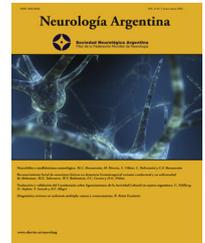




Sociedad Neurológica Argentina  
Filial de la Federación Mundial  
de Neurología

# Neurología Argentina

[www.elsevier.es/neurolarg](http://www.elsevier.es/neurolarg)



## Caso clínico

# Presentación atípica en resonancia de cerebro de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: reporte de un caso



Rodrigo Sanjinez<sup>a,\*</sup>, Rocío Márquez<sup>a</sup>, Juan Pablo Rodríguez<sup>a</sup>, Otto Vega<sup>a</sup>, José Zuñiga<sup>a</sup> y Alejandra Heriz<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Médico/a residente, Servicio de Neurología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

<sup>b</sup> Neuróloga asociada, Servicio de Neurología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 19 de octubre de 2022

Aceptado el 31 de enero de 2023

On-line el 24 de febrero de 2023

#### Palabras clave:

Creutzfeldt-Jakob

Encefalitis límbica

Demencia rápidamente progresiva

### R E S U M E N

**Introducción:** La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es una encefalopatía espongiforme rara, progresiva y fatal que es causada por un prion. En el año 2010 los hallazgos en resonancia fueron incluidos dentro de los criterios para el diagnóstico de la enfermedad. Describimos una paciente con presentación atípica en imágenes.

**Caso clínico:** Paciente de 73 años con demencia rápidamente progresiva y resonancia de cerebro con hiperintensidad en el sistema límbico. La paciente evoluciona con mutismo acinético y óbito a los 5 meses de iniciado el cuadro clínico.

**Conclusiones:** La resonancia magnética es un pilar fundamental en la evaluación diagnóstica de pacientes con demencia rápidamente progresiva y en particular en el diagnóstico diferencial entre enfermedad de Creutzfeldt-Jakob y encefalitis autoinmune.

© 2023 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Atypical presentation in brain MRI of Creutzfeldt Jakob disease: a case report

### A B S T R A C T

**Introduction:** Creutzfeldt-Jakob disease is a rare, progressive and fatal spongiform encephalopathy that is caused by a prion. In 2010, the MRI findings were included in the criteria for diagnosing the disease. We describe a patient with an atypical presentation in images.

**Clinical case:** 73-year-old patient with rapidly progressive dementia and brain MRI with hyperintensity in the limbic system. The patient evolves with akinetic mutism and death 5 months after the onset of the clinical picture.

#### Keywords:

Creutzfeldt-Jakob

Limbic encephalitis

Rapidly progressive dementia

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [alejandra.heriz@hospitalitaliano.org.ar](mailto:alejandra.heriz@hospitalitaliano.org.ar) (R. Sanjinez).

<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2023.01.003>

1853-0028/© 2023 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Conclusions: Magnetic resonance imaging is a fundamental pillar in the diagnostic evaluation of patients with rapidly progressive dementia and, in particular, in the differential diagnosis between Creutzfeldt-Jakob disease and autoimmune encephalitis.

© 2023 Sociedad Neurológica Argentina. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJ) es parte de un grupo de entidades denominadas encefalopatías espongiiformes. Es una patología neurodegenerativa rara, progresiva y fatal que es causada por una proteína denominada prion. El término fue utilizado por primera vez en el año 1922 por Spielmeyer<sup>1</sup>, siendo utilizado para nombrar una patología previamente descrita por dos médicos alemanes (Gerhard Creutzfeldt y Alfons Maria Jakob). Posteriormente, en el año 1960 fue descrito el cuadro clínico típico, incluidos los hallazgos en el electroencefalograma<sup>2</sup>.

Existen tres tipos principales de formas de la enfermedad de CJ: esporádica, genética (o familiar) y adquirida. La enfermedad esporádica es marcadamente la forma más frecuente, representando el 85% de los casos<sup>3</sup>, seguida por la forma genética y adquirida.

La forma esporádica suele presentarse en pacientes con una media de edad de 67 años y presenta una supervivencia de aproximadamente 4 meses después del diagnóstico, mientras que el 90% de los pacientes fallecen antes del primer año del diagnóstico<sup>4</sup>.

