



---

---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA  
MANUEL VELASCO SUÁREZ

ANÁLISIS DE LA COHORTE INSTITUCIONAL DE ENCEFALOPATÍAS PRIÓNICAS, UTILIDAD DEL  
VALOR CUANTITATIVO DEL COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA  
EN NEURORRADIOLOGÍA

PRESENTA

JOSÉ IGNACIO MUÑOZ LÓPEZ

TUTOR DE TESIS

MARIE CATHERINE BOLL

Ciudad de México, julio 2019





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a Dios por siempre hacerme sentir que está conmigo, a mis padres que son el pilar de mi vida y mi mayor fuente de inspiración en mis logros y aspiraciones, a mis hermanas por acompañarme en todo y darme ánimos cuando los necesito, a mi tutora de tesis, la Dra. Catherine Boll, que me contagió el entusiasmo del proyecto y que me ayudó con paciencia en un período de tiempo corto, a mis amigos que constantemente me recuerdan de disfrutar la vida, a mis maestros sin los cuales estaría perdido, a mis compañeros del Instituto que hacen mas divertido y ameno el aprendizaje y a John Williams que me sigue ayudando con sus canciones muy inspiradoras para trabajar en Tesis.

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	5
PALABRAS CLAVES .....	6
INTRODUCCIÓN .....	7
MARCO TEÓRICO.....	9
JUSTIFICACIÓN.....	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	16
HIPÓTESIS.....	17
Hipótesis 1: .....	17
Hipótesis Verdadera: .....	17
Hipótesis Nula: .....	17
Hipótesis 2: .....	17
Hipótesis Verdadera: .....	17
Hipótesis Nula: .....	17
Hipótesis 3: .....	17
Hipótesis Verdadera: .....	17
Hipótesis Nula: .....	17
OBJETIVOS.....	18
Objetivo Principal: .....	18
Objetivos Específicos: .....	18
CONTROL ÉTICO.....	19
MATERIAL.....	20
MÉTODOS .....	21
RESULTADOS.....	26
DISCUSIÓN .....	37
CONCLUSIÓN .....	41
BIBLIOGRAFÍA .....	42

## RESUMEN

### ***Antecedentes***

Actualmente se sabe que las enfermedades por priones son desórdenes neurodegenerativos raros, progresivos e invariablemente fatales. Hasta el momento no existe tratamiento para CJD, solo manejo de los síntomas. Con el advenimiento de las secuencias de FLAIR (Fluid attenuation inversion recovery) y DWI (difusión), se han caracterizado hallazgos muy particulares de esta enfermedad. Se ha visto una alta especificidad de restricción a la difusión de los ganglios de la base en CJD.

### ***Metodología***

Estudio de tipo cuasiexperimental (de desarrollo de biomarcador), retrospectivo observacional de todos aquellos pacientes comprendidos en el periodo del año 2008 al 2019 de los que se tiene registro en la base de datos del protocolo principal que se estudiaron por demencia rápidamente progresiva, o que se tuvo sospecha clínica de CJD.

### ***Resultados***

La base de datos de demencia de rápida evolución del INNNMVS se compone de un total de 94 casos, de los cuales se analizó exhaustivamente la clínica, se correlacionó con la imagen, se analizaron las pruebas de LCR de la proteína 14-3-3 y proteína TAU y se les dio escrutinio a los patrones de cada EEG. Del total de 46 casos, 22 (44.9%) corresponden a CJDs, 10 (20.4%) corresponden a CJDf y el resto (14 o 28.6%) corresponden a encefalitis no CJD que fueron los controles. Se demuestra una diferencia estadísticamente significativa para el valor de ADC en la cabeza del núcleo caudado derecha e izquierda, el putamen anterior derecho e izquierdo y para el putamen posterior derecho e izquierdo. No hay diferencias entre la forma familiar y la esporádica.

### ***Conclusión***

Se recomienda realizar una RM a todo paciente con demencia rápidamente progresiva, realizando valores de ADC a nivel de las cabezas de los núcleos caudados y de los putámenes, usando un valor de corte de  $0.7 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , se puede tener una buena discriminación de pacientes con CJD y pacientes sin esta patología. No hay diferencias útiles para diferenciar CJDs y CJDf.

## PALABRAS CLAVES

RM: Resonancia Magnética

INNNMVS: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

PACS: Sistema de comunicación y almacenamiento de imágenes (Picture archiving and communication system)

ADC: Coeficiente de difusión aparente (Apparent Diffusion Coefficient)

DWI: Imagen ponderada a difusión (Diffusion Weighted Image)

CJD: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (Creutzfeldt-Jakob Disease)

CJDf: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante Familiar

CJDs: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante Esporádica

CJDv: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante variante

CJDi: Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob variante iatrogénica

CDI: Inmunoensayo dependiente de confirmación (Confirmation-dependent immunoassay)

RT-QuIC: Real Time Quaking-Induced Conversion

ROI: Región de interés (Region of Interest)

EEG: Electroencefalograma

FLAIR: Fluid attenuation inversion recovery

PrP: Proteína Prion

GSS: Gerstmann-Sträussler-Scheinker

IFF: Insomnia Familiar Fatal

OMS: Organización mundial de la salud

PSWC: Complejos de onda periódicos agudos

LCR: Líquido cefalorraquídeo

CDC: Centers for Disease Control

Curva ROC: Receiver operating characteristic

## INTRODUCCIÓN

En el año 1920, dos alemanes, trabajando por separado, reportaron enfermedades similares. Alfons Maria Jakob reportó 3 pacientes en la reunión anual de la Sociedad Alemana de Neurólogos en Leipzig. Hans Gerhard Creutzfeldt hizo un reporte por su cuenta en una paciente de 22 años. Ha existido controversia acerca de si reportaron la misma enfermedad, o si la enfermedad que reportó Creutzfeldt realmente era válida, sin embargo, se ha adoptado el término “Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob” para describir una forma particular de encefalopatía espongiiforme caracterizada por espasticidad y demencia progresiva asociada con degeneración cortical, estriatal y espinal.

Fue en 1982 cuando un neurólogo americano llamado Stanley-Prusiner propuso que la causa de la enfermedad era una proteína infecciosa sin ácido nucleico a las que llamó Priones. Su descubrimiento le hizo ganar el Premio Nobel de Medicina de 1997.<sup>1</sup>

Desde entonces se han descubierto diferentes tipos y variedades, las cuales se han visto que pueden ser transmisibles, hereditarias o esporádicas.

La enfermedad en general se ha mantenido con una incidencia estable, incluso disminuyendo la forma variante por las medidas de precaución sanitaria que se han implementado con tejido humano o alimentos contaminados<sup>2</sup>. El problema radica en el diagnóstico, el cual rara vez es patológico, debido a que se necesitan cantidades nada despreciables de tejido profundo encefálico, con el consiguiente riesgo quirúrgico y probables secuelas en un paciente que si no tiene la enfermedad, podría tener un diagnóstico potencialmente tratable.

El escenario es aún mas complicado, ya que podríamos tener un porcentaje de 42% de biopsias no diagnósticas<sup>3</sup>, con rendimientos alrededor de 10% de diagnósticos en los cuales el resultado histopatológico ayudó a determinar un tratamiento<sup>4</sup>.

Es por esto que se han desarrollado nuevos métodos que nos acercan a un diagnóstico no histopatológico de la enfermedad, como el inmunoensayo dependiente de confirmación (CDI por sus siglas en inglés), el cual muestra estudios con detección y certeza de 100%<sup>5</sup>, o el RT-QuIC (Real Time Quaking-Induced Conversion), que es el estudio antemortem mas sensible y específico<sup>6</sup>. Estas pruebas no siempre se encuentran disponibles, por lo que como en muchas enfermedades,



se han creado criterios para tratar de diagnosticar la enfermedad sin pruebas sofisticadas, de los cuales la imagen juega cada vez un papel mas importante.

Es interesante que ya se tiene bien establecido que en esta patología existe hiperintensidad en grado variable en los núcleos de la base, pero este hallazgo puede corresponder a otra patología. Fue en un momento de curiosidad y ocio, que se nos ocurrió poner un ROI (Región de interés) sobre la zona de restricción y constatar que eran valores bajos de ADC (Coeficiente de difusión aparente). Realizando una revisión de la literatura, se puede ver que a pesar de estar bien descrita la restricción a la difusión, son pocos los estudios que evalúan los valores de ADC. Sin embargo, suena lógico, que la mayoría de los diferenciales, por ser patología inflamatoria, (es decir, edema), serían hiperintensos en T2 y difusión mas por edema que por restricción real, por lo que deben de tener valores de ADC altos.

Nuestro Instituto, especializado en enfermedades neurológicas, tiene una cantidad nada despreciable de casos de CJD. Es en este contexto, que surge la idea de realizar el presente estudio, para evaluar la posibilidad de utilizar el ADC como una herramienta mas, que apoye un diagnóstico de CJD de una manera mas sencilla y accesible.

## MARCO TEÓRICO

El término Creutzfeldt-Jakob fue utilizado por primera vez en 1922 por Spielmeyer para nombrar la condición descrita por Alfons Maria Jakob y Hans Gerhard Creutzfeldt, quienes en reportes independientes en 1920, describieron una enfermedad caracterizada por espasticidad, demencia progresiva y degeneración cortical, estriatal y espinal<sup>7</sup>. De los 6 casos que originalmente describieron, solo 2 fueron posteriormente confirmados.

En los años 60's se reconocía la clínica típica, los hallazgos del electroencefalograma (EEG) y los cambios clásicos espongiiformes en el neuropilo como las principales características de la enfermedad<sup>8</sup>. En los años 70's, aún no se sabía la causa de la enfermedad. Se consideraban un nuevo tipo de virus, los cuales tenían un comportamiento biológico y propiedades físicas y químicas diferentes a otros agentes infecciosos, aún así, con características de transmisibilidad que los hacía que los siguieran llamando virus<sup>9</sup>. Dentro de estas patologías se incluía CJD, la enfermedad de kuru y dos desórdenes animales, scrapie y la Encefalopatía transmisible de Visón. A pesar de no conocerse la etiología con exactitud, en 1979 se postularon los primeros criterios diagnósticos para CJD en un esfuerzo por determinar la epidemiología de la enfermedad<sup>10</sup>.

Hasta este momento, la imagen no jugaba un papel en el diagnóstico de CJD. Los estudios de imagen para CJD se empezaron a analizar en los años 80's, cuando ya Stanley Prusiner proponía los priones como el origen de la enfermedad, y se observaba que la tomografía no mostraba hallazgos y se utilizaba más para descartar otras patologías que para orientar el diagnóstico<sup>11</sup>. A finales de los años 80's y principios de los 90's, se comenzó a evaluar la utilidad de la Resonancia Magnética (RM) como un método más sensible, al principio mostrando solo atrofia en los estadios más avanzados de la enfermedad<sup>12</sup>. Posteriormente comienzan a aparecer reportes aislados en los que se documentan hiperintensidades anormales en los núcleos caudados, globo pálido y putámen en secuencias ponderadas en T2<sup>13</sup>.

La tecnología ha avanzado rápidamente en los últimos años, y la medicina no se ha quedado atrás. Esto es probablemente más evidente en el ámbito de la radiología, donde tanto la TC como la RM han experimentado un desarrollo espectacular. Conforme se desarrollaron nuevas secuencias ha sido posible ser más específicos en los hallazgos de CJD. Con el advenimiento de las

secuencias de FLAIR (Fluid attenuation inversion recovery) y DWI (difusión), se han caracterizado hallazgos muy particulares de esta enfermedad, e inclusive hacer distinciones entre la forma esporádica y la variante<sup>14-16</sup>.

