



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEURORRADIOLOGIA
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA
“DR. MANUEL VELASCO SUÁREZ”
DEPARTAMENTO DE NEUROIMAGEN.

***EL COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE
(ADC) COMO MARCADOR PARA EL DIAGNÓSTICO
DE LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB***

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN NEURORRADIOLOGIA

PRESENTA:

DRA. RAQUEL ESKENAZI BRISEÑO

TUTORES:

Dra. Marie-Catherine Boll Woehrlen Lab. de Investigación Clínica
Dr. Jesús Taboada Barajas Jefe del servicio de Neuroimagen
Dr. Rodolfo Zavaleta Antúnez Neurorradiólogo

MÉXICO, DF

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA

“MANUEL VELASCO SUÁREZ”

Dr. Nicasio Arriada Mendicoa

Director de enseñanza INNN “MVS”

Dr. Jesús Rodríguez Carbajal

Profesor titular de la especialidad de Neurorradiología INNN “MVS”

Dra. Marie-Catherine Boll Woehrlen

Lab. de Investigación Clínica INNN “MVS”

Tutora de tesis

Dr. Jesús Taboada Barajas

Jefe del servicio de Neuroimagen INNN “MVS”

Tutor de tesis

Dr. Rodolfo Zavaleta Antúnez

Neurorradiólogo

Tutor de tesis

Dra. Raquel Eskenazi Briseño

Autor

TESIS DE NEURORRADIOLOGÍA

TITULO:

“El Coeficiente de Difusión Aparente (ADC) como marcador para el diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob”

AUTOR:

Dra. Raquel Eskenazi Briseño.

INSTITUCIÓN:

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Dr. Manuel Velasco Suárez”.

TUTORES:

Dra. Marie-Catherine Boll Woehrlen
Lab. de Investigación Clínica INNN “MVS”

Dr. Jesús Taboada Barajas
Jefe del servicio de Neuroimagen INNN “MVS”

Dr. Rodolfo Zavaleta Antúnez
Neurorradiólogo

COAUTORES:

Dra. Adilia Guadamuz de Castro
Neurorradióloga

Dr. Oscar Marrufo Meléndez
Ingeniero Biomédico, Adscrito al departamento de Neuroimagen INNN “MVS”

AGRADECIMIENTOS

A *mi madre* por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido llegar hasta aquí, pero sobre todo, por su amor.

A *mi hermana Brenda* por ser el ejemplo de una hermana mayor, de la cual aprendí aciertos y de momentos difíciles; *a mis queridos sobrinos Abraham y Jacob*, que con sólo su alegría me llenan de vida y ganas de luchar cada día más, por ellos y por su bienestar.

A *mi prometido Gabriel* por animarme y apoyarme, por permanecer junto a mí en lo bueno y en lo malo, porque aprendimos a respetarnos y valorarnos a pesar de la distancia, porque hemos podido afrontar tormentas severas y porque gracias a él pude lograr más de lo que podría lograr sola.

A *mis maestros* por compartir su conocimiento ayudando en mi formación, en especial al *Dr. Roger Carrillo* por estar pendiente de nosotros, por preocuparse por enseñarnos y por su amistad.

De igual manera quiero agradecer *a mis tutores* de tesis la *Dra. Catherine Boll* por aceptarme para realizar esta tesis bajo su dirección. Su apoyo, su tiempo y confianza en mi trabajo así como su capacidad para guiar mis ideas ha sido un aporte invaluable. *A mi jefe* el *Dr. Jesús Taboada* por los permisos, por las facilidades durante mi residencia y para la elaboración de esta tesis. Al *Dr. Rodolfo Zavaleta* no solo por su gran apoyo en la realización de este trabajo y durante mi formación, sino por su amistad incondicional, por sus consejos personales y académicos, gracias por escucharme y por las innumerables sesiones académicas en las que con su intervención salía al rescate.

Gracias también *a mis queridos compañeros residentes*, que me apoyaron y me permitieron entrar en su vida durante estos dos años de convivir dentro y fuera del instituto, en *especial a mis amigos* el *Dr. Alejandro Rodríguez* por hacer agradable hasta los momentos difíciles, a la *Dra. Alma Alvarado* no solo por compartir la misma habitación, sino por sus consejos cabalísticos que hicieron de mí una mejor persona, a la *Dra. Alexa Díaz* y a la *Dra. Marely Bravo* por alegrarme los días con sus ocurrencias y al *Dr. Omar Belio* por su compañía y comprensión en todo momento, gracias.

Para todos los miembros del departamento de Neuroimagen: técnicos radiólogos y personal administrativo, vayan también mis más sinceros agradecimientos.

INDICE

RESUMEN.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
ANTECEDENTES.....	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	11
HIPOTESIS.....	12
OBJETIVOS.....	13
JUSTIFICACIÓN.....	14
METODOLOGÍA.....	15
RESULTADOS.....	17
DISCUSIÓN.....	25
CONCLUSIÓN.....	26
CASOS.....	27
BIBLIOGRAFÍAS.....	29
ANEXOS.....	30

RESUMEN

Introducción: La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ) es una enfermedad cerebral mortal, muy poco frecuente, ocasionada por un prion; y se comporta inicialmente como una demencia rápidamente progresiva. Existen muchas semejanzas clínicas con otras causas de demencia rápidamente progresiva. Tradicionalmente los estudios de imagen (TAC y RM) no tenían la sensibilidad para establecer los cambios que desencadena esta enfermedad y por tanto eran reportados como normales. Sin embargo con el advenimiento de nuevas técnicas de imagen por resonancia magnética se han demostrado los cambios que explicaremos a detalle con el uso de secuencias de difusión, FLAIR y T2. Recientemente han reportado algunos casos donde se les calculó el valor del coeficiente de difusión aparente, sin embargo la mayoría de estudios no han podido correlacionarse con histopatología o molecular, o bien el tamaño de la muestra ha sido insuficiente.

Objetivo: Medir y analizar los valores de coeficiente de difusión aparente (ADC) en los núcleos grises de la base y corteza cerebral en pacientes con demencia rápidamente progresiva para determinar mediante el valor de ADC a los pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob.