En relación a la fisiopatología de la enfermedad, se cree que la proteína priónica genera una conversión de formas normales de proteínas del huésped (denominada PrP<sup>C</sup>) a una forma mutada (denominada PrP<sup>SC</sup>). Esta proteína posee expresión de todas las células de la economía, sobre todo en las neuronas, lo que establece las características de la enfermedad.

El cuadro clínico se basa en la presentación de una demencia rápidamente progresiva asociada a signos y síntomas extrapiramidales y cerebelosos (más prominentes en la variante de Oppenheimer-Brownell), mioclonías y trastornos visuales (más prominentes en la variante Heidenhain), del movimiento o del sueño. Este cuadro se asocia típicamente a cambios en el electroencefalograma y en la resonancia magnética de cerebro, particularmente en la secuencia de difusión cerebral, que configuran criterios diagnósticos de enfermedad probable o posible, restando la definición de definitiva en los casos que se realiza biopsia cerebral.

En el año 2010 los hallazgos en resonancia magnética fueron incluidos dentro de los criterios de estudios complementarios para el diagnóstico de enfermedad de CJ en una guía publicada por el Centro de Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés)<sup>5</sup>.

En el presente caso describimos una paciente con presentación atípica en imágenes, simulando una encefalitis límbica en primera instancia.

## Caso clínico

Paciente mujer de 73 años de edad que consultó al servicio de emergencias acompañada por su familia por síndrome confusional hiperactivo asociado a inestabilidad de la marcha de 2 meses de evolución.

El síntoma inicial estaba configurado por un trastorno de la marcha (con características apráxicas) y cambios en la personalidad caracterizados por ansiedad, temores infundados e inversión del ciclo sueño-vigilia. Posteriormente, la consulta es motivada por episodios de agresividad y deterioro de la funcionalidad en las actividades de la vida diaria.

No se recabaron antecedentes personales de relevancia o medicación habitual al interrogatorio.

Como hallazgos positivos al examen físico la paciente se encontraba desorientada en tiempo y espacio, poseía movimientos anormales simétricos, arrítmicos, no estereotipados, caracterizados por sacudidas en 4 miembros, presentes en reposo y que se exacerban con el movimiento y ante estímulo sonoro brusco (impresionaba mioclonías). El lenguaje se encontraba conservado. Presentaba ataxia en 4 miembros con una marcha apráxica.