Actualmente se sabe que las enfermedades por priones son desórdenes neurodegenerativos raros, progresivos e invariablemente fatales. Hasta el momento no existe tratamiento para CJD, solo manejo de los síntomas.

La Proteína Prion (PrP), se encuentra embebida en lípidos en la superficie normal del cerebro. No se conoce su función. En estudios con ratones genéticamente modificados para no tener esta proteína no se han observado anormalidades. Esta proteína se encuentra codificada en humanos en el cromosoma 20, encontrándose afección de este gen en las formas familiares.

Para que la proteína se vuelva patológica, esta se produce con una configuración anormal, la forma celular, la cual sirve de base para un doblamiento anormal que le confiere una configuración patológica. Esto genera un proceso autocatalítico pobremente entendido. La nueva configuración de la proteína la hace altamente insoluble y resistente a la digestión enzimática, por lo que se acumula y distribuye en el parénquima cerebral produciendo vacuolización de la sustancia gris, la cual genera el característico aspecto “espongiforme” con consiguiente neurodegeneración y astrogliosis<sup>17</sup>.

Es una patología muy poco frecuente, en los Estados Unidos, tiene una incidencia de 1/1,000,000, con un promedio anual de 288 casos, siendo más frecuente en personas mayores de 65 años (4.8/1,000,000 personas)<sup>2</sup>.

La forma más común de CJD es la esporádica (CJDs), la cual se cree que se produce por un plegamiento anormal, sin factores infecciosos o ambientales predisponentes conocidos. Por el contrario, para la forma variante (CJDv), hay evidencia que sugiere que se puede transmitir de persona a persona por vía sanguínea o por ingesta de comida contaminada con el agente de la encefalopatía espongiforme bovina, también conocida como “Enfermedad de las vacas locas” o “Mad Cow disease” en inglés<sup>2</sup>.

Un 70% de los casos de CJD serán CJDs, teniendo una edad media de presentación de 60-70 años y una duración de la enfermedad de aproximadamente 5 meses. En cambio, la variante tiene una edad media de presentación de 28 años con una duración de enfermedad aproximada

de 14 meses. Otras variedades son la familiar, la enfermedad de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) y la Insomnia Familiar Fatal (IFF) y el kuru<sup>17</sup>.

Dentro del CJDs se han identificado subtipos, dependiendo de los polimorfismos del codón 29, ya sea valina o metionina, los cuales se ha visto que confieren diferente pronóstico al paciente<sup>2</sup>. El más común es el MM1/MV1, que comprende 60-70% de los casos, con una edad promedio de 70 años y una progresión rápida de la enfermedad, de aproximadamente 4 meses. Después en frecuencia encontramos el subtipo VV2 con un 15%, seguido del MV2 con un 10%, MM2 con un 5% y VV1 con un 5%<sup>17</sup>.

Clínicamente, la enfermedad se caracteriza por demencia rápidamente progresiva y rápida disminución cognitiva seguida por síntomas neurológicos como ataxia progresiva, mioclonus, mutismo acinético y alteraciones cerebelosas<sup>18</sup>.

Los estudios utilizados para orientar el diagnóstico clínico son la proteína 14-3-3 en líquido cefalorraquídeo, el electroencefalograma (EEG) y la resonancia magnética.

El EEG es una pieza clave en el proceso diagnóstico de pacientes con CJD. Es por esto que la OMS (Organización Mundial de la Salud) ha incluido los hallazgos del EEG como criterio diagnóstico de probable CJD.

Los hallazgos descritos en el EEG con pacientes con CJDs van desde actividad delta difusa lenta y frontal rítmica (FIRDA por sus siglas en inglés) hasta trazas de coma arreactiva o incluso coma alfa en pacientes preterminales. Sin embargo, el hallazgo característico son los complejos de onda periódicos agudos (PSWC), los cuales ocurren aproximadamente en un tercio de los pacientes con CJDs, con un valor predictivo positivo de 95% para CJDs. Cabe destacar que este patrón no se observa en CJDv. En la forma familiar, se ha descrito hasta en un 10%<sup>19</sup>.

En el análisis de líquido cefalorraquídeo nos puede mostrar elevación de la proteína 14-3-3, la cual es una importante herramienta diagnóstica, la cual está ampliamente disponible, y para los centros que no la tiene disponible, existen muchos laboratorios de referencia especializados donde se pueden referir muestras para su análisis. Basado en reportes de centros únicos y en cohortes seleccionadas pequeñas, se había discutido la especificidad de la prueba, sobre todo porque aparece después de destrucción neuronal, como posterior a un infarto. Sin embargo, se

ha concluido en meta análisis, una sensibilidad de 92-96% para CJDs, lo cual la vuelve muy útil en el contexto clínico adecuado. La sensibilidad para CJDv baja a 56%<sup>20</sup>.

Otra proteína que se ha estudiado es la TAU, la cual se analiza cuantitativamente en líquido cefalorraquídeo, usándose un valor de corte para CJD de >1300 pg/ml. Cuando se combina con la proteína 14-3-3, se logra un valor predictivo positivo de 91%<sup>21</sup>.

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos de la OMS para el diagnóstico de CJD.

A	B	C	D
Demencia rápidamente progresiva	1) Mioclonus	PSWC en EEG	Estudios que descartan o no demuestran un diagnóstico alternativo
	2) Signos visuales o cerebelosos		
	3) Signos piramidales/extrapiramidales		
	4) Mutismo acinético		
	5) Genotipo VV2 con predominio de ataxia y/o mioclonus en etapas tempranas	Proteína 14-3-3 en LCR	
	6) Genotipo MV2 con enfermedad de largo curso (>12 meses) y ataxia de predominio en estadios tempranos		
	7) Genotipo MM2 y cambios en lóbulo temporal con involucro de los ganglios de la base en RM	RM con hiperintensidad de los núcleos caudados y/o putamen en DWI o FLAIR	
	8) Genotipo VV1 y edad temprana al inicio (<50 años) con enfermedad lenta progresiva y demencia frontotemporal		

**Tabla 1.** CJD probable: (A) + al menos 2 de (B [criterios 1 al 4]) + resultado positivo en al menos 1 de (C) + (D). CJD posible: (A) + al menos 2 de (B) + ausente (C) + ausente (D). Reproducida de Referencia No. 17.

En la tabla 1 observamos los criterios actualizados propuestos para el diagnóstico de CJD. Para la categoría de probable, actualmente la CDC, en su página que refieren actualizada el 24 de Enero del 2019 y accesada el 12 de Julio del 2019 considera una prueba positiva de RT-QuIC en LCR mas desórdenes neuropsiquiátricos como alternativa. El diagnóstico definitivo solo lo darán las pruebas neuropatológicas estándar.

Una enfermedad priónica es única en el sentido de que se puede adquirir de forma espontánea (esporádica), genética (familiar) y adquirida (infecciosa/transmitida/iatrogénica).

Dentro del diagnóstico se considera la forma iatrogénica. Además de la forma kuru identificada por primera vez en la gente Fore, de Papua, Nueva Guinea, (la cual básicamente se eliminó, al discontinuar las prácticas que la ocasionaban, como el canibalismo) la forma

iatrogénica es la única otra variedad que se transmite de humanos a humanos. Desde el primer caso reportado en 1979 en un paciente con trasplante de córnea, se ha visto que la transmisión iatrogénica ocurre secundaria a trasplante de tejidos infectados como trasplante de córneas, electrodos profundos de electroencefalograma, transfusión de productos sanguíneos y mas comúnmente por extractos de hormona pituitaria humana cadavérica y trasplantes de injerto de dura mater<sup>22,23</sup>.

La imagen cada vez juega un papel mas importante en el diagnóstico. Ya se encuentra incluida en los criterios diagnósticos<sup>17</sup>.

Se ha visto una alta especificidad de restricción a la difusión de los ganglios de la base con CJD<sup>24</sup>. Se ha establecido la teoría de que probablemente se debe a microvacuolización del neuropilo. Las vacuolas con un diámetro de 5 a 20  $\mu\text{m}$  generan una población de moléculas de agua móviles con un T2 largo, pero aún en rangos de difusión restringida. Alternativamente, los depósitos de la proteína prion pueden restringir el movimiento libre de las moléculas de agua<sup>25,26</sup>.

Se ha visto correlación entre la afección de los ganglios de la base y la velocidad de progresión de la enfermedad<sup>27-29</sup>. Existen reportes en la literatura en los cuales se han analizado los valores de ADC en CJDs. Sin embargo, estos reportes son series pequeñas de pacientes, y los estudios están mas enfocados a tratar de determinar el pronóstico. Hay estudios que miden el tiempo de progresión entre el inicio de síntomas y el mutismo acinético y la muerte, encontrándose correlación débil, pero estadísticamente significativa, en la cual, los valores de ADC mas bajos corresponden a progresión mas rápida<sup>30</sup>.

La RM con la secuencia de DWI, puede mostrar cambios tan tempranos como 3 semanas después del inicio de los síntomas<sup>24</sup>. Viendo que la sensibilidad de la detección de la proteína 14-3-3 en LCR es alta, pudiendo variar de laboratorio a laboratorio, se considera que las alteraciones de DWI en RM tienen una sensibilidad diagnóstica mayor que la proteína 14-3-3<sup>31</sup>.

Se puede determinar una fase temprana, una tardía y una terminal. En la fase temprana se ha descrito que la alta señal cortical en DWI puede observarse antes que el mioclonus o que el EEG con ondas PSWC. En esta etapa no solo es deseable realizar el diagnóstico temprano para detectar posibles causas tratables, sino para que el personal de salud tenga los cuidados pertinentes. Ante un paciente con hallazgos clínicos característicos como mioclonus y PSWC con

hiperintensidad cortical y de los núcleos de la base en DWI, se debe considerar como primera posibilidad la enfermedad por priones. Es importante notar que FLAIR es la secuencia mas sensible, pero DWI es la mas específica, siendo que en T2 pueden no observarse las anormalidades<sup>32</sup>.

La intensidad de señal elevada en los putámenes habitualmente tiene un gradiente, siendo mas intensa en la porción anterior que en la posterior. Incluso, se ha descrito que esta imagen puede progresar hasta incluir toda la extensión del putamen, pero también se puede mantener estable. Las lesiones estriatales pueden ser asimétricas inicialmente y evolucionar a la simetría<sup>33</sup>. Específicamente, las lesiones de las cabezas de los núcleos caudados y putaminales se han caracterizado como específicas de CJD<sup>13</sup>.

En la fase intermedia se puede observar una delimitación mas precisa de las lesiones en la secuencia de FLAIR, además las lesiones tienden a ser mas simétricas<sup>32</sup>, conforme avanza la enfermedad, también se observa disminución de los valores de ADC. Además la restricción a la difusión tiene una duración de 2 semanas o más, lo cual la diferencia de un infarto isquémico<sup>34</sup>. Hacia la fase crónica las lesiones pueden dejar de tener valores bajos de ADC debido a la vacuolización severa, pérdida neuronal y astrocitosis severa<sup>32</sup>.