Metodología: Es un estudio observacional comparativo, descriptivo y analítico de casos y controles. Se estudiaron 24 pacientes con demencia rápidamente progresiva (DRP), a los cuales se les realizó estudio de resonancia magnética cerebral estructural e incluyendo secuencia Flair T2 y difusión en plano axial. Se realizó medición de ADC mediante la colocación de marcadores (ROI) en el núcleo caudado, núcleo lenticular, tálamo y en la corteza cerebral, comparando estos valores con sujetos control sin patología y se midió a proteína 14-3-3 en LCR en aquellos pacientes que clínicamente y por imagen se comportaron como ECJ de tipo familiar.

Resultados: Se encontró una sensibilidad del 100% y una especificidad del 75% de la medición de los valores del ADC de $0.000558 \text{ mm}^2/\text{S}$ en el núcleo caudado y núcleo lenticular para la ECJ. Se obtuvo una $P < 0.05$ significativa del valor de ADC en núcleo caudado y núcleo lenticular de manera bilateral y el tálamo izquierdo al realizar el análisis de pruebas no paramétricas.

Conclusión: Los valores de ADC por debajo de 0.000558 en el núcleo caudado y núcleo lenticular se correlacionan con enfermedad de Creutzfeldt- Jakob.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es una forma rara de demencia causada por un agente denominada “prión”, compuesto de proteína proteasa resistente. Se han reconocido varios subtipos. La forma clínica más común es la esporádica (ECJe), que tiene una incidencia de aproximadamente uno en un millón anualmente. Formas más raras incluyen la iatrogénica y la familiar. En 1996, una nueva y distinta forma clinicopatológica de ECJ fue descrita, denominada ECJ variante (ECJv), cuyos primeros casos se observaron en Gran Bretaña. Las manifestaciones clínicas incluyen demencia rápidamente progresiva asociada a ataxia, mioclonias, signos piramidales o extrapiramidales. (3)

Los criterios actuales de la OMS para Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob son:

I-Demencia rápidamente progresiva

II-Signos Clínicos:

- a) Mioclonias
- b) Problemas Cerebelosos o de la vía visual
- c) Características Piramidales o extrapiramidales
- d) Mutismo acinético

III- EEG típico (Complejos de ondas agudas periódicas).

La tríada diagnóstica con demencia rápidamente progresiva, mioclonias y descargas de ondas periódicas en el electroencefalograma (EEG) puede faltar en aproximadamente el 25% de los casos (1). (ver anexo 1).

En cuanto a los estudios por neuroimagen la tomografía axial computada (TAC) craneal carece de un patrón característico en la ECJ. En la mayoría de los pacientes es normal o pone de manifiesto únicamente una disminución de volumen cerebral, más o menos importante pero inespecífica (3). La resonancia magnética (RM) convencional ha demostrado tener una mayor utilidad para el diagnóstico (Schöter et al., 2000) y puede demostrar anomalías en los núcleos grises de la base, tálamo y corteza cerebral (aumento de la señal en la secuencia ponderada T2, densidad de protones, FLAIR y (DWI) difusión) (4, 5, 6). Sin embargo, el 21% de los pacientes con ECJ tienen RMc normal (6).

La secuencia de difusión es más sensible que la ponderada en T2 y Flair a los cambios patológicos que ocurren en ECJ y puede ser de utilidad en el diagnóstico precoz.

La secuencia de difusión es el desplazamiento aleatorio que realizan las moléculas de agua cuando las mismas son inducidas térmicamente. Las aplicaciones de la difusión han sido en infartos isquémicos y para diferenciar entre tumores y otras masas no neoplásicas. Además se puede evaluar el edema citotóxico o vasogénico, la densidad celular y el contenido de áreas quísticas (2).

Para cuantificar el grado de movimiento del agua es necesario procesar las imágenes de difusión y obtener mapa denominado “coeficiente de difusión aparente” (ADC) (2).

Al contrario de las imágenes de difusión, las zonas con restricción del movimiento de agua tendrán valores bajos de ADC y aparecerán como áreas de hipointensidad de señal en éstos mapas. El mapa ADC es usado para determinar si la señal anormal de la difusión es causado por restricción de la difusión o se debe al efecto brillante del T2, como en los infartos subagudos o crónicos. El mapa ADC representa el grado de difusibilidad de la molécula de agua (2).

Actualmente se han identificado en ECJ áreas de DWI restringida, tanto en la corteza cerebral como en la sustancia gris profunda (4,7,8). Para aumentar la sensibilidad y especificidad de estos hallazgos se propone el posprocesamiento y la medición de los valores del ADC en el núcleo caudado, núcleo lenticular, tálamo y corteza cerebral (11,12, 13) aportando información adicional a las secuencias de la resonancia magnética convencional y de la secuencia de difusión, siendo una herramienta útil para que el neurorradiólogo pueda brindar un diagnóstico más preciso.

ANTECEDENTES

En 1920, Creutzfeldt y, posteriormente, Jakob describen una encefalopatía con demencia rápidamente progresiva y, desde entonces, este padecimiento lleva el nombre de estos dos médicos alemanes. Como dato curioso, cabe decir que ni el paciente descrito por Creutzfeldt ni dos de los cinco descritos por Jakob cumplirían, a día de hoy, los criterios diagnósticos de la enfermedad; es decir, se trataba muy probablemente de otras encefalopatías diferentes a la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (ECJ). (3)

En cuanto a los estudios de neuroimagen, específicamente la resonancia magnética, se han descrito diversos hallazgos en pacientes con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob tanto esporádica como en la nueva variante. Desde la década de 1980, la resonancia magnética ha tenido una gran importancia en el diagnóstico del padecimiento. (6,12). En 1992 Falcone y cols (14) informó afectación focal simétrica de la corteza occipital en la ECJ. La participación de la corteza cerebral y sustancia blanca ha sido reportada por algunos autores. Kruger y cols (14) reportaron una panencefalitis tipo de ECJ con una amplia participación de la sustancia blanca periventricular mostrando cambio en la intensidad de señal en la secuencia de T2. Yamamota y Morimatsu (14) comentaron que las imágenes potenciadas en T2 puede mostrar el cambio de intensidad de señal alta en los núcleos grises de la base en etapa temprana.