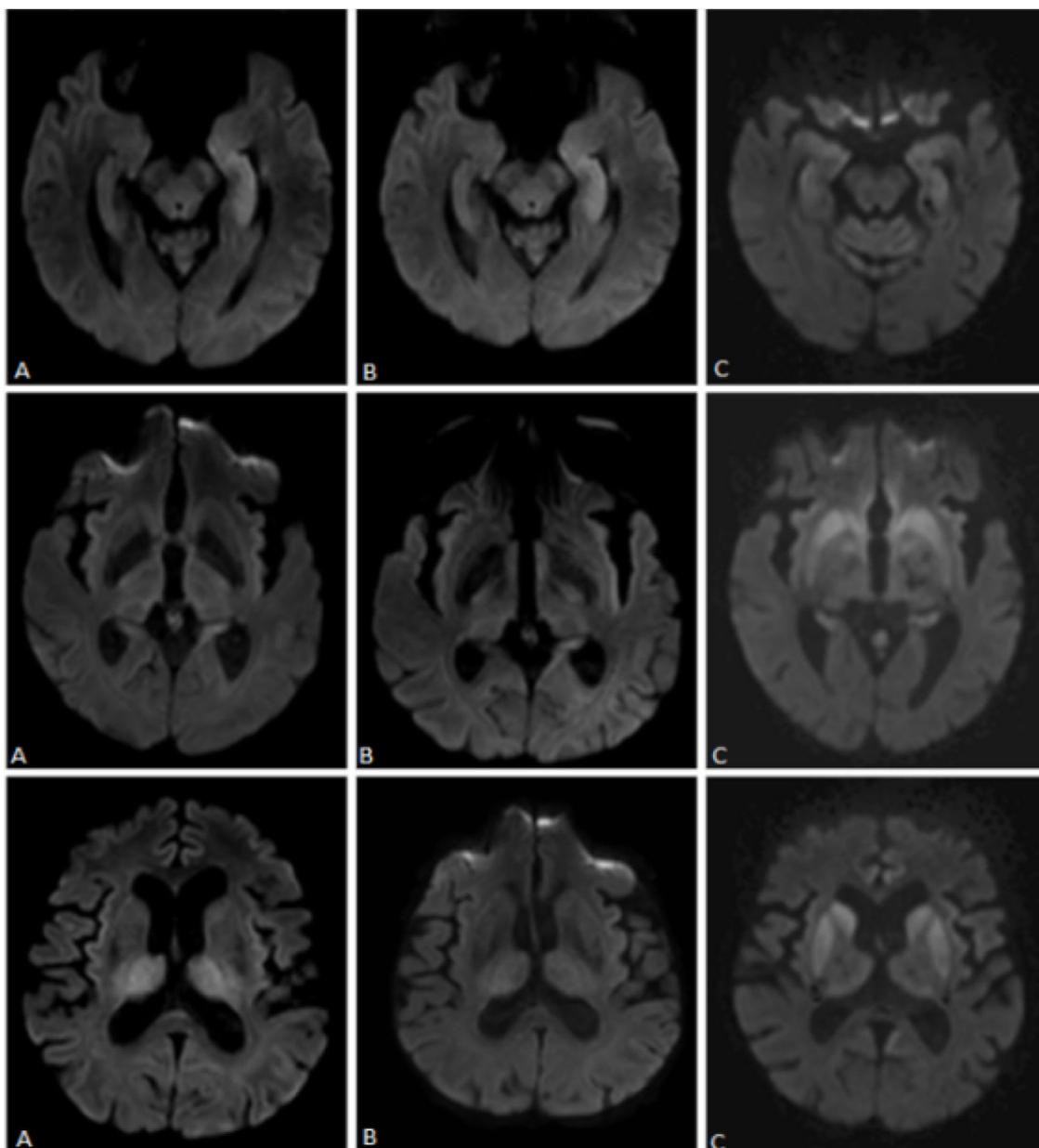
Se realizó el test de Evaluación Cognitiva de Montreal (MOCA) que arrojó un valor de 7 puntos sobre un total de 30 puntos (restó en los siguientes apartados: 5 puntos por visuoespacial, 1 por identificación, 5 por atención, 1 por lenguaje, 1 por abstracción, 5 por recuerdo diferido y 5 por orientación).

Por deterioro cognitivo rápidamente evolutivo se solicitó laboratorio completo orientado a demencias reversibles (hemograma, función renal, ionograma, perfil reumatológico, inmunológico, infectológico) el cual fue completamente normal. Se realizó electroencefalograma el cual presentó lentificación difusa moderada, sin otros hallazgos.

Se realizó punción lumbar con resultados de fisicoquímico, serologías bacterianas, PCR virales y citometría de flujo, normales.

En relación a neuroimágenes, se realizó resonancia magnética de cerebro con contraste intravenoso (figs. 1 y 2) que evidenció hiperintensidad en secuencias FLAIR y DWI (sin evidencia de caída en el mapa de ADC) en ambos tálamos y a nivel cortical insular bilateral y frontal medial bilateral, como también hiperintensidad de ambos hipocampos, retrospectivamente solo identificable en cola de ambos hipocampos en relación con encefalitis límbica en primera instancia.

Posteriormente a los resultados en resonancia magnética se decide enviar muestras de suero y líquido cefalorraquídeo