Se encuentra determinado que la forma variante tiende a tener mayor afección del tálamo en especial a nivel del pulvinar. La forma variante puede mostrar hiperintensidad, sin embargo, un valor bajo de ADC puede ayudar a diferenciar entre la forma variante y la esporádica. También hay estudios que indican que pudiera haber mayor sensibilidad para detectar las alteraciones causadas por CJD si se usan valores de b de 3000 s/mm<sup>2</sup> en vez del estándar de 1000 s/mm<sup>2</sup> realizado en la mayoría de los estudios de RM<sup>35,36</sup>.

Se cuenta con una serie de casos en el INNNMVS que estudió los valores de ADC para CJD (Eskenzi 2012), donde analizaron 24 pacientes, a los cuales se les midió el valor de ADC a nivel del núcleo caudado y lenticular de manera bilateral, obteniendo que con un valor de corte de ADC por debajo de  $0.558 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , se obtiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 75%, los cuales son bastante similares a los de la literatura reportada<sup>30,35,37</sup>.

## JUSTIFICACIÓN

Es necesaria la búsqueda de herramientas diagnósticas que ayuden no solo a determinar el diagnóstico con una alta certeza sino de manera temprana, ya que el paciente podría tener una enfermedad potencialmente tratable, o en caso de ser CJD, que el personal de salud tratante pueda tomar las medidas de precaución necesarias.

A pesar de que hay algunos estudios que tratan de analizar los valores de ADC para el diagnóstico de CJD, estos son escasos y actualmente contamos con el doble de pacientes con CJD en comparación de cuando se realizó la tesis previa al respecto (Ezkenazi 2013, TESIS UNAM), lo cual nos puede aportar información de utilidad para tomar decisiones terapéuticas y tener un marcador in vivo suplementario. Esto es de utilidad ya que la RM es un estudio relativamente disponible en la mayoría de los centros en los cuales se va a estar atendiendo este tipo de pacientes, es accesible y fácil de interpretar, con resultados en el momento del estudio, sin tener que esperar a un procesamiento complicado o que signifique días y lo mas importante, que no es invasivo para el paciente.

Por otra parte, la prueba que se ha incluido en los criterios, el RT-QuIC, el cual está a nuestra disposición desde el 2017, pero cabe mencionar que solamente será financiada en todos los pacientes en la cohorte prospectiva que iniciará a fines de este año. Todavía se realiza en pocos laboratorios.

También es parte de un esfuerzo por caracterizar bien la enfermedad en el contexto de un protocolo institucional que se enfocará en presentar los resultados a nivel nacional.



## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿El coeficiente de difusión aparente (ADC) a nivel de los ganglios de la base, tiene una sensibilidad y especificidad suficientes para ser incluido en los criterios diagnósticos de CJD?

## HIPÓTESIS

### *Hipótesis 1:*

*Hipótesis Verdadera:* Existe una hiperintensidad en los ganglios de la base en todos los pacientes con diagnóstico de CJD.

*Hipótesis Nula:* No todos los pacientes con enfermedad de CJD tienen hiperintensidad en los ganglios de la base.

### *Hipótesis 2:*

*Hipótesis Verdadera:* Hay un valor de corte que permite diferenciar una encefalitis que se presente con demencia rápidamente progresiva de una encefalitis por CJD.

*Hipótesis Nula:* No hay un valor de corte que permita diferenciar una encefalitis que se presente con demencia rápidamente progresiva de una encefalitis por CJD.

### *Hipótesis 3:*

*Hipótesis Verdadera:* La RM tiene una alta sensibilidad y especificidad para CJD.

*Hipótesis Nula:* La RM no tiene una alta sensibilidad y especificidad para CJD.

## OBJETIVOS

*Objetivo Principal:* Determinar la sensibilidad y especificidad del valor de ADC a nivel de los ganglios de la base en el diagnóstico de CJD.

*Objetivos Específicos:*

1. Establecer un valor que discrimine CJD de otras encefalitis con demencia de rápida evolución.
2. Valorar si se puede discriminar la forma familiar de la esporádica.

## CONTROL ÉTICO

El actual protocolo forma parte de el protocolo No. 59/19, con título “ANÁLISIS DE LA COHORTE INSTITUCIONAL DE ENCEFALOPATÍAS PRIÓNICAS”, recibido por el comité de investigación del INNNMVS el 21 de Junio del 2019, en el oficio DIC/330/19. Ha sido APROBADO tanto por el Comité de Investigación del INNNMVS en su dictamen emitido el 20 de Junio del 2019, oficio No. DIC/329/19, así como por el Comité de Ética del INNNMVS en el dictamen emitido el 24 de Junio del 2019 en su oficio No. CEI/081/19.

Esta primera fase del trabajo no conlleva problema bioético puesto que trata de recabar los datos clínicos y radiológicos de la cohorte retrospectiva 2008-2018.

Todos estos datos se manejan de manera anónima, respetando la confidencialidad y el anonimato. Las imágenes que sean utilizadas no contienen información que permita identificar al paciente.

## MATERIAL

Dentro del material utilizado se encuentra el sistema de PACS (Sistema de comunicación y almacenamiento de imágenes por sus siglas en inglés) instalado en las estaciones de trabajo de la compañía Carestream (Vue PACS V12.1.5.5151.), una estación de trabajo, GE Advantage Work station VolumeShare 4, dos equipos de Resonancia Magnética Signa HDxt, uno de 3 Teslas y uno de 1.5 Teslas.

Para consultar el expediente electrónico se utilizó el sistema Sigma de expediente electrónico del INNNMVS (XHIS Versión 5.8.05.03).

Para el procesamiento de los datos se utilizó el sistema de Google en su modalidad de hojas de cálculo, el programa Microsoft Excel en su versión 16.16.11 y el Software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) V.23.0.

## MÉTODOS

Estudio de tipo de desarrollo de biomarcador, retrospectivo, observacional de todos aquellos pacientes atendidos en el periodo del año 2008 al 2019 de los que se tiene registro en la base de datos del protocolo principal que se estudiaron por demencia rápidamente progresiva, o que se tuvo sospecha clínica de CJD.

Debido al carácter retrospectivo, en el cual se realiza análisis de una base de datos y procesamiento en una estación de trabajo, no se utilizará el consentimiento informado.

Criterios de selección:

Los de inclusión son a) pacientes estudiados en el INNNMVS con demencia rápidamente progresiva, (b) pacientes con sospecha de CJD y c) pacientes que cuenten con un estudio de imagen de RM con secuencia de DWI que pueda ser procesada para obtener valores de ADC, d) pacientes de cualquier género y e) pacientes mayores de 20 años.

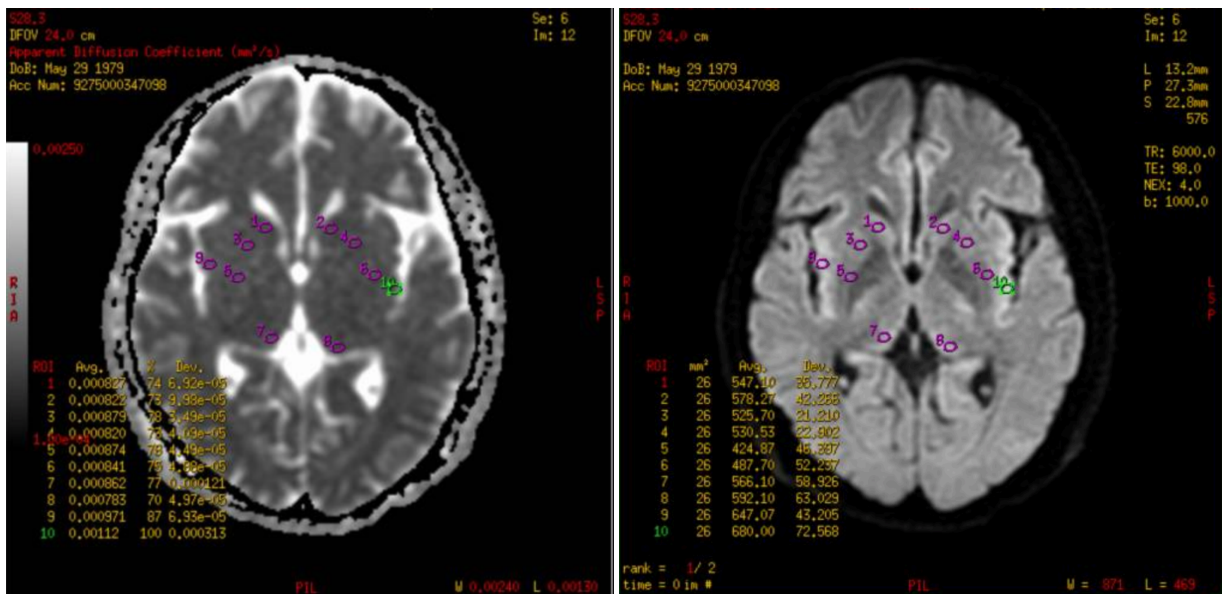
Los criterios de exclusión son a) Pacientes menores de 20 años, b) pacientes que no tengan un diagnóstico final o que aún se encuentren en estudio, c) pacientes cuyos estudios se encuentran incompletos en el sistema PACS o que no se cuente con estudios.

Las variables dependientes fueron la intensidad de señal de los ganglios de la base y corteza insular en T2, FLAIR y DWI, así como los valores de ADC medidos con un ROI de la misma medida en todos los segmentos de un paciente, sin embargo, de paciente a paciente no era posible mantener siempre el mismo tamaño, el cual varió de 24 mm<sup>2</sup> a 29 mm<sup>2</sup>. La intensidad de señal de los ganglios de la base se realizó por un residente de 2do año de Neurorradiología, desconociendo si se trataba de un caso control de una encefalitis no priónica o de CJD. Un segundo investigador tenía acceso a los datos clínicos de los pacientes y al diagnóstico final, el cual se basó en los criterios previamente mencionados de la OMS.