Bing-Chang Tzeng en 1997 en la republica China reportan un caso de ECJ, las anomalías iniciales RM se limitaron a los núcleos grises de la base. El seguimiento del estudio por RM reveló una progresión significativa e igual de la enfermedad en la sustancia gris y la sustancia blanca (14).

La resonancia magnética (RM) convencional ha demostrado tener una mayor utilidad para el diagnóstico (Schöter et al., 2000), hasta ahora se ha descrito la existencia de aumento en la intensidad de señal en las secuencias T2 en los ganglios basales y en el área cortical, predominantemente en la occipital y la temporal (4-13). Después se realizó un estudio para evaluar el uso de la secuencia de difusión en la resonancia magnética como un marcador temprano en el diagnóstico de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. (6,7)

En el 2005 Geoffrey y cols estudiaron a 40 pacientes sobre la sensibilidad y especificidad de la secuencia de difusión y de la secuencia ponderada en Flair T2, obteniendo 91% de sensibilidad y 95 % de especificidad (4). Un año después Ryutarou Ukisu refiere que en las primeras etapas de Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, las áreas de intensidad de señal anormales en las imágenes ponderadas en difusión puede estar limitado a la corteza cerebral, en esta circunstancia, la diferenciación de otros trastornos del sistema nervioso, que también se manifiesta por demencia progresiva y por áreas de intensidad de señal anormal cortical en imágenes de difusión, es esencial. (5)

Romero y colaboradores en el 2008 reportaron cuatro casos de ECJ forma esporádica, confirmadas por biopsia cerebral, a los cuales aparte de realizarles las secuencias convencionales de T2 Flair y de difusión, se les midió el valor del coeficiente de difusión aparente (CDA),(6) sin embargo la muestra resultó insuficiente. R.K. Fulbright (7) realiza un estudio ciego donde respalda las recomendaciones recientes de la RM.

En el 2009 D.N. Manners y cols correlacionaron las reducciones en los valores del ADC, que suelen encontrarse en los pacientes con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob antes de la muerte, con cambios espongiiformes visto en la autopsia (8).

H. Lee también estudio los hallazgos de difusión por RM pero aumento el valor de b convencional (1000s/mm²) a (2000s/mm²) y observo mayor intensidad en los núcleos grises de la base, se debe tener cuidado al combinar los estudios que utilizan diferentes factores b debido a la alteración de la intensidad de señal por ruido, sin embargo puede ofrecer más información en los casos dudosos, y los resultados confirman y amplían el papel central de difusión en las enfermedades priónicas humanas (9). Riva-Amarante y cols (15) realizo el mismo estudio pero aumento el valor de b (3000s/mm²) en la secuencia de difusión y refiere que puede aumentar la sensibilidad para diagnosticar ECJ, permitiendo la detección de casos en los que la DWI convencional es normal.

Por otro lado D. Galanaud y cols (11) combinaron la secuencia de difusión, calcularon el valor del CDA y realizaron espectroscopia en las áreas con alteración de señal, donde mencionan hiperintensidad en secuencia de difusión y disminución del pico de NAA en la espectroscopia. Concluyendo que los valores de ADC y cambios metabólicos no se correlacionan. Por lo que este artículo únicamente proporciona información útil para la comprensión de los procesos fisiopatológicos subyacentes a las enfermedades priónicas.

S. Ortega-Cuberoa (12) en el 2011 combinan la RM convencional y funcional, en este artículo se revisaron los hallazgos de neuroimagen que han sido descritos para cada tipo de prionopatía en pacientes con un diagnóstico de certeza. La inclusión de las secuencias DWI y FLAIR en los protocolos de estudio ante una sospecha de enfermedad priónica está establecida en los casos de ECJv pero no puede obviarse en otros tipos de prionopatías. Así mismo, cada vez cobran mayor importancia los estudios funcionales. Si bien son pocos los trabajos publicados, los resultados son prometedores tanto como ayuda en el diagnóstico diferencial como por la precocidad de las alteraciones detectadas y suponen una herramienta diagnóstica accesible y no invasiva.

En la literatura más recientes del 2012 en Japón Terasawa y cols (13) presentaron un paciente que llego con dolor de cabeza y náuseas y se sometió a estudios de neuroimagen, los resultados de difusión (DWI) mostraron hiperintensidad cortical y los llevó a sospechar ECJ antes de comenzar los síntomas. Tres meses más tarde, la función cognitiva comenzó a declinar y fue diagnosticado con ECJ por examen genético. En la etapa inicial, el valor del ADC no se redujo y solo la tomografía mostró un patrón de disminución de volumen cerebral como la enfermedad de Alzheimer. Sin lograr establecer el valor del ADC en la ECJ; haciendo necesario contar con series que incluyan mayor número de pacientes, a fin de confirmar la utilidad diagnóstica de estas nuevas técnicas aplicadas al diagnóstico de ECJ.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Qué utilidad tiene la medición del coeficiente de difusión aparente (ADC) en el diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt- Jakob?

HIPÓTESIS

Se ha demostrado que la secuencia de difusión es útil para delimitar y determinar las zonas de restricción del movimiento del agua, que al emplearse en los estudios de pacientes con ECJ permite demostrar los cambios que la enfermedad ocasiona caracterizada por incremento en la intensidad de señal de los núcleos de la base y en la corteza que se deberá correlacionar con el mapa de ADC.

OBJETIVOS

- ❖ Cuantificar el coeficiente de difusión aparente de los núcleos grises de la base y corteza en los pacientes con demencia rápidamente progresiva.
- ❖ Diferenciar mediante los valores del coeficiente de difusión aparente la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob del resto de las demencias rápidamente progresivas.
- ❖ Obtener la sensibilidad y especificidad del valor del CDA para la el diagnóstico de la ECJ.

JUSTIFICACIÓN

La enfermedad de Creutzfeldt-Jakob es una demencia que se encuentra dentro del espectro de la demencia rápidamente progresiva; de difícil diagnóstico en etapa temprana. El diagnóstico se realiza siguiendo los criterios de la OMS (1), requiere la confirmación de neuropatología mediante la toma de biopsia y de estudios de imagen por resonancia magnética.