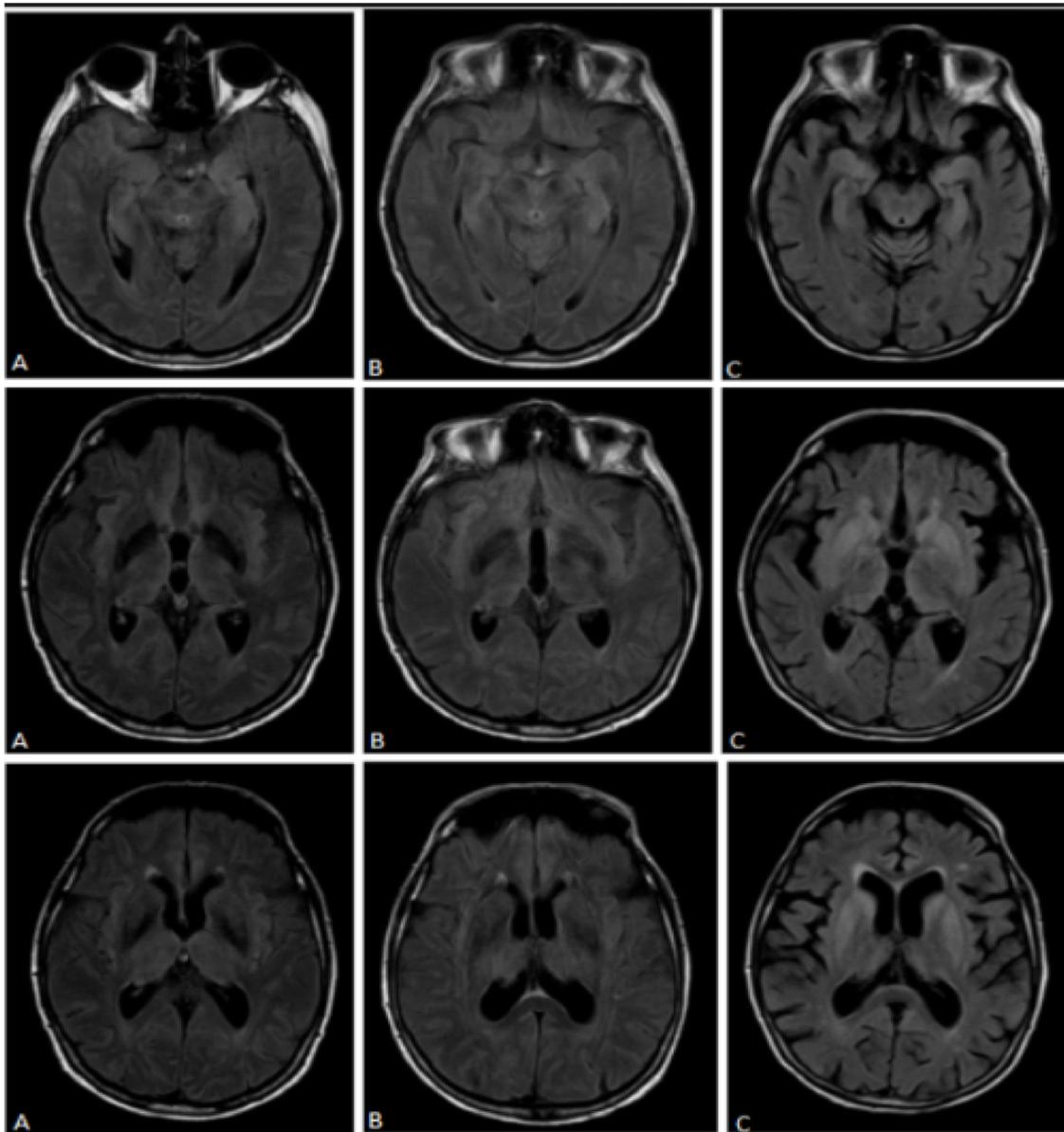
**Figura 1 – Progresión de lesiones hiperintensas en secuencia de difusión. En el panel A) se observan hallazgos en resonancia realizada a los 2 meses de iniciado el cuadro clínico. Se observa hiperintensidad en ambos hipocampos a predominio derecho, ambas ínsulas y ambos tálamos. En el panel B) se observa resonancia realizada a los 2,5 meses de iniciado el cuadro donde se observa persistencia de los cambios en ambos hipocampos con evidencia de mayor hiperintensidad a nivel insular y talámico bilateral. En el panel C) se observa resonancia de cerebro realizada a los 4,5 meses de iniciado el cuadro donde se observa marcado aumento de la señal a nivel de los núcleos caudado y lenticular de manera bilateral, así como de la corteza frontal medial.**

para determinación de anticuerpos antineuronales y antionconeuronales e iniciar tratamiento inmunosupresor.

Se indicó la realización de 5 pulsos de metilprednisolona en dosis de 1000 mg en cada infusión. Por ausencia de respuesta, caracterizada por estabilidad neurológica de la paciente se progresó terapia a inmunoglobulina intravenosa en dosis de 2 gramos/kg distribuidas en 5 días. Tampoco se objetivó mejoría clínica.