Solo contamos con 2 pacientes con resultado histopatológico de CJD definitivo, sin embargo, además de utilizarse los criterios de la OMS para un diagnóstico probable, en la mayoría de los casos historia clínica típica, EEG seriados generalmente con hallazgos típicos, RM con

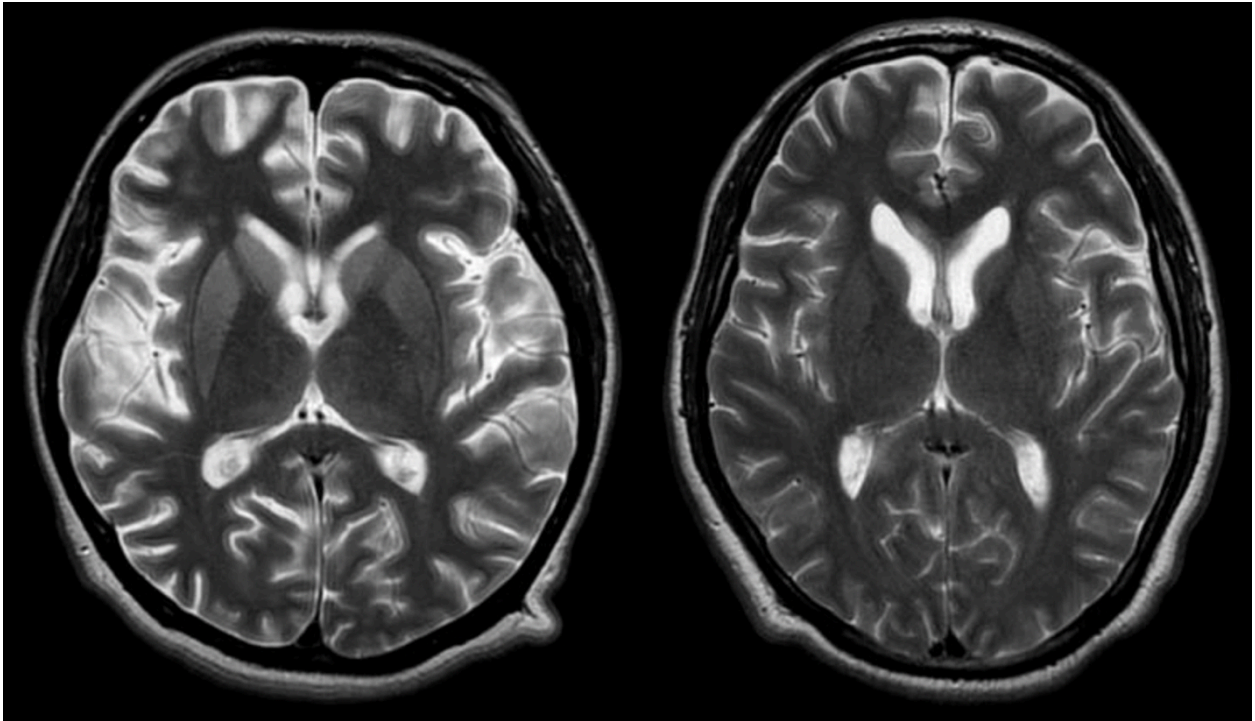
secuencias requeridas para el diagnóstico y también contamos con la secuenciación de la proteína prion en todos los casos estudiados (Dra. Petra Yescas, departamento de neurogenética, quien nos indicó cuales eran los portadores de mutación).

En la base de datos institucional se recabaron pacientes con clínica compatible de CJD y este fue el total de la muestra. Después se excluyeron los que no se tuvo o que están en proceso de un diagnóstico definitivo. Los que tenían diagnóstico, ya sea de encefalitis no CJD o diagnóstico de CJD se mezclaron en una misma tabla y se entregaron sin diagnóstico al residente de Neurorradiología para su análisis.



**Figura 1.** Mapa de ADC (izquierda) y secuencia DWI (derecha) muestran un ejemplo de como se obtuvieron los valores de ADC. Se colocaron en la secuencia de DWI que permite una mejor delimitación anatómica que los mapas de ADC, en la porción mas central de las cabezas de los núcleos caudados, porción anterior de putamen, porción posterior de putamen, pulvinar del tálamo y en ambas cortezas insulares, en este caso en el sitio de mayor intensidad de señal. Después se corroboró en los mapas de ADC para determinar que era una zona de restricción y se toman los valores que se observan en la imagen del mapa de ADC los cuales se expresan  $\times 10^{-3}$  para eliminar los ceros. Este paciente resultó ser una encefalitis asociada a ANCA's. Se observan valores de ADC altos y no se observa hiperintensidad en DWI.

En la **Figura 1** se observa la metodología usada para determinar los valores de ADC en los pacientes con cuadros clínicos compatibles. Se analizó por separado DWI y mapa de ADC para no sesgar la evaluación de las secuencias T1 y T2 las cuales se evaluaron de manera cualitativa, a diferencia de los valores de ADC cuantitativos, que no son observadores dependientes. Sin embargo, el ver los resultados cuantitativos hubiera podido sesgar el análisis cualitativo.

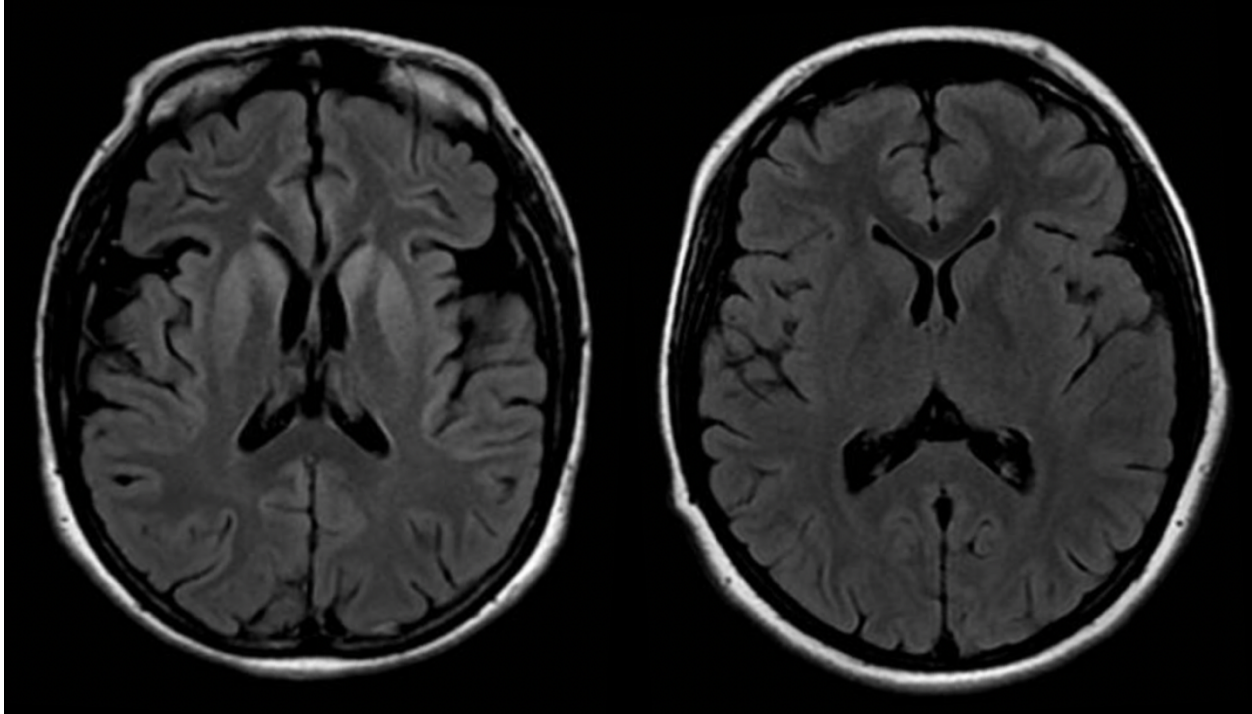


**Figura 2.** Secuencias T2 axiales a nivel de los núcleos de la base, donde se muestran ejemplos de un paciente con diagnóstico de CJD (izquierda) y un control (derecha), donde se aprecia la hiperintensidad en los núcleos de la base en T2 en el paciente de la izquierda y un comparativo de un paciente que no tiene hiperintensidad en T2 en los núcleos de la base. Los hallazgos cualitativos solo se dieron como positivos si era evidente el hallazgo. En el caso de la izquierda, al comparar la sustancia gris cortical con la de los núcleos de la base, se observa una diferencia, en el paciente de la derecha se observan isointensos.

En la **Figura 2** se puede apreciar la hiperintensidad de los ganglios de la base que produce el CJD. Se evaluó primero el T2 ya que es teóricamente la secuencia menos sensible de las 3 valoradas (las otras FLAIR y DWI), también para evitar sesgos. En la medida de lo posible se tenía a la mano un control normal o sin hiperintensidad para comparar con el paciente a evaluar.

En la **Figura 3** podemos apreciar la valoración cuantitativa que se realizó en la secuencia FLAIR, donde en general son mas evidentes los hallazgos que en la secuencia T2, principalmente por la mayor sensibilidad al líquido. En esta secuencia los hallazgos son aún menos apreciativo. Es importante señalar que a pesar de ser cualitativa la valoración, el hallazgo debe ser evidente.





**Figura 3.** Secuencias FLAIR axiales a nivel de los ganglios de la base donde se muestran las diferencias en un paciente diagnosticado con CJD (izquierda) y un paciente con diagnóstico de encefalitis de Bickerstaff (derecha), el cual se utilizó como control, donde se evidencia la hiperintensidad en los ganglios de la base (cabeza de caudado y putamen) del paciente con CJD, vs un paciente sin hiperintensidad. Destaca que la corteza de las ínsulas en el paciente con CJD también se observan hiperintensas. Los hallazgos no son sutiles.

Los valores utilizados para generar las diferentes secuencias variaron debido a que no se tiene un protocolo uniforme, cada técnico optimiza sus parámetros para el paciente que se encuentra realizando, y al ser un estudio retrospectivo no se tiene control sobre los parámetros. Sin embargo, un estudio típico tiene valores de FLAIR de TE 8002, TI 2000, TR 127.25, con un FOV de 22 x 25 cm y una matriz de 256 x 256. Para la difusión, un ejemplo de valores fue TE 5875, TR 99.2, FOV de 22 x 25 cm y matriz de 256 x 256. Una secuencia de T2 muestra valores de TE 4766.67, TR 104.51, FOV de 22 x 25 y matriz de 1024 x 1024.

Se consideraron factores demográficos con fines descriptivos incluyendo el sexo y la edad.

Para el análisis estadístico, se realizaron pruebas descriptivas para conocer la distribución de las variables de interés en la población estudiada, valorando media, promedio y moda, desviación estándar, error estándar e intervalos de confianza. También se analizó la frecuencia por

separado de CJD esporádica y familiar, así como de las encefalitis no CJD que se utilizaron como controles.

Se aplicó la prueba de Kruskal Wallis para analizar las diferencias entre estos tres grupos simultáneamente y ver la asociación de los marcadores con los diagnósticos clínicos. Se realizó la prueba T de Student para comparar dos de estos grupos (ejemplo: región anatómica de los núcleos de la base en CJD con el mismo sitio en un paciente control, o en un esporádico y familiar). Se realizó una grafica de barras con un intervalo de confianza de 95% con los tres grupos (Encefalitis no CJD, CJDs y CJDf). Por último se realizó una curva ROC (Receiver operating characteristic) para valorar el área bajo la curva, la sensibilidad y especificidad de nuestro marcador, agrupando los CJD familiares y esporádicos para determinar la capacidad de discriminar entre CJD y otra demencia rápidamente progresiva.