Actualmente se ha considerado la secuencia de difusión útil en el diagnóstico de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Solamente existen estudios que refieren características como hiperintensidad en secuencia Flair T2 o restricción a la difusión, en los estudios más recientes Terasawa y cols. (13) presentan un caso donde midieron los valores del coeficiente de difusión aparente sin embargo fue una muestra insuficiente. En nuestro país no existen estudios de esta índole, por lo que se considera necesario este estudio para brindar una herramienta al neurorradiólogo para un diagnóstico más preciso.

METODOLOGIA Y METODOS

Es un estudio observacional en un primer tiempo, cuando se estudia una serie de imágenes desconociendo el diagnóstico definitivo. Comparativo en el tiempo del análisis final. Transversal Retrospectivo en los primeros casos de la serie, prospectivo a partir de Abril 2012.

De 42 pacientes con demencia rápidamente progresiva con sospecha de ECJ, de enero del 2010-2012, antes de Mayo 2012 se tomaron los pacientes de la lista enviada, por el departamento de neurogenética y del laboratorio de investigación, estudiados de manera ciega al diagnóstico. Se incluyeron 24 pacientes que contaban con estudio de RM con secuencia de Flair T2 y Difusión, revisando los expedientes del archivo del instituto nacional de neurología y neurocirugía, además de recabar y analizar los estudios del PACS y de algunos contar con estudio genético. También se incluyen aquellos pacientes que acudieron al servicio de Resonancia Magnética y que por imagen se determinó la posibilidad de ECJ.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes con demencia rápidamente progresiva con sospecha de ECJ.
Contar con estudio de resonancia magnética cerebral en secuencias Flair T2 y difusión.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

Pacientes que no cuenten con estudio de RM o el estudio este incompleto.
Pacientes que no aceptaron participar en el protocolo.
Aquellos pacientes que contaban con estudio de RM completa pero no se pudo procesar la secuencia de difusión para obtener el CDA.
O que tengan un diagnóstico no definido.

Se les realizó el estudio de RM cerebral a 24 pacientes utilizando principalmente secuencia Flair T2 en plano axial de 2mm de grosor en todo el encéfalo, difusión (DWI) en plano axial, con grosor de 2mm, FOV de 23cm, valor de $b = 1000$, MATRIZ de 2.54 X 2.54 y se obtuvo Coeficiente de Difusión Aparente (ADC) utilizando una estación de trabajo (Advantage Workstation GE versión AW4.5_02.113_CTT_5.X), se utilizó la aplicación functool para su procesamiento colocando un ROI de 28mm en la cabeza del núcleo caudado, núcleo lenticular, tálamo y en la corteza cerebral bilateral.

Los datos clínicos fueron proporcionados por el laboratorio de investigación y neurogenética. Se recabaron los hallazgos por resonancia magnética en unas hojas de vaciamiento (anexo 2).

Análisis estadístico: Se utilizó el programa SPSS Smart Viewer 19.0.0 y se consideraron valores de P de 0.05 para indicar diferencias estadísticamente significativas. Primero se hizo un análisis descriptivo de todas las variables, se describieron las variables de interés, con índices de tendencia central y de dispersión.

Posteriormente se correlacionaron variables clínicas con variables radiológicas. Se determinaron cuales valores neurorradiológicos son los de mayor impacto para el diagnóstico. Se realizaron pruebas T de student para comparar los resultados neurorradiológicos en los grupos controles y ECJ, posteriormente pruebas de Kruskal Wallis cuando se tenía más de dos grupos especialmente para separar ECJs de ECJf, y finalmente se buscó el mejor marcador para la ECJ, mediante la determinación de punto de corte seguida el análisis de la curva de ROC.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 24 pacientes con demencia rápidamente progresiva (14 mujeres y 10 hombres, la edad media: 55 años; rango: 28-74 años), la edad de presentación de la enfermedad para el ECJs es de 60 años, siendo menor para los pacientes diagnosticados con ECJ familiar a la edad de 52 años (Tabla.1).

TABLA No. 1 Análisis descriptivo de la serie de 24 pacientes;

1=controles, 2=ECJ esporádico, 3= ECJ familiar. Edad promedio 55. Tiempo del inicio al estudio de IRM en meses (evol) Valores de ADC núcleo caudado derecho e izquierdo (NCD,NCI), núcleo lenticular derecho e izquierdo (NLD,NLI), tálamo derecho e izquierdo (TALD, TALI), corteza

Report										
grupo		edad	evol	NCD	NCI	NLD	NLI	TALD	TALI	Corteza
1	Mean	52.67	11.20	.00089317	.00092917	.00086317	.00085633	.00075333	.00078867	.00089133
	N	6	5	6	6	6	6	6	6	6
	Std. Deviation	14.306	5.215	.000221355	.000408385	.000368227	.000323433	.000057284	.000089560	.000142965
	Std. Error of Mean	5.840	2.332	.000090368	.000166722	.000150328	.000132041	.000023386	.000036563	.000058365
2	Mean	60.71	4.71	.00056857	.00056486	.00054229	.00055400	.00063500	.00060971	.00075057
	N	7	7	7	7	7	7	7	7	7
	Std. Deviation	14.682	1.976	.000101319	.000102208	.000072226	.000052656	.000135302	.000135973	.000114355
	Std. Error of Mean	5.549	.747	.000038295	.000038631	.000027299	.000019902	.000051139	.000051393	.000043222
3	Mean	53.27	8.91	.00089127	.00067864	.00068873	.00083755	.00073218	.00071255	.00073973
	N	11	11	11	11	11	11	11	11	11
	Std. Deviation	8.427	5.205	.000117392	.000153166	.000082410	.000094741	.000095136	.000096472	.000115309
	Std. Error of Mean	2.541	1.569	.000035395	.000046181	.000024848	.000028566	.000028684	.000029087	.000034767
Total	Mean	55.29	8.13	.00070596	.00070717	.00068048	.00066788	.00070913	.00070158	.00078079
	N	24	23	24	24	24	24	24	24	24
	Std. Deviation	12.013	4.948	.000185235	.000262006	.000219942	.000202531	.000108906	.000123360	.000133820
	Std. Error of Mean	2.452	1.032	.000037811	.000053482	.000044886	.000041341	.000022230	.000025181	.000027316