Paralelamente se realizó screening de enfermedad oncológica con tomografía de tórax, abdomen y pelvis, mamografía y ecografía vaginal, sin evidencia de procesos primarios. Posteriormente se progresó a la realización de tomografía por emisión de positrones, sin nuevos hallazgos.

Se reciben resultados de anticuerpos antionconeuronales y antineuronales negativos. Una nueva resonancia magnética de cerebro (figs. 1 y 2) evidenció una disminución de la



**Figura 2 – Progresión de lesiones hiperintensas en secuencia FLAIR. En el panel A) se observan hallazgos en resonancia realizada a los dos meses de iniciado el cuadro clínico. Se observa hiperintensidad en ambos hipocampos a predominio derecho, ambas ínsulas y ambos tálamos. En el panel B) se observa resonancia realizada a los 2,5 meses de iniciado el cuadro donde se observa persistencia de los cambios en ambos hipocampos con evidencia de mayor hiperintensidad a nivel insular y talámico bilateral. En el panel C) se observa resonancia de cerebro realizada a los 4,5 meses de iniciado el cuadro donde se observa marcado aumento de la señal a nivel de los núcleos caudado y lenticular de manera bilateral, así como de la corteza frontal medial.**

hiperintensidad de señal en difusión a nivel de ambos tálamos y a nivel cortical insular bilateral y frontal medial bilateral y también sobre el hipocampo derecho con similar intensidad la hiperintensidad a nivel del hipocampo izquierdo.

La paciente evolucionó estable desde el punto de vista neurológico desde su ingreso. Se interpretó el cuadro como sospecha de encefalitis autoinmune secundaria a enfermedad primaria desconocida mediada por anticuerpos antionconeuronales seronegativos, debido al mal pronóstico y la falta de respuesta a la terapia inmunosupresora. Es dada de alta con

cuidados en domicilio y se pierde el seguimiento ambulatorio neurológico por ausentismos a los controles presenciales.

Es derivada nuevamente dos meses después por una infección urinaria baja complicada. Se realiza un nuevo examen físico que evidencia progresión de los signos y síntomas: mutismo, rigidez generalizada y nistagmos horizontal evocado a la mirada.

Ante estos hallazgos se decide repetir electroencefalograma (lentificación moderada generalizada) y resonancia magnética de cerebro (figs. 1 y 2) donde se observó marcado

aumento de la señal de difusión a nivel de los núcleos caudado y lenticular, y en menor medida los tálamos, corteza insular e hipocampo izquierdo así como hiperintensidad de la corteza frontal paramediana bilateral y parietal paramediana izquierda e hiperintensidad en T12 de los globos pálidos. Dichos hallazgos son compatibles con la enfermedad de CJ.

La paciente evoluciona de manera tórpida, intercorre con desviación de mirada forzada a derecha por lo que se sospecha estatus convulsivo y se ajustan dosis de anticomiciales. Después de 48 h se constata el óbito a los 5 meses de iniciado el cuadro clínico.

## Discusión

La enfermedad de CJ continúa siendo un reto diagnóstico tanto clínico como imagenológico, si bien se describen patrones de presentación típicos se continúa encontrando presentaciones como esta, que desafían a los criterios preestablecidos.

La presentación clínica de nuestra paciente se hace presente tanto en los criterios clínicos del Consorcio Internacional de Encefalitis<sup>6</sup>, como en los criterios diagnósticos de la enfermedad de CJ del CDC. Una de las diferencias más importantes es que los primeros apoyan un diagnóstico «definitivo» mientras que los segundos un diagnóstico «probable». Estos últimos se sintetizan en la presencia de demencia rápidamente progresiva y al menos dos síntomas dentro de los que se encuentran las mioclonías, alteraciones visuales o cerebelosas, signos piramidales o extrapiramidales y mutismo acinético además de la presencia de un hallazgo típico en alguno de los siguientes métodos complementarios: electroencefalograma, proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo o resonancia magnética de cerebro con hallazgos compatibles<sup>7</sup>.

Siendo la clínica inespecífica para ambos cuadros. Los estudios complementarios juegan un rol fundamental a la hora de esclarecer el cuadro y el primero a solicitar fue la resonancia magnética, cuyos hallazgos imagenológicos típicos para la enfermedad de CJ incluyen afectación difusa, simétrica o asimétrica de la corteza cerebral, ganglios basales (en particular el núcleo caudado y putamen, así como el tálamo) o ambos *simultáneamente*, atrofia cerebral y preservación del área perirrolándica. La corteza cerebral se ve afectada en los estadios tempranos de la enfermedad<sup>8,9</sup>.