## RESULTADOS

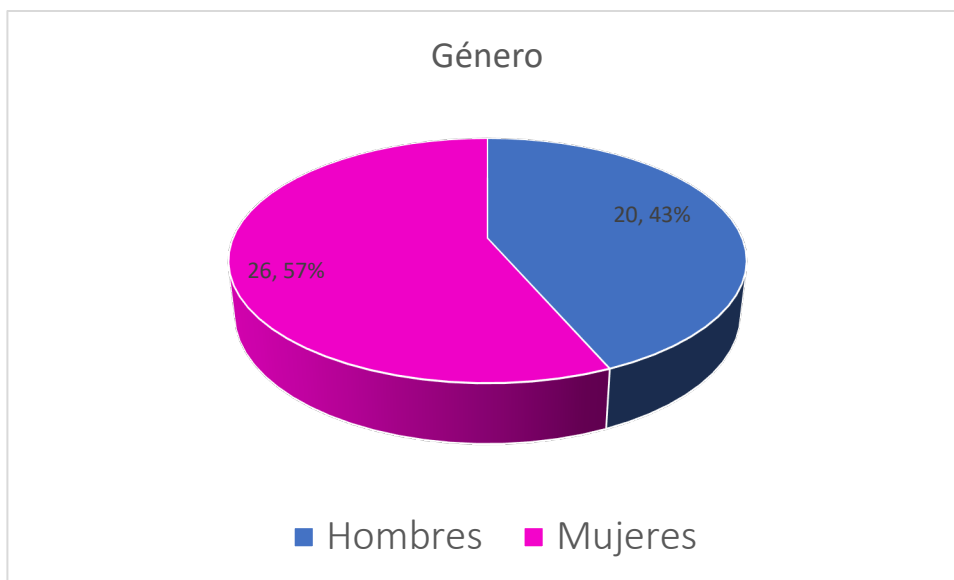
La base de datos de demencia de rápida evolución del INNNMV se compone de un total de 94 casos, de los cuales se analizó exhaustivamente la clínica, se correlacionó con la imagen, se analizaron las pruebas de LCR de la proteína 14-3-3 y proteína TAU y se les dio escrutinio a los patrones de cada EEG. En dos casos se cuenta con biopsia y un paciente tiene una prueba RT-QuIC. En base a esto se determinó que pacientes efectivamente tenían CJD y cuales no. El análisis genético y familiar determinó cuales pacientes tenían CJDf. Se eliminaron 2 pacientes por tener 17 años, 31 pacientes por no contar con estudio de RM en el sistema PACS. Se analizaron mas casos con secuencias T2 y FLAIR, pero solo se mantuvieron en este análisis aquellos que tenían la secuencia DWI. Se eliminaron también 3 pacientes que contaban con secuencia de DWI pero que por cuestiones técnicas no se podían procesar para obtener los valores de ADC. Por último se eliminaron 12 pacientes de los cuales tenían CJD posible o probable según criterios de la OMS pero sin juntar al menos 4 de nuestros biomarcadores y los que aún se encuentran en estudio. Al final se contó con 46 pacientes útiles para el estudio.

**Tabla 2.** Estadística descriptiva de la Edad de los pacientes.

### Estadística demográfica

	N	Range	Minimum	Maximum	Mean		Std. Deviation
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error	Statistic
Edad	46	54	20	74	49.98	2.232	15.142

De los pacientes incluidos en el estudio (n=46), 26 son mujeres y 20 son hombres, con una edad promedio de 50 años, una mínima de 20 y una máxima de 74, que nos arroja una desviación estándar de 15 como se puede apreciar en la **Tabla 2**.

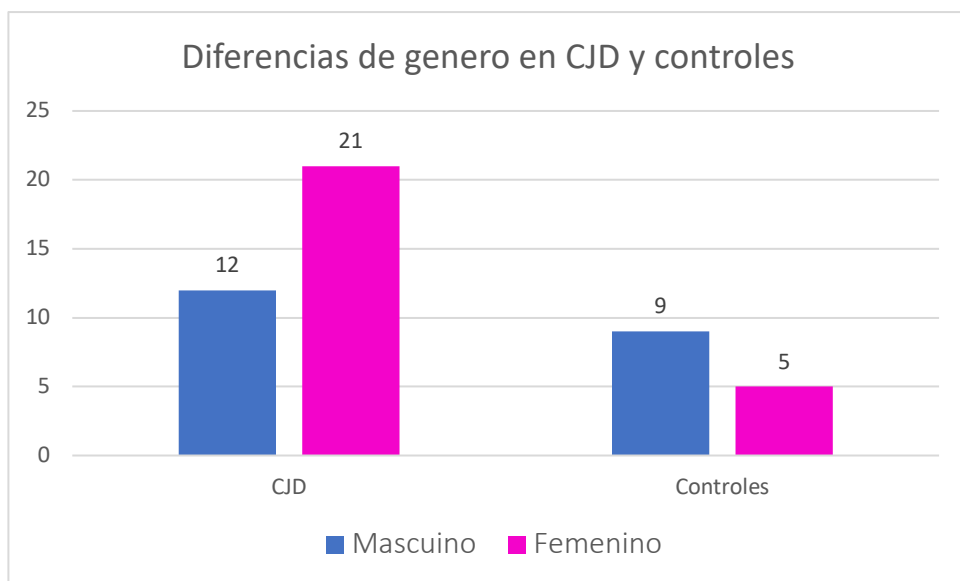


**Figura 4.** Gráfica de pastel donde podemos observar una leve predominancia de mujeres en el estudio, que incluye pacientes tanto con CJD como con encefalitis control no CJD.

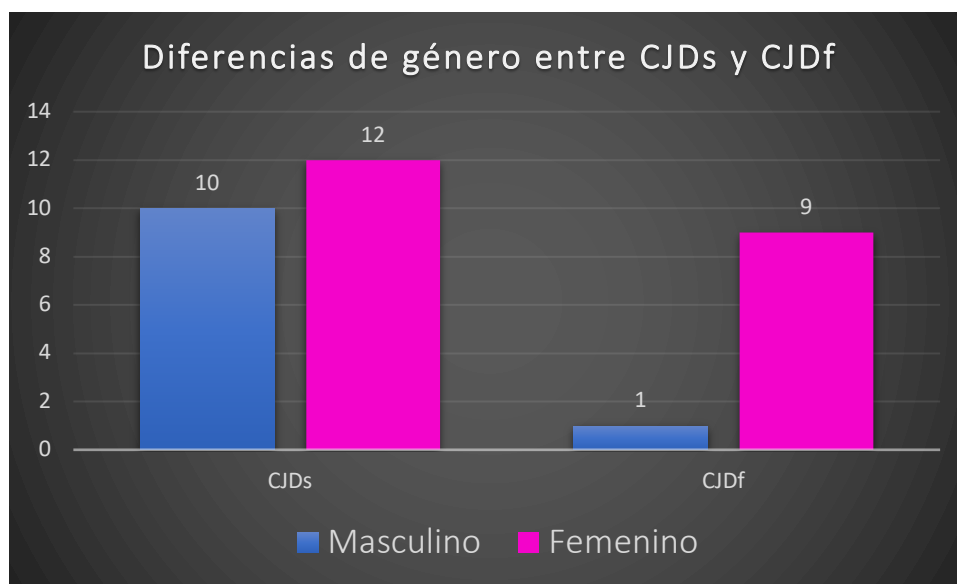
**Tabla 3.** Estadística descriptiva del género de los pacientes.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Mujer	26	56.5	56.5
Hombre	20	43.4	43.4
Total	46	99.9	99.9
Total		100.0	

Las mujeres comprendieron un grupo mayor en nuestra muestra, con 26 casos vs 20 en hombres, que nos arroja 56.5% mujeres y 43.4% hombres como lo podemos observar en la **Tabla 3** y en la **Figura 4**, en una gráfica de pastel. En la **Figura 5**, se aprecia en una gráfica de barras comparativa como predominan las mujeres en los pacientes con CJD mientras que en los controles predominan los hombres. También en la **Figura 6** observamos como las mujeres se ven mas afectadas tanto en CJDs, pero mucho mas evidente en CJDf, en el cual el 90% (9 casos de 10) son mujeres.



**Figura 5.** Gráfica de barras donde podemos apreciar las diferencias de género entre CJD y controles, se aprecia una mayoría de género femenino en los pacientes con CJD y de género masculino en pacientes control.



**Figura 6.** Gráfica de barras donde podemos apreciar las diferencias de género entre CJDs y CJDf, donde se observa una dominancia femenina, mas evidente en el grupo familiar donde 90% son mujeres.

Del total de 46 casos, 22 (44.9%) corresponden a CJDs, 10 (20.4%) corresponden a CJDf y el resto (14 o 28.6%) corresponden a encefalitis no CJD que fueron los controles, como se puede apreciar en la **Tabla 5**.

Tabla 4. Estadística descriptiva de las variables utilizadas en el estudio

**Estadística descriptiva de los valores de ADC**

	N	Range	Minimum	Maximum	Mean		Std. Deviation
	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Statistic	Std. Error	Statistic
Cab_caud_der	46	.75	.38	1.13	.7120	.02219	.15048
Cab_caud_izq	46	.60	.41	1.01	.6963	.01928	.13076
Putamen_der	46	1.07	.43	1.50	.7039	.02897	.19651
Putamen_izq	46	1.13	.47	1.60	.6822	.02672	.18125
Put_der_post	43	.48	.49	.97	.7244	.01871	.12271
Put_izq_post	43	.43	.52	.95	.7023	.01479	.09697
Talamo_der	43	.74	.46	1.20	.8114	.02192	.14375
Talamo_izq	43	.79	.51	1.30	.8086	.02249	.14746
Insula_der	43	.89	.72	1.61	.9553	.02513	.16481
Insula_izq	43	1.10	.68	1.78	.9914	.02956	.19387
Valid N (listwise)	43						

Fue interesante analizar las estadísticas descriptivas de los valores de ADC, como lo observamos en la **Tabla 4**, ya que vemos que hay algunos sitios donde el valor tuvo una desviación estándar mayor que otros. En esta estadística se engloban tanto pacientes controles como pacientes con CJDs y CJDf, y lo interesante es ver que correlaciona los sitios que encontramos con hiperintensidad mas frecuentemente en los pacientes con CJD (cabezas de los núcleos caudados y putámen de manera bilateral) tienen rangos un poco mas altos que el resto, explicado por que en estos sitios si existe una diferencia entre controles y CJD, lo que amplía el rango de valores, siendo una prueba exploratoria que nos indica que esos sitios pueden tener significancia estadística.

Es interesante ver el comportamiento de las ínsulas, principalmente la izquierda, muestran también variación. Esto es interesante porque las ínsulas son sitios que normalmente restringen tanto en encefalitis no CJD como en CJD, cuando generan el signo del ribete insular. Sin embargo, como podemos apreciar en los rangos estadísticos mínimos, no se encontraron valores bajos en ninguna de las dos patologías, por lo tanto, no tienen restricción real. Esto se puede deber a que como en las dos patologías se observa restricción en grado variable, ambas pueden o no tenerla y

esto genera un rango mayor. También hay que observar que no son ADC bajos. Esto seguramente puede ser por el tamaño del ROI, ya que se diseñó para valorar bien los ganglios de la base que son estructuras mas grandes que el grosor de la corteza, y posiblemente se esté muestreando una zona fuera de la corteza. Puede ser un sitio de exploración en el futuro, disminuir el ROI que se coloque en la corteza insular.

**Tabla 5.** Estadística descriptiva de las variables utilizadas en el estudio

**Comparación descriptiva de controles (0), CJDs (1) y CJDv (2)**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valid	0	14	28.6	30.4	30.4
	1	22	44.9	47.8	78.3
	2	10	20.4	21.7	100.0
	Total	46	93.9	100.0	

**Tabla 6.** Prueba de Kruskal Wallis para comparar valores de ADC en CJDs, CJDf y controles

**Pruebas estadísticas<sup>a,b</sup>**

	Caudado Der	Caudado izq	Putamen der ant	Putamen izq ant	Putamen der post	Putamen izq post	Talamo der	Talamo izq	Insula der	Insula izq
Chi-Square	15.956	15.476	21.532	22.155	16.399	16.148	5.020	8.873	3.458	4.263
df	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.081	.012	.178	.119

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: CJDs, CJDf v Controles

En la **Tabla 6**, al realizar la prueba de Kruskal Wallis, se demuestra una diferencia estadísticamente significativa para el valor de ADC en la cabeza del núcleo caudado derecha e izquierda, el putamen anterior derecho e izquierdo y para el putamen posterior derecho e izquierdo. Los tálamos y las ínsulas no mostraron significancia estadística para diferencias con el grupo control. Realizamos esta prueba, debido a que al igual que ANOVA, las variables son numéricas, el muestreo fue aleatorio y las variables se distribuyen de manera normal en la

población, por ejemplo, pacientes sanos tienen valores muy similares de ADC en lugares anatómicos iguales. En la prueba de Kruskal Wallis comparamos la media en vez del promedio.