Report

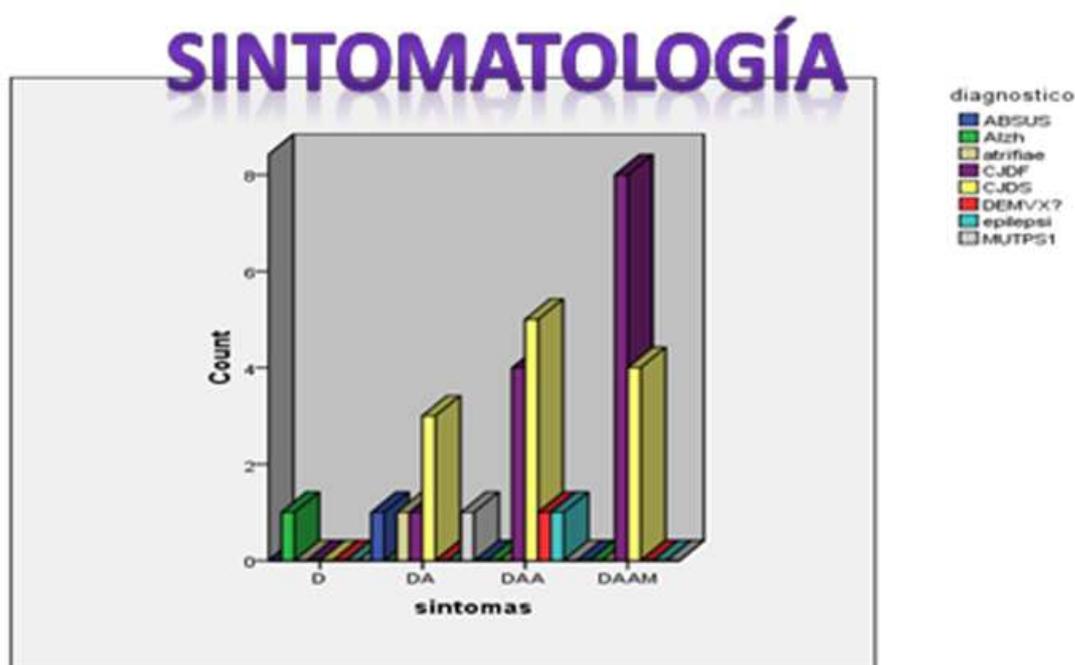
Edadinic				
grupo	Mean	N	Std. Deviation	Std. Error of Mean
1	52.2667	5	15.75401	7.04541
2	60.3214	7	14.66583	5.54316
3	52.5303	11	8.21087	2.47567
Total	54.8442	23	12.17220	2.53808

Siete de ellos tuvieron diagnóstico definitivo de ECJ esporádico, once fueron de ECJ familiar y cinco con otro tipo de demencia (demencia por mutación de presenilina 1, Alzheimer, demencia vascular, Encefalitis viral y por abuso de sustancias) (Tabla.2). Dividiéndolos así en tres grupos.

TABLA. 2 Demencia rápidamente progresiva no ECJ.

OTROS DIAGNOSTICOS (GRUPO CONTROL)
Demencia por mutación de la PS1 (presenilina1)
Psicosis, abuso de sustancias
Encefalitis viral
Demencia vasculares
Demencia tipo Alzheimer

Todos los pacientes presentaron ataxia y/o síndrome cerebeloso, los que fueron diagnosticados con ECJ tuvieron demencia, ataxia, agitación y mioclonias (Fig.1)



Todos los pacientes seleccionados tienen al menos una demencia subaguda (D)
La mayoría tienen ataxia u otro signo cerebeloso (DA)
Los pacientes con enfermedad de Creutzfeldt Jakob generalmente tienen demencia, ataxia, agitación y mioclonus (DAAM)

FIGURA. 1 Grafico el cual representa los síntomas que presentaron los pacientes como demencia en un caso control cuyo diagnóstico fue Alzheimer, demencia + ataxia que presento el paciente de la mutación de PS1 y mas frecuente en los casos de ECJs, en la demencia + ataxia + agitación fue en los pacientes con ECJf o ECJs, y a los que se les agrego las mioclonias fueron exclusivas para la ECJ.

La prueba T de Student muestra una diferencia significativa entre el valor del ADC en comparación con los controles con encefalopatía no ECJ y el grupo ECJ, la más representativa en los núcleos lenticulares de predominio derecho (.002) (Tabla. 3).

TABLA. 3 Prueba de T de Student

		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
edad	Equal variances assumed	.003	.955	-1.202	22	.242	-7.189	5.980	-19.592	5.213
	Equal variances not assumed			-1.082	5.583	.324	-7.189	6.647	-23.754	9.375
evol	Equal variances assumed	.054	.818	.600	21	.555	1.658	2.762	-4.087	7.403
	Equal variances not assumed			.698	5.206	.515	1.658	2.377	-4.380	7.696
NCD	Equal variances assumed	.127	.725	.665	22	.513	.000062705	.000094253	-.000132763	.000258173
	Equal variances not assumed			.771	7.867	.463	.000062705	.000081315	-.000125360	.000250771
NCI	Equal variances assumed	.769	.390	.350	22	.729	.000047032	.000134277	-.000231441	.000325504
	Equal variances not assumed			.547	16.559	.592	.000047032	.000086006	-.000134795	.000228858
NLD	Equal variances assumed	12.748	.002	1.905	22	.070	.000199505	.000104725	-.000017681	.000416691
	Equal variances not assumed			1.003	4.104	.371	.000199505	.000198996	-.000347509	.000746520
NLI	Equal variances assumed	10.301	.004	2.347	22	.028	.000218432	.000093085	.000025384	.000411479
	Equal variances not assumed			1.272	4.142	.270	.000218432	.000171767	-.000252094	.000688958
TALD	Equal variances assumed	.013	.909	.355	22	.726	.000019800	.000055810	-.000095942	.000135542
	Equal variances not assumed			.366	6.547	.726	.000019800	.000054108	-.000109962	.000149562
TALI	Equal variances assumed	.002	.962	1.028	22	.315	.000063684	.000061926	-.000064743	.000192112
	Equal variances not assumed			.950	5.732	.381	.000063684	.000067070	-.000102304	.000229673
Corteza	Equal variances assumed	3.527	.074	.623	22	.540	.000042453	.000088175	-.000098933	.000183838
	Equal variances not assumed			1.139	21.906	.267	.000042453	.000037256	-.000034831	.000119736

La prueba T de Student muestra una diferencia significativa entre el valor del ADC en comparación con los controles con encefalopatía no ECJ y el grupo ECJ la más representativa en los NÚCLEOS LENTICULARES (margen rojo).