Se presentan como imágenes hiperintensas en la secuencia de difusión (DWI) y en la secuencia FLAIR en relación con los cambios espongiiformes observados a nivel neuronal. Se ha demostrado en repetidas ocasiones que la secuencia DWI es más sensible que la secuencia FLAIR en la detección de anomalías parenquimatosas<sup>10,11</sup> debido a la vacuolización de los tejidos secundaria a la infección priónica, que produciría restricción en la circulación de moléculas de agua, dando los cambios en la secuencia de DWI. Se cree que los hallazgos en DWI pueden hasta preceder a las manifestaciones clínicas, aun cuando la enfermedad no haya sido sospechada<sup>12</sup>.

En las fases finales de la enfermedad las hiperintensidades de la corteza y de los ganglios de la base pueden desaparecer en algunos casos.

La combinación de hallazgos más frecuente es la afectación cortical y de ganglios basales con hiperintensidad de las ínsula y el cíngulo asociado a compromiso de la región medial del lóbulo frontal<sup>13</sup>. Esta combinación posee una sensibilidad del 91% y una especificidad de 95% para el diagnóstico de enfermedad por CJ<sup>14</sup>. El «signo del pulvinar» es una característica típica de la variante de la enfermedad (vCJ) y se define como una hiperintensidad a nivel del núcleo pulvinar del tálamo en secuencia T2 y FLAIR. Cuando esta última se asocia a hiperintensidad de la región dorsomedial del tálamo se conoce como<sup>15</sup> «signo del palo de hockey». La vCJ se caracteriza por síntomas psiquiátricos tempranos, síntomas sensoriales dolorosos, ataxia, mioclonias/corea y demencia tardía<sup>16</sup>.

A medida que la enfermedad progresa, existe un aumento de la intensidad de la señal y de las áreas afectadas hacia la región subcortical y sustancia gris.

Según un estudio retrospectivo<sup>17</sup> que analizó las características imagenológicas de la enfermedad de CJ en 48 pacientes la afectación de las diferentes regiones era variable, pero no se encontraron casos en los cuales la afectación haya sido exclusivamente del sistema límbico. Esto aplica a los criterios diagnósticos por resonancia magnética de la Universidad de California donde la afectación, tanto en DWI o FLAIR, de las áreas límbicas aisladas es clasificada como «probablemente no compatible con CJ». Por lo tanto, la afectación del sistema límbico aislada se considera una característica imagenológica atípica de la enfermedad.

La demencia rápidamente progresiva puede ser secundada a diversas patologías. En este caso se debe tener en cuenta el diagnóstico diferencial de encefalitis autoinmune, de acuerdo a los hallazgos imagenológicos. Es reconocido en la bibliografía, así como en la práctica diaria, que la enfermedad de CJ representa un reto diagnóstico, sobre todo en etapas iniciales de la enfermedad. Los síntomas suelen ser no específicos y poseen una superposición no despreciable con otras enfermedades. En relación a los demás estudios diagnósticos que apoyan al mismo, se ha demostrado que la proteína 14-3-3 posee una sensibilidad del 90% y una especificidad del 80% y se ha encontrado, además, en patologías neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer y en otros daños del sistema nervioso central como el accidente cerebrovascular y la encefalitis, por lo que su presencia, no se considera patognomónica de la enfermedad de CJ<sup>18</sup>. Con respecto al electroencefalograma, el mismo puede ser no patológico o *puede ser inespecífico* hasta estadios avanzados de la enfermedad y en algunos paciente no se manifiestan las ondas trifásicas en ningún momento del curso de la patología. Por lo tanto, en estas circunstancias, la enfermedad de CJ es extremadamente difícil de diagnosticar.