**Tabla 7.** Prueba de ANOVA para comparar CJD v Controles en valores de ADC

**ANOVA**

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Cab_caud_der	Between Groups	.323	1	.323	20.388	.000
	Within Groups	.696	44	.016		
	Total	1.019	45			
Cab_caud_izq	Between Groups	.241	1	.241	20.054	.000
	Within Groups	.529	44	.012		
	Total	.769	45			
Putamen_der	Between Groups	.644	1	.644	25.935	.000
	Within Groups	1.093	44	.025		
	Total	1.738	45			
Putamen_izq	Between Groups	.534	1	.534	24.848	.000
	Within Groups	.945	44	.021		
	Total	1.478	45			
Put_der_post	Between Groups	.207	1	.207	19.932	.000
	Within Groups	.426	41	.010		
	Total	.632	42			
Put_izq_post	Between Groups	.096	1	.096	13.084	.001
	Within Groups	.299	41	.007		
	Total	.395	42			
Talamo_der	Between Groups	.102	1	.102	5.472	.024
	Within Groups	.766	41	.019		
	Total	.868	42			
Talamo_izq	Between Groups	.085	1	.085	4.221	.046
	Within Groups	.828	41	.020		
	Total	.913	42			
Insula_der	Between Groups	.080	1	.080	3.108	.085
	Within Groups	1.060	41	.026		
	Total	1.141	42			
Insula_izq	Between Groups	.013	1	.013	.337	.565
	Within Groups	1.566	41	.038		
	Total	1.579	42			



En la **Tabla 7** podemos observar también como al aplicar la prueba de ANOVA y agrupar todos los casos de CJD bajo una sola categoría y compararlos con los controles, se determina una significancia estadística importante, donde seguimos comprobando la utilidad de medir el valor de ADC a nivel de los ganglios de la base, específicamente las cabezas de los núcleos caudados y los putámenes de manera bilateral.

**Tabla 8.** Prueba de T de Student para comparar los casos CJDs con los casos control

Estadísticas grupales					
CJD v control	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean	
Caudado derecho	0	14	.8386	.09906	.02648
	1	22	.6745	.13790	.02940
Caudado izquierdo	0	14	.8057	.07335	.01960
	1	22	.6614	.11821	.02520
Putamen derecho	0	14	.8829	.22636	.06050
	1	22	.6468	.12365	.02636
Putamen izquierdo	0	14	.8450	.23546	.06293
	1	22	.6236	.08324	.01775
Putamen der post	0	11	.8427	.08968	.02704
	1	22	.7032	.11761	.02507
Putamen izq post	0	11	.7827	.08403	.02534
	1	22	.6968	.09162	.01953
Talamo derecho	0	11	.8945	.12094	.03647
	1	22	.7936	.15211	.03243
Talamo izquierdo	0	11	.8845	.07840	.02364
	1	22	.8077	.17204	.03668
Insula derecha	0	11	1.0291	.18987	.05725
	1	22	.9482	.17673	.03768
Insula izquierda	0	11	1.0209	.16257	.04902
	1	22	1.0177	.23330	.04974

En la **Tabla 8** podemos apreciar la comparación directa de los valores de ADC por grupo (Controles 0, CJDs1) comparando la forma esporádica con los controles, donde se observa que si

hay diferencias en los valores de ADC en los grupos, donde consistentemente, el grupo de CJDs fue mas baja que en el grupo de controles. De nuevo, esto resultó cierto para las cabezas de ambos caudados y ambos putamenes en sus porciones anterior y posterior. El valor promedio en el grupo de CJDs en estos sitios fue de  $0.70 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , mientras que el promedio dentro de los pacientes control fue de  $0.78 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . este resultado es muy interesante, ya que podríamos establecer un punto de corte alrededor de  $0.71\text{-}0.76 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  donde pudieran no encontrarse ninguna de las dos variables (control o CJDs).

Mas aún, si hacemos la misma comparación, pero de la forma familiar con los controles encontramos mayor diferencia, como lo podemos apreciar en la **Tabla 10**, donde vemos que en los putamenes los valores mas altos fueron de  $0.57$  y  $0.58 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  para el derecho y el izquierdo respectivamente, mientras que para los controles tienen promedios en este mismo sitio de  $0.88$  y  $0.84 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .

**Tabla 9.** Evaluación de los promedios de CJD con los de los controles

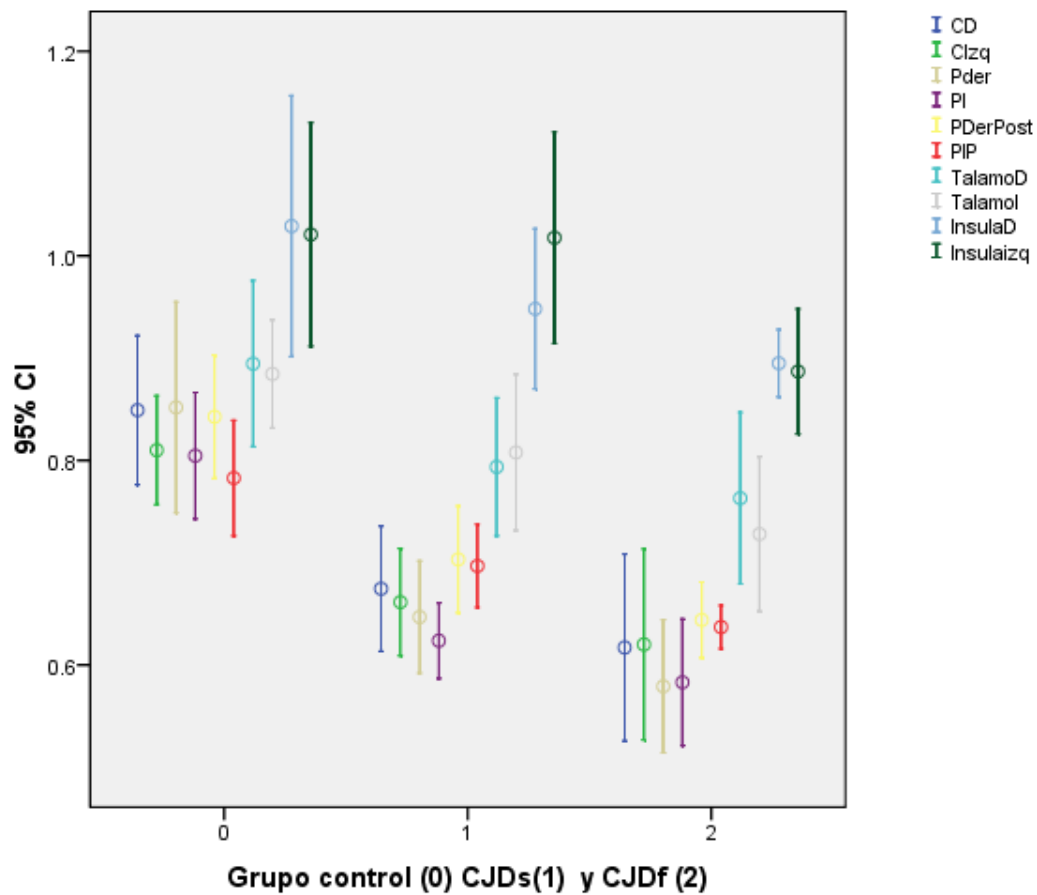
		Independent Samples Test								
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					95% Confidence Interval of the Difference	
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower	Upper
CD	Equal variances assumed	.918	.349	4.794	22	.000	.22157	.04622	.12571	.31743
	Equal variances not assumed			4.590	16.320	.000	.22157	.04827	.11941	.32374
Clzq	Equal variances assumed	1.532	.229	4.452	22	.000	.18571	.04172	.09920	.27223
	Equal variances not assumed			4.064	13.056	.001	.18571	.04570	.08702	.28441
Pder	Equal variances assumed	2.640	.118	4.000	22	.001	.30386	.07597	.14631	.46140
	Equal variances not assumed			4.536	18.200	.000	.30386	.06699	.16323	.44448
PI	Equal variances assumed	1.322	.263	3.344	22	.003	.26200	.07836	.09950	.42450
	Equal variances not assumed			3.819	17.468	.001	.26200	.06861	.11755	.40645
PDerPost	Equal variances assumed	7.590	.013	6.134	19	.000	.19873	.03240	.13092	.26654
	Equal variances not assumed			6.290	16.234	.000	.19873	.03159	.13183	.26563
PIP	Equal variances assumed	5.139	.035	5.191	19	.000	.14573	.02807	.08697	.20448
	Equal variances not assumed			5.398	12.630	.000	.14573	.02700	.08723	.20422
TalamoD	Equal variances assumed	.177	.678	2.526	19	.021	.13155	.05207	.02255	.24054
	Equal variances not assumed			2.530	18.910	.020	.13155	.05199	.02269	.24040
Talamol	Equal variances assumed	.169	.685	3.882	19	.001	.15655	.04032	.07215	.24095
	Equal variances not assumed			3.826	16.542	.001	.15655	.04091	.07004	.24305
InsulaD	Equal variances assumed	15.568	.001	2.171	19	.043	.13409	.06175	.00484	.26334
	Equal variances not assumed			2.270	11.281	.044	.13409	.05907	.00448	.26370
Insulaizq	Equal variances assumed	1.945	.179	2.325	19	.031	.13391	.05759	.01337	.25445
	Equal variances not assumed			2.392	15.426	.030	.13391	.05598	.01487	.25294