Se identificaron tres casos con valores de ADC de .000669-.000997 mm²/S, los cuales resultaron positivos para enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar con una rara mutación en el aminoácido T188R, sin embargo los estudios de resonancia magnética no mostraron alteraciones. (TABLA. 4).

TABLA. 4 Rangos de los valores del ADC (menor valor en la columna de la izquierda y el mayor en la columna derecha).

ECJ familiar con mutación + T188R	ADC	
Caso 1	.000743	.000890
Caso 2	.000669	.000859
Caso 3	.000674	.000997

En particular estos tres casos los valores de ADC oscilan entre valores normales, los cuales resultaron positivos para enfermedad de Creutzfeldt-Jakob familiar con la mutación T188R.

El valor del ADC en el grupo control (demencia rápidamente progresiva no ECJ) fue de .000620-.00150 mm²/S (TABLA.5).

TABLA. 5 Rangos de los valores del ADC (menor valor en la columna de la izquierda y el mayor en la columna derecha).

OTROS DIAGNOSTICOS (GRUPO CONTROL)	ADC	
Demencia por mutación de la PS1 (presenilina1)	.000683	.000841
Psicosis, abuso de sustancias	.000759	.00150
Encefalitis viral	.000620	.000900
Demencia vasculares	.000690	.000893
Demencia tipo Alzheimer	.000781	.00133

Analizando los valores de ADC en el núcleo lenticular izquierdo en los tres grupos de estudio observamos que el valor del ADC en el grupo de ECJf es por debajo de $.000666 \text{ mm}^2/\text{S}$, siendo menor de $.000600 \text{ mm}^2/\text{S}$ para la ECJ, todos los pacientes del grupo control mostraron un valor de ADC por arriba de $.000700 \text{ mm}^2/\text{S}$, (Fig. 2).

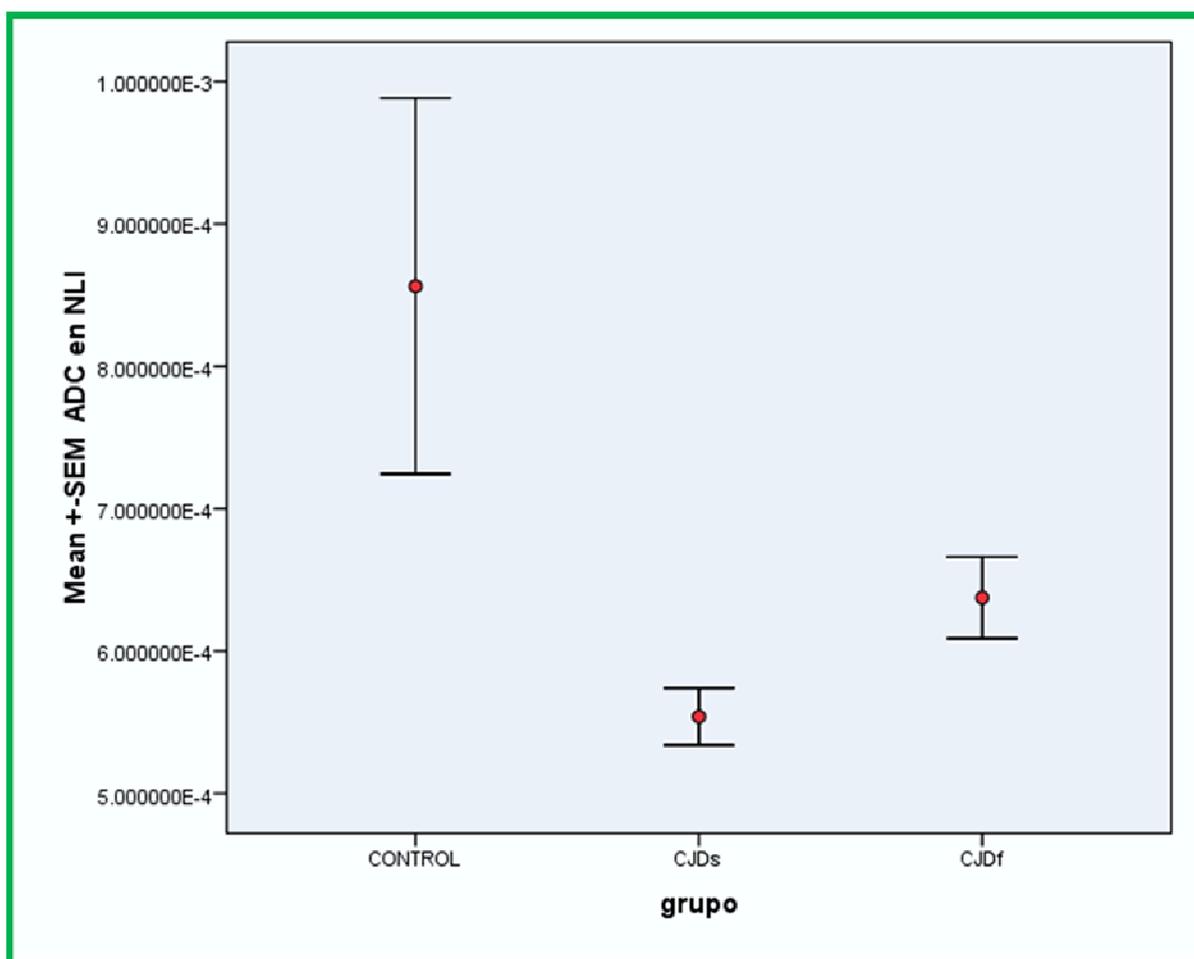


FIGURA. 2 Grafico el cual muestra los valores de ADC en el núcleo lenticular izquierdo en los 3 grupos de estudio. Resultando valores más bajos para el grupo de ECJ esporádico.

Para distinguir la ECJ del grupo control (otra demencia) se realizó la prueba de Kruskal Wallis que arroja significancia del valor de ADC en núcleo caudado y núcleo lenticular de manera bilateral y el tálamo izquierdo, para distinguir diferencia entre los tres grupos se obtuvo una $P < 0.05$ mientras, sin ser significativa la diferencia en tálamo derecho y corteza, (Tabla. 6).