## Conclusiones

La resonancia magnética de cerebro es un pilar fundamental en la evaluación diagnóstica de pacientes con demencia rápidamente progresiva y en particular en el diagnóstico diferencial entre enfermedad de CJ y encefalitis autoinmune,

donde en determinadas ocasiones, como en el caso planteado, no es sencilla de realizar.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Spielmeyer W. Die Histopathologische Forschung in der Psychiatrie. *Klinische Wochenschrift*. 1922;1817-9, <http://dx.doi.org/10.1007/bf01716575>.
2. Nevin S, Mcmenemy WH, Behrman S, Jones DP. Subacute Spongiform Encephalopathy—A Subacute form of encephalopathy attributable to vascular dysfunction (spongiform cerebral atrophy). *Brain*. 1960;519-64, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/83.4.519>.
3. Abrahantes JC, Aerts M, van Everbroeck B, Saegerman C, Berkvens D, Geys H, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on clinical and neuropathological characteristics. *Eur J Epidemiol*. 2007;457-65, <http://dx.doi.org/10.1007/s10654-007-9146-x>.
4. Johnson RT, Gibbs CJ. Creutzfeldt-Jakob Disease and Related Transmissible Spongiform Encephalopathies. *N Engl J Med*. 1998;1994-2004, <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199812313392707>.
5. Website. CDC's diagnostic criteria for Creutzfeldt-Jakob disease. Centers for Disease Control and Prevention website. [consultado 12 March 2016]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/prions/cjd/infection-control.html>. Published 2010.
6. Collao-Parra JP, Romero-Urra C, Delgado-Derio C. Encefalitis autoinmunes: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas. *Rev méd Chile*. 2018;146:351-61.
7. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci Tet al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15:391-404.
8. Kato Y, Higano S, Tamura H, Mugikura S, Umetsu A, Murata T, et al. Usefulness of Contrast-Enhanced T1-Weighted Sampling Perfection with Application-Optimized Contrasts by Using Different Flip Angle Evolutions in Detection of Small Brain Metastasis at 3 T MR Imaging: Comparison with Magnetization-Prepared Rapid Acquisition of Gradient Echo Imaging. *Am J Neuroradiol*. 2009;923-9, <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.a1506>.
9. Ukisu R, Kushihashi T, Kitano T, Fujisawa H, Takenaka H, Ohgiya Y, et al. Serial Diffusion-Weighted MRI of Creutzfeldt-Jakob Disease. *Am J Roentgenol*. 2005;560-6, <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.184.2.01840560>.
10. Bahn MM, Parchi P. Abnormal Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Images in Creutzfeldt-Jakob Disease. *Arch Neurol*. 1999;577, <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.56.5.577>.
11. Demaerel P, Heiner L, Robberecht W, Sciot R, Wilms G. Diffusion-weighted MRI in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 1999;205, <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.52.1.205>.
12. Álvarez FJ, Bisbe J, Bisbe V, Dávalos A. magnetic resonance imaging findings in pre-clinical Creutzfeldt-Jakob disease. *Int J Neurosci*. 2005;1219-25, <http://dx.doi.org/10.1080/00207450590914491>.
13. Tschampa HJ, Kallenberg K, Kretzschmar HA, Meissner B, Knauth M, Urbach H, et al. Pattern of Cortical Changes in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Am J Neuroradiol*. 2007;1114-8, <http://dx.doi.org/10.3174/ajnr.a0496>.
14. Tartaglia MC, Rosen HJ, Miller BL. *Neuroimaging in dementia. Neurotherapeutics*. 2011;8:82-92.
15. Hegde AN, Mohan S, Lath N, Tchoyoson Lim CC. Differential Diagnosis for Bilateral Abnormalities of the Basal Ganglia and Thalamus. *RadioGraphics*. 2011;5-30, <http://dx.doi.org/10.1148/rg.311105041>.
16. Fragoso DC, Al GF, Pacheco FT, Barros BR, Aguiar LI, Nunes RH, et al. Imaging of Creutzfeldt-Jakob Disease: Imaging Patterns and Their Differential Diagnosis. *Radiographics*. 2017;37, <http://dx.doi.org/10.1148/rg.2017160075>.
17. Vitali P, Maccagnano E, Caverzasi E, Henry RG, Haman A, Torres-Chae C, et al. Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. *Neurology*. 2011;76, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318214439>.
18. DeArmond SJ, Prusiner SB. Prion Protein Transgenes and the Neuropathology in Prion Diseases. *Brain Pathol*. 1995;77-89, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-3639.1995.tb00579.x>.