**Tabla 10.** Prueba de T de Student para comparar CJDf v Controles en valores de ADC

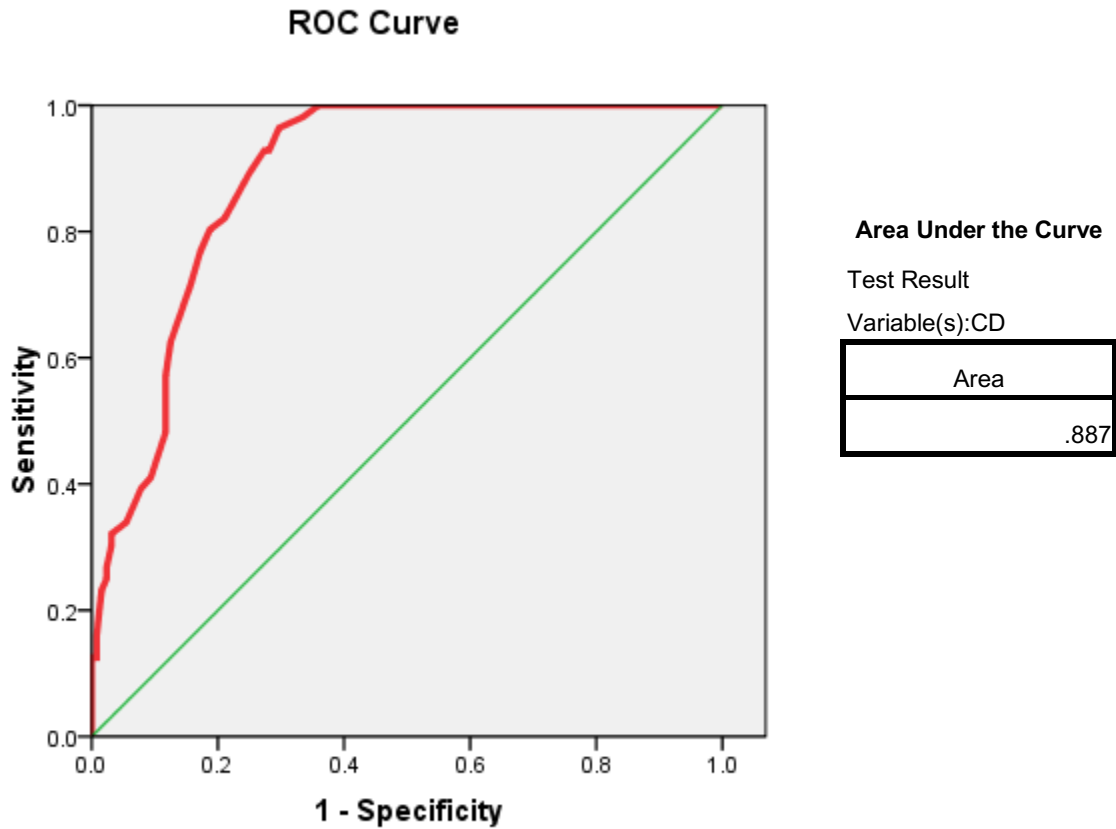
Control v CJDf	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
Caudado derecho 0	14	.8386	.09906	.02648
2	10	.6170	.12763	.04036
Caudado izquierdo 0	14	.8057	.07335	.01960
2	10	.6200	.13055	.04128
Putamen der 0	14	.8829	.22636	.06050
2	10	.5790	.09098	.02877
Putamen izq 0	14	.8450	.23546	.06293
2	10	.5830	.08642	.02733
Putamen der post 0	11	.8427	.08968	.02704
2	10	.6440	.05168	.01634
Putamen izq post 0	11	.7827	.08403	.02534
2	10	.6370	.02946	.00932
Talamo derecho 0	11	.8945	.12094	.03647
2	10	.7630	.11719	.03706
Talamo izquierdo 0	11	.8845	.07840	.02364
2	10	.7280	.10560	.03339
Insula derecha 0	11	1.0291	.18987	.05725
2	10	.8950	.04601	.01455
Insula izquierda 0	11	1.0209	.16257	.04902
2	10	.8870	.08551	.02704

En el caso de la **Tabla 9** evaluamos las diferencias de las medias entre CJDs y CJDf y podemos ver que no presentan significancia estadística para cabezas de núcleos caudados y putamen de manera bilateral.

Para comparar mejor los tres grupos, esto es, CJDs, CJDf y controles, realizamos una gráfica de puntos y líneas como se observa en la Figura 7, donde se observa que hay sitios donde se midió el ADC donde las líneas no se cruzan, obteniendo una buena significancia estadística, la cual nos ayuda a sugerir un punto de corte de  $0.7 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ . Es interesante ver que los sitios donde no hubo poder discriminatorio de la prueba (tálamos e ínsulas), hay una mayor dispersión de los resultados. No se encontraron diferencias útiles entre CJDs y CJDf.



**Figura 7.** Gráfica de puntos y líneas con intervalo de confianza de 95% donde se comparan los tres grupos por separado, Controles en primera instancia, CJDs en segundo lugar y CJDf en el tercer grupo, con la longitud de la línea indicando la dispersión de la muestra para cada sitio medido, donde se aprecia una diferencia estadísticamente significativa para diferenciar CJD de los controles, debido a que hay sitios donde no se cruzan los resultados en la extensión de la línea, lo que nos sugiere establecer un punto de corte alrededor de  $0.7 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ .



Diagonal segments are produced by ties.

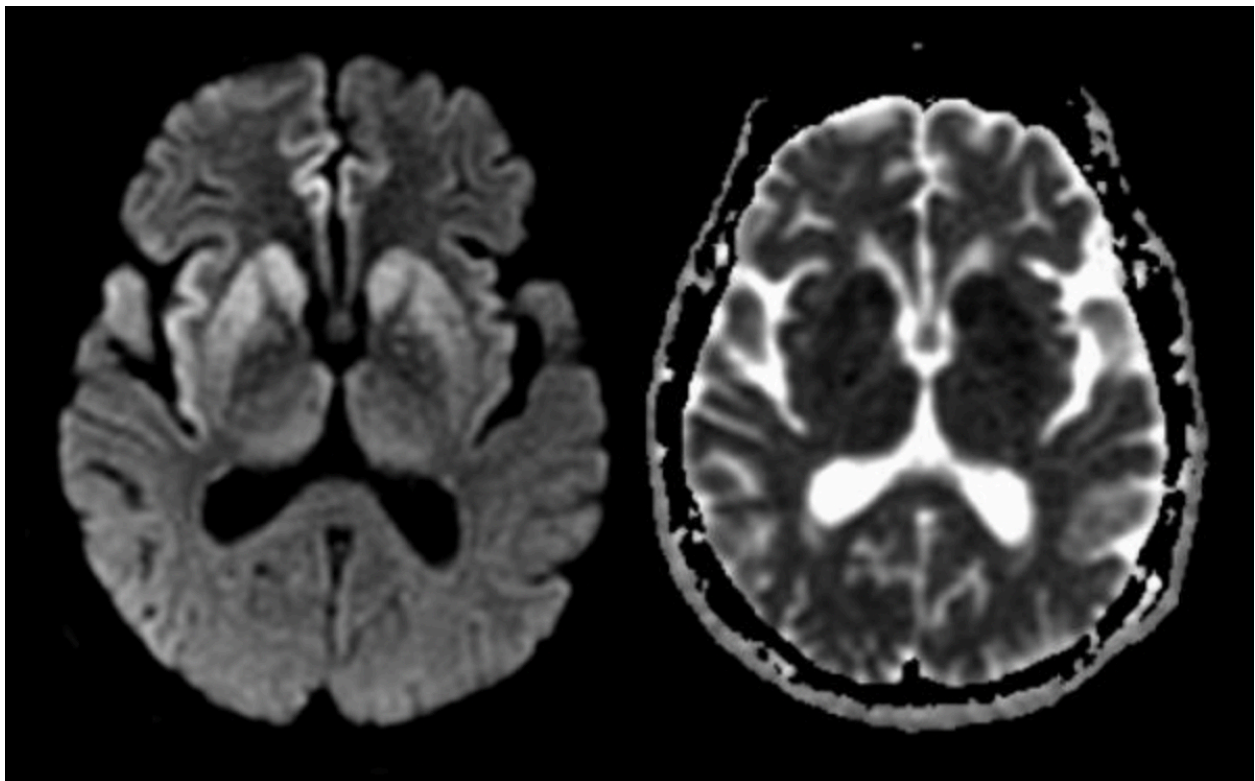
**Figura 8.** Curva ROC donde podemos apreciar una buena sensibilidad y especificidad de la prueba, con un valor del área bajo la curva de 0.887.

Por último, la curva ROC otorgó una muy buena sensibilidad y especificidad para la prueba como marcador de CJD. El valor de área bajo la curva es de 0.887, casi de 0.9 (mostrando muy buena calidad diagnóstica de este marcador), donde podemos observar en la **Figura 8** que la curva de nuestra prueba se encuentra muy por encima del valor 0.5 (50-50 posibilidades de ser efectiva). Esto se realizó juntando los valores de ADC de todos los sitios y agrupando CJDs y CJDf para compararlos con los grupos controles.

## DISCUSIÓN

La literatura científica ya ha mostrado que la RM es un método útil para el diagnóstico de CJD, tanto que se ha integrado a los criterios diagnósticos de la OMS<sup>13-15,17</sup>. La principal utilidad de la RM radica en el incremento de la intensidad de señal que se observa a nivel de los ganglios de la base, observable en secuencias T2, FLAIR y DWI<sup>25</sup>.

El hallazgo que se ha caracterizado como mas específico es la restricción a la difusión, como se puede apreciar en la Figura 9, la cual se cree que es una combinación de la microvacuolización de las estructuras neuronales y depósito de la proteína<sup>12</sup>. Estos cambios no se observan en toda la enfermedad, pero aun así es un marcador temprano ya que desde la tercera semana se empieza a observar la restricción a la difusión<sup>24</sup>.



**Figura 9.** Imagen de RM axial a nivel de los ganglios de la base en secuencia DWI (izquierda) y el mapa de ADC (derecha), donde se observan los hallazgos característicos de CJD, con marcada hiperintensidad de las cabezas de los núcleos caudados y de los putámenes con gradiente en sentido anteroposterior. Los tálamos se observan discretamente hiperintensos, pero sin la intensidad de las estructuras previamente descritas, en este sitio no se observaron valores de ADC con significancia estadística. En el mapa de ADC (derecha), se observa hipointensidad en las regiones en las que DWI muestra hiperintensidad, estableciendo que se trata de restricción real. La corteza insular y el cíngulo también muestran hiperintensidad, con hipointensidad en mapa de ADC (signo del ribete cortical), sin embargo, no se demostró significancia estadística del valor de ADC, posiblemente secundario al tamaño del ROI. No se observa hiperintensidad de la corteza occipital.

Lo que no está muy estudiado es los valores de ADC como marcador. Nuestro estudio demostró una gran utilidad del valor específico del ADC. Encontramos que los sitios de mayor rendimiento son las cabezas de ambos núcleos caudados y la porción anterior de los putámenes, ya que característicamente se puede observar un gradiente de hiperintensidad, lo que explicaría la menor restricción de la porción posterior del putamen. También se ha reportado restricción en la corteza occipital<sup>30</sup>, pero al no observarlo en la mayoría de nuestros pacientes (**Figura 9**) decidimos no incluirlo en el estudio.

Nuestro estudio tiene un gran valor ya que solo utilizamos pacientes con todos los marcadores positivos y diagnósticos diferenciales excluidos o que tuvieran biopsia o RT-QuIC. Esto nos da una gran certeza a la hora de valorar pacientes que presentaron o no hiperintensidades.

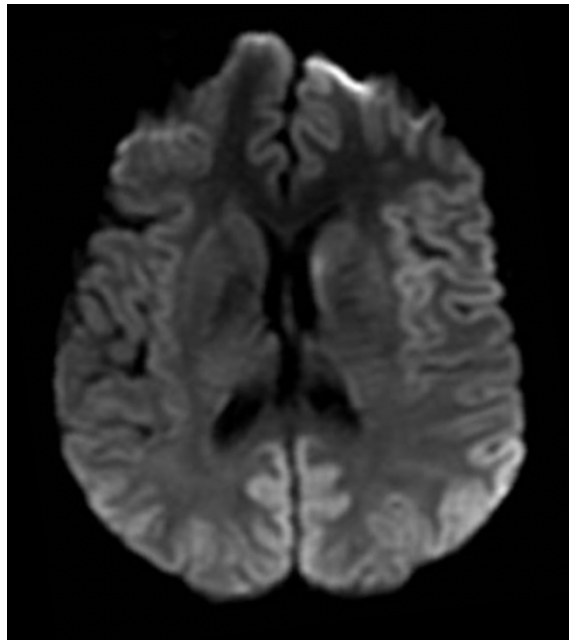
Los tálamos no mostraron significancia estadística, en ocasiones se observaba hiperintensidad (**Figura 9**), sin embargo, no fue constante y no tenía valores bajos de ADC de manera sistemática. Se podría encontrar mayor rendimiento en la forma variante, pero como no tenemos casos, no tiene relevancia para nuestro estudio. Aún así el ROI del tálamo se colocó en el pulvinar.