TABLA.6 Prueba de Kruskal Wallis

Test Statistics^{a,b}

	NCD	NCI	NLD	NLI	TALD	TALI	Corteza
Chi-Square	11.021	7.688	12.019	10.001	4.216	6.377	4.992
df	2	2	2	2	2	2	2
Asymp. Sig.	.004	.021	.002	.007	.121	.041	.082

a. Kruskal Wallis Test

b. Grouping Variable: grupo

Representando esto en diagramas de cajas analizando los valores del ADC en los diferentes sitios anatómicos, en los tres grupos (Fig. 3).

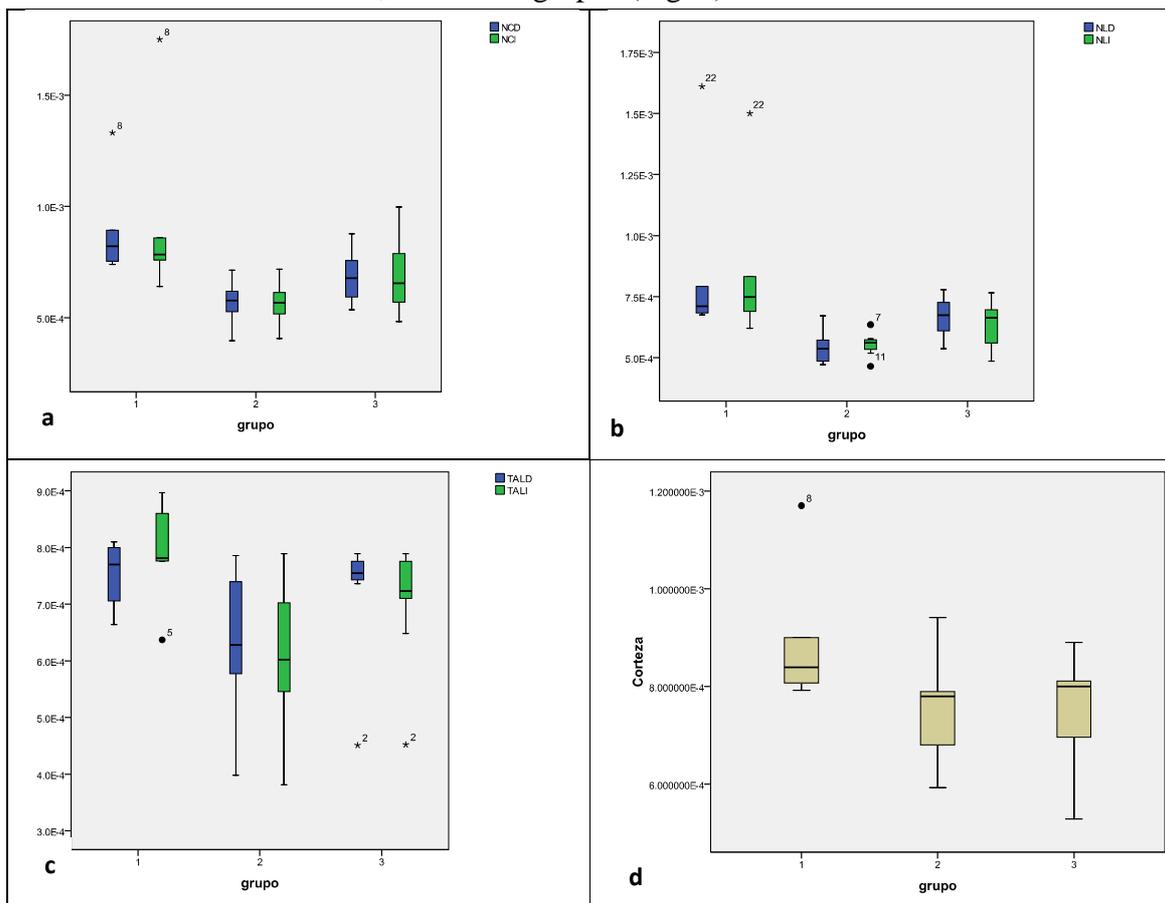


FIGURA. 3

Gráfico de caja. a) Núcleo caudado , b) núcleo lenticular, c) Tálamo derecho (azul) e izquierdo (verde) y d) corteza.

Grupo (1) control, (2) ECJs y (3) ECJf.

Además se obtuvo el promedio y el intervalo de confianza al 95% del valor ADC en la ECJ y del grupo control. Lo que nos permite identificar el punto de corte a 0.000666 mm²/S. (Fig. 4)

