/mm}^2$ ), corte axial, con aumento de señal en ambos putámenes y corteza cerebral occipital bilateral. B. Secuencia DWI con valor b alto ( $b: 3.000 \text{ s/mm}^2$ ) donde se puede observar que los cambios radiológicos son más extensos y evidentes.



**Figura 3** Paciente con ECJe definitiva. A. Secuencia DWI convencional ( $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ ), corte axial, con dudosa alteración de señal en corteza occipitotemporal bilateral. B. Secuencia DWI con valor b alto ( $b: 3.000 \text{ s/mm}^2$ ) donde la alteración de la señal en la corteza occipitotemporal es más evidente y extensa.



paciente con ECJv definitiva mostró cambios de señal extensos en los ganglios de la base de características radiológicas diferentes al signo del pulvinar.

## Discusión

Los resultados de nuestro trabajo muestran que la secuencia de DWI con valor b:  $3000\text{ s/mm}^2$  puede aumentar la sensibilidad de la RM cerebral en el diagnóstico de la ECJ, permitiendo la identificación de pacientes en los que las secuencias DWI convencionales ( $b: 1000\text{ s/mm}^2$ ) son normales. Estos datos apoyan los resultados de otros estudios que muestran cómo el protocolo de RM cerebral empleado es determinante en el diagnóstico de esta enfermedad<sup>5,6,8</sup>. En estudios previos se describe una sensibilidad diagnóstica del 79% cuando se emplean secuencias de RM cerebral potenciadas en T2 o densidad protónica. La utilización de protocolos que incluyen secuencias FLAIR y DWI convencionales pueden aumentar la sensibilidad y especificidad de la RM craneal hasta un 80-100% y 94-100%, respectivamente<sup>1,8</sup>. No obstante, es destacable que en nuestra serie de 7 pacientes, dos de ellos con el diagnóstico de ECJ definitiva y ECJ probable, no mostraron alteraciones radiológicas en las secuencias convencionales y sí en la DWI con valores b altos. Es conocido que en algunos casos de ECJe los estudios de RM craneal con secuencia DWI convencional pueden ser normales. Por ello, ante la sospecha de ECJ, puede ser conveniente añadir al estudio secuencias DWI con valor b alto. En nuestra serie de pacientes todos mostraron alteraciones radiológicas características cuando se incluyeron secuencias DWI con valor b:  $3000\text{ s/mm}^2$ . No obstante, este estudio tiene importantes limitaciones, ya que se trata de un análisis retrospectivo, con un número pequeño de pacientes.

Pese a estas limitaciones, los hallazgos descritos son similares a los publicados recientemente en un trabajo en el que se comparan los resultados de las secuencias DWI con ambos valores b ( $1000\text{ s/mm}^2$  y  $3000\text{ s/mm}^2$ ) en 10 pacientes con diagnóstico de ECJ (ECJe y ECJv)<sup>10</sup>. En todos ellos se observan alteraciones de señal en los ganglios basales y/o corteza en la DWI convencional y en 9 estos cambios fueron más evidentes cuando se utilizó un valor b alto. Estos autores, a diferencia de nuestro estudio, no describen ningún paciente en el que la DWI convencional sea normal y la DWI con b alto muestre cambios característicos de la ECJ.

Recientemente se ha descrito la utilidad de la DWI con valor b alto en el diagnóstico de otras enfermedades neurológicas<sup>11</sup>. Para interpretar de forma correcta los estudios con secuencias DWI debemos conocer la apariencia que adquieren las diferentes estructuras cerebrales cuando se usan distintos valores b. La corteza cerebral y los ganglios de la base aparecen hiperintensos con respecto a la sustancia blanca cuando se emplean secuencias DWI convencionales (valores  $b = 1.000\text{ s/mm}^2$ ). Cuando se utilizan valores b más elevados, la señal de las distintas estructuras cerebrales cambia. En particular, la sustancia blanca y sobre todo las fibras de la cápsula interna, presentan una mayor señal cuando se comparan con los ganglios de la base y la corteza cerebral. Por lo tanto existe una inversión de la apariencia visual en las secuencias DWI en función del valor b empleado. La hiperintensidad que muestran los ganglios