Las ínsulas tampoco mostraron significancia estadística como marcador, aunque es posible que sea una cuestión técnica del tamaño del ROI, ya que en un esfuerzo por estandarizar las medidas, se realizó del mismo tamaño en los diferentes segmentos en un mismo paciente, por lo cual puede ser una cuestión de área de muestreo, ya que visualmente si se apreciaba hiperintensidad y restricción en los mapas de ADC en muchos de los casos de CJD.

A diferencia de estudios previos, nuestro estudio mostró valores de ADC menores en CJDf que en CJDs, sobre todo comparando con estudios previos, específicamente el realizado en el instituto, en el cual el hallazgo fue lo opuesto. Sin embargo, nuestra muestra es mucho más grande y analizando algunos de los casos de estudios previos que tenemos en nuestra base de datos, no se tenían comprobados como CJD, y resultaron ser otro diagnóstico. La significancia estadística del ADC como marcador de CJD es aún más potente en casos familiares que en casos esporádicos.

Una situación muy interesante que llamó nuestra atención es que casi la totalidad de los casos del CJD ya sea esporádicos o familiares tenían algún tipo de restricción a la difusión. El patrón de hiperintensidad marcada en las cabezas de los núcleos caudados y putamen con gradiente era

lo mas común, pudiendo ser asimétrico o no, lo cual se constata en los valores de ADC. Sin embargo, había casos en los que no se observó este patrón, y la hiperintensidad no era evidente inicialmente, sin embargo, un análisis cuidadoso lograba mostrar restricción en algún sitio, como se muestra en la **Figura 10**.



**Figura 10.** Secuencia DWI axial a nivel de los ganglios de la base en un paciente con CJD. A primera vista no tiene restricción en los ganglios de la base, sin embargo, en la cabeza y cuerpo del núcleo caudado se observa una pequeña hiperintensidad la cual se demostró en los mapas de ADC. Se observa también restricción cortical insular y occipital.

Esta observación es interesante porque en casos como este donde la restricción de los ganglios de la base no era con el patrón habitual, se encontraron valores bajos de ADC al momento de realizar los mapas, lo cual sugiere que el valor de ADC puede ser de utilidad incluso en casos donde no se observe hiperintensidad franca en DWI en los ganglios de la base.

En esta misma observación, también se tuvo el caso de pacientes control que tenían aparentes hiperintensidades en los ganglios de la base, sin embargo, sus valores de ADC no fueron bajos. Esto convierte al valor de ADC en una herramienta poderosa para el diagnóstico de CJD. Otro punto a favor de este análisis es nuestra selección de controles, quienes realmente tienen las mismas características clínicas al ingreso que los casos de CJD.

Es importante notar como la combinación de las diferentes pruebas terapéuticas incrementa la certeza diagnóstica. Conforme se tienen técnicas de imagen avanzadas, es posible



encontrar cada vez mas información que sea mas certera y específica. Un esfuerzo por añadir herramientas al diagnóstico no solo se traduce en mayor certeza diagnóstica, probablemente también ayude a prescindir de otras pruebas en el futuro. La imagen es conveniente y práctica. Es un componente estándar en el abordaje diagnóstico en cualquier paciente con problemas neurológicos.

Una de nuestras limitantes es nuestro pequeño número de casos, sin embargo, hay que recordar que es una enfermedad poco frecuente. También tenemos como problema que muchos de los pacientes no tenían información completa o suficiente para hacer el diagnóstico y para incluirlo en nuestro estudio. Es necesario ampliar la base de datos de manera prospectiva, para recabar toda la información y mejorar la estadística de este estudio.

## CONCLUSIÓN

La RM es una pieza clave en el diagnóstico de pacientes con CJD. Los valores de ADC tienen el potencial de ser un marcador bastante específico para el diagnóstico. Desde el 2010 la OMS recomienda realizar una RM con secuencia de DWI a todo paciente con demencia rápidamente progresiva, nosotros añadiríamos la medición de valores de ADC a nivel de las cabezas de los núcleos caudados y de los putámenes. Se calculó un punto de corte de  $0.7 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ , que tiene la mejor discriminación de pacientes con CJD y pacientes sin esta patología. No es posible distinguir entre la forma familiar y la esporádica, aunque la familiar tiende a tener valores mas bajos de ADC.

Es necesario un estudio prospectivo para el análisis adecuado de este marcador, como se planea realizar, aumentando así el poder estadístico de nuestros resultados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fragoso DC, Lio A, Mota D, et al. Imaging of Creutzfeldt-Jakob Disease: Imaging Patterns and Their Differential Diagnosis. *Radiographics*. 2017;37(4):234-257. doi:10.1148/rg.2017160075
2. Holman RC, Belay ED, Christensen KY, et al. Human prion diseases in the United States. *PLoS One*. 2010. doi:10.1371/journal.pone.0008521
3. Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, et al. Brain biopsy in patients with suspected Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurosurg*. 2008. doi:10.3171/jns/2008/109/10/0735
4. Warren JD, Schott JM, Fox NC, et al. Brain biopsy in dementia. *Brain*. 2005. doi:10.1093/brain/awh543
5. Safar JG, Geschwind MD, Deering C, et al. Diagnosis of human prion disease. *Proc Natl Acad Sci*. 2005. doi:10.1073/pnas.0409651102
6. Green AJE. RT-QuIC: a new test for sporadic CJD. *Pract Neurol*. 2019;19(1):49-55. doi:10.1136/practneurol-2018-001935
7. Spielmeyer W. Die Histopathologische Forschung in der Psychiatrie. *Klin Wochenschr*. 1922. doi:10.1007/bf01716575
8. Nevin S, Mcmenemey WH, Behrman S, Jones DP. Subacute spongiform encephalopathy—a subacute form of encephalopathy attributable to vascular dysfunction (spongiform cerebral atrophy). *Brain*. 1960. doi:10.1093/brain/83.4.519
9. Gajdusek DC. Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. *Science*. 1977.
10. Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ, Bernoulli C, Asher DM. Creutzfeldt-Jakob disease: Patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol*. 1979. doi:10.1002/ana.410050212
11. Gálvez S, Cartier L. Computed tomography findings in 15 cases of Creutzfeldt-Jakob disease with histological verification. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984. doi:10.1136/jnnp.47.11.1244
12. Gertz H-J, Henkes N, Cervos-Navarro J. Creutzfeldt-Jakob disease: Correlation of MRI and neuro-pathologic findings. *Neurology*. 2012. doi:10.1212/wnl.38.9.1481
13. Barboriak DP, Provenzale JM, Boyko OB. MR diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: Significance of high signal intensity of the basal ganglia. *Am J Roentgenol*. 1994. doi:10.2214/ajr.162.1.8273652
14. Urbach H. Creutzfeldt-Jakob disease: Analysis of the MRI signal. *Neuroreport*. 2000. doi:10.1097/00001756-200011270-00001
15. Collie DA. The role of MRI in the diagnosis of sporadic and variant Creutzfeldt-Jakob disease. *JBR-BTR*. 2001.
16. Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, et al. Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: High sensitivity and specificity for diagnosis. *Am J Neuroradiol*. 2005.
17. Manix M, Kalakoti P, Henry M, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy. *Neurosurg Focus*. 2015;39(5):E2. doi:10.3171/2015.8.focus15328

18. Gambetti P, Kong Q, Zou W, Parchi P, Chen SG. Sporadic and familial CJD: Classification and characterisation. *Br Med Bull.* 2003. doi:10.1093/bmb/66.1.213
19. Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol.* 2006. doi:10.1016/j.clinph.2005.12.007
20. Stoeck K, Sanchez-Juan P, Gawinecka J, et al. Cerebrospinal fluid biomarker supported diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease and rapid dementias: A longitudinal multicentre study over 10 years. *Brain.* 2012. doi:10.1093/brain/aws238
21. Castellani RJ, Colucci M, Xie Z, et al. Sensitivity of 14-3-3 protein test varies in subtypes of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology.* 2004. doi:10.1212/01.WNL.0000135153.96325.3B
22. Will RG. Acquired prion disease: Iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. *Br Med Bull.* 2003. doi:10.1093/bmb/66.1.255
23. P. B, J.-P. B, M. P, T. S. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: The waning of an era. *Neurology.* 2006;67(3):389-393. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed7&NEWS=N&AN=2006387035>.
24. Demaerel P, Sciot R, Robberecht W, et al. Accuracy of diffusion-weighted MR imaging in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol.* 2003. doi:10.1007/s00415-003-0983-6
25. Na DL, Suh CK, Choi SH, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in probable Creutzfeldt-Jakob disease: A clinical-anatomic correlation. *Arch Neurol.* 1999. doi:10.1001/archneur.56.8.951
26. Mittal S, Farmer P, Kalina P, Kingsley PB, Halperin J. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging with neuropathology in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol.* 2002. doi:10.1001/archneur.59.1.128
27. Urbach H, Klisch J, Wolf HK, Brechtelsbauer D, Gass S, Solymosi L. MRI in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: Correlation with clinical and neuropathological data. *Neuroradiology.* 1998. doi:10.1007/s002340050542
28. Meissner B, Körtner K, Bartl M, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: magnetic resonance imaging and clinical findings. *Neurology.* 2004.
29. Meissner B, Kallenberg K, Sanchez-Juan P, et al. Isolated cortical signal increase on MT imaging as a frequent lesion pattern in sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Am J Neuroradiol.* 2008. doi:10.3174/ajnr.A1122
30. Gao T, Lyu JH, Zhang JT, et al. Diffusion-weighted MRI findings and clinical correlations in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol.* 2015;262(6):1440-1446. doi:10.1007/s00415-015-7723-6
31. Mendez OE, Shang J, Jungreis CA, Kaufer DI. Diffusion-weighted MRI in Creutzfeldt-Jakob disease: A better diagnostic marker than CSF protein 14-3-3? *J Neuroimaging.* 2003. doi:10.1177/1051228403251085
32. Ukisu R, Kushihashi T, Kitanosono T, et al. Serial diffusion-weighted MRI of Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Roentgenol.* 2005. doi:10.2214/ajr.184.2.01840560
33. Murata T, Shiga Y, Higano S, Takahashi S, Mugikura S. Conspicuity and evolution of lesions in Creutzfeldt-Jakob disease at diffusion-weighted imaging. *Am J Neuroradiol.* 2002.
34. Burdette JH, Ricci PE, Petitti N, Elster AD. Cerebral infarction: Time course of signal

- intensity changes on diffusion-weighted MR images. *Am J Roentgenol*. 1998. doi:10.2214/ajr.171.3.9725318
35. H. H, S. W, D. S, et al. Brain-water diffusion coefficients reflect the severity of inherited prion disease. *Neurology*. 2010;74(8):658-665. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed9&NEWS=N&AN=2010142150>.
  36. Riva-Amarante E, Jiménez-Huete A, Toledano R, et al. Utilidad de la resonancia magnética cerebral con secuencia de difusión y valor b alto en el diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Neurología*. 2011. doi:10.1016/j.nrl.2010.12.003
  37. Kim JH, Choi BS, Jung C, Chang Y, Kim S. Diffusion-weighted imaging and magnetic resonance spectroscopy of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: Correlation with clinical course. *Neuroradiology*. 2011;53(12):939-945. doi:10.1007/s00234-010-0820-4