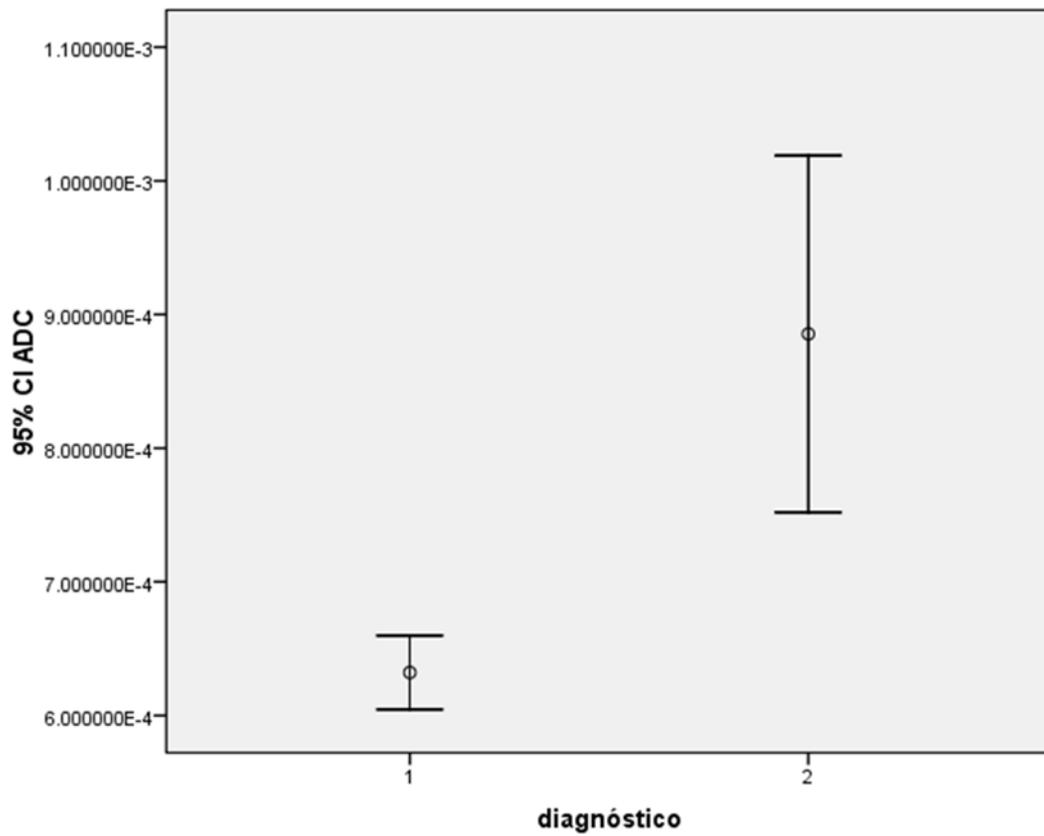
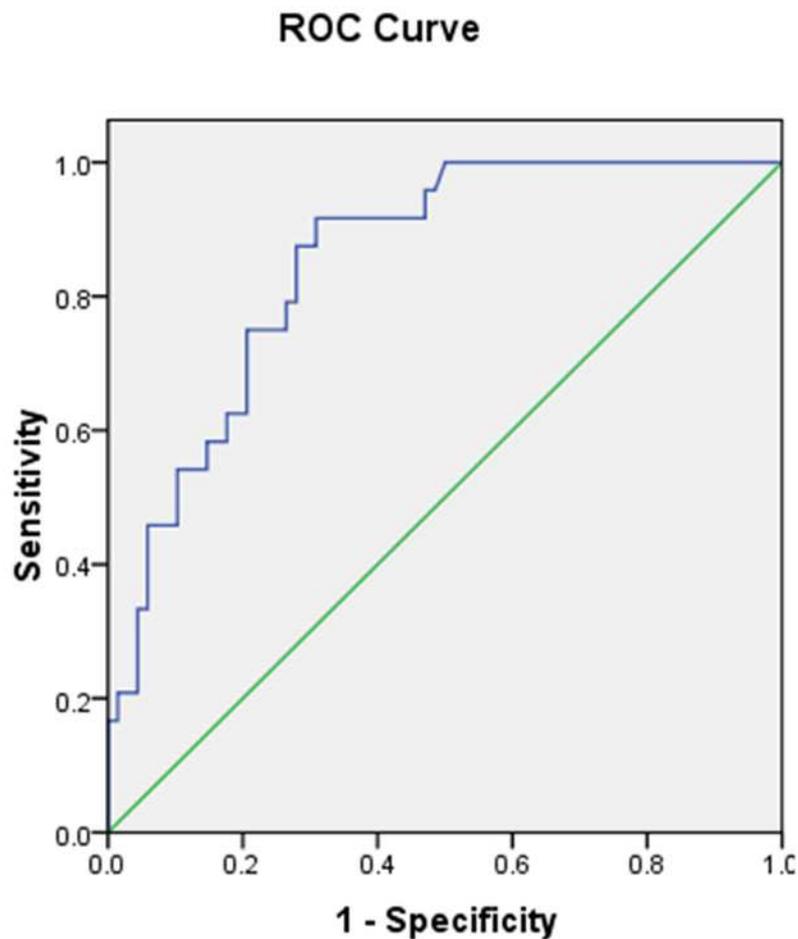


FIGURA. 4. Diagnostico 1 CJD; 2 otras demencias
La figura muestra el promedio y el intervalo de confianza al 95% del valor ADC
En los 2 grupos.

Con la prueba de la curva ROC realizada con todos los valores absolutos del ADC en ambos núcleos caudados y núcleos lenticulares, nos da un área bajo la curva de 0.851, encontrando el punto de corte de ADC a 0.000558 mm²/S, con lo cual podemos inferir que por debajo de este valor es posible que corresponda a ECJ, la sensibilidad de la prueba es de 100% y la especificidad es de 75%, (Fig. 5).



Diagonal segments are produced by ties.

FIGURA 5. La curva ROC realizada con todos los valores absolutos del ADC en ambos núcleos caudados y núcleos lenticulares, nos da un área bajo la curva de 0.851.

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro trabajo muestran que el calcular el valor del coeficiente de difusión aparente podría ser una prueba de la RM cerebral de las más sensibles (cerca del 100%) en el diagnóstico de la ECJ.

Esto permitiría la identificación de estos casos fatales desde las primeras etapas de la enfermedad, es decir in vivo, observen que nuestros pacientes de ECJs tienen menos de 5 meses de evolución cuando se les realiza el estudio. Nos llamó también la atención que las secuencias de T2 y Flair fueron normales en algunos de estos pacientes, por lo tanto la secuencia de difusión era un criterio obligatorio para incluir estos pacientes con demencia rápidamente progresiva con o sin ECJ.

Más sensible aun es la medición del valor del ADC obteniendo una sensibilidad diagnóstica del 100% en esta pequeña serie y una especificidad del 75%, calculado en los núcleos grises de la base. No obstante, es destacable que en nuestra serie de 24 pacientes, tres de ellos con diagnóstico definitivo de ECJf con una mutación rara T188R, no mostraron alteraciones radiológicas en las secuencias convencionales ni tampoco al calcular los valores del ADC. Son los únicos falsos negativos de la serie y jamás se ha reportado previamente en la literatura. Por ello, ante la sospecha de ECJ, puede ser conveniente añadir al estudio secuencias de difusión con valor de b alto, como sugirió Riva-Amarante y cols (15).

Pese a estas limitaciones, se logró obtener el valor del ADC de .000666 mm²/S en general y de .000558mm²/S en el núcleo caudado y núcleo lenticular de manera bilateral y de diagnosticar a todos los ECJe y a los ECJf con mutación E200K, a diferencia de las publicaciones más recientes donde no se logró obtener un valor del ADC.