basales y la corteza en condiciones normales en secuencias DWI con  $b = 1.000\text{ s/mm}^2$  puede dificultar la detección de un aumento patológico en dicha señal. Sin embargo, un valor  $b = 3000\text{ s/mm}^2$  mostrará de una forma más evidente la restricción de la difusión en la sustancia gris. Esto puede ayudar al diagnóstico de distintas enfermedades como la ECJ, en las que predominan los cambios de señal en la corteza y en los ganglios basales. Además, la realización de RM cerebrales con secuencias DWI con valores b altos no precisa un *software* o equipo diferente a los convencionales, y se puede realizar incrementando el tiempo de exploración en tan sólo unos segundos. Aunque se ha constatado la superioridad diagnóstica de los valores b altos de DWI sobre los convencionales en algunas patologías, aún queda por determinar el valor b más adecuado para cada enfermedad<sup>12,13</sup>.

En conclusión, el uso de secuencias de DWI con valor b alto ( $3.000\text{ s/mm}^2$ ) puede ayudar en el diagnóstico de la ECJ, especialmente en aquellos pacientes con presentaciones atípicas o en los que las secuencias de RM cerebral convencional son normales o aportan datos equívocos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Brown P. Transmissible spongiform encephalopathy in the 21st century: neuroscience for the clinical neurologist. *Neurology*. 2008;70:713–22.
2. World Health Organization: Report of a WHO consultation on global surveillance, diagnosis and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies. Geneva, Switzerland: WHO;1998.
3. Zerr I, Pocchiari M, Collins S, Brandel JP, de Pedro Cuesta J, Knight RS, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2000;55:811–5.
4. Geschwind MD, Martindale JL, Miller D, DeArmond SJ, Uyehara-Lock J, Gaskin D, et al. Challenging the clinical utility of the 14-3-3 protein for the diagnosis of Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*. 2003;60:813–6.
5. Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, Martindale JL, Henry RG, Liu S, et al. Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis. *Am J Neuroradiol*. 2005;26:1551–62.
6. Tschampa HJ, Zerr I, Urbach H. Radiological assessment of Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur Radiol*. 2007;17:1200–11.
7. De la Torre. Hiperintensidad bilateral del pulvinar en la enfermedad de Creutzfeldt Jakob esporádico. *Neurología*. 2009;24:202–8.
8. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2009;132:2659–68.
9. Collie DA, Summers DM, Sellar RJ, Ironside JW, Cooper S, Zeidler M, et al. Diagnosing variant Creutzfeldt-Jakob disease with the pulvinar sign: MR imaging findings in 86 neuropathologically confirmed cases. *Am J Neuroradiol*. 2003;24:1560–9.
10. Hyare H, Thornton J, Stevens J, Mead S, Rudge P, Collinge J, et al. High-b-value diffusion MR imaging and basal nuclei

- apparent diffusion coefficient measurements in variant and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Neuroradiol.* 2010;31:521–6.
11. Álvarez-Linera J, Benito-León J, Escibano J, Rey G. Predicting the histopathological grade of cerebral gliomas using high b value MR DW imaging at 3-tesla. *J Neuroimaging.* 2008;18:276–81.
  12. DeLano MC, Cooper TG, Siebert JE, Potchen MJ, Kuppusamy K. High-b-value diffusion-weighted MR imaging of adult brain: image contrast and apparent diffusion coefficient map features. *Am J Neuroradiol.* 2000;21:1830–6.
  13. Finkenstaedt M, Szudra A, Zerr I, Poser S, Hise JH, Stoebner JM, et al. MR imaging of Creutzfeldt-Jakob disease. *Radiology.* 1996;199:793–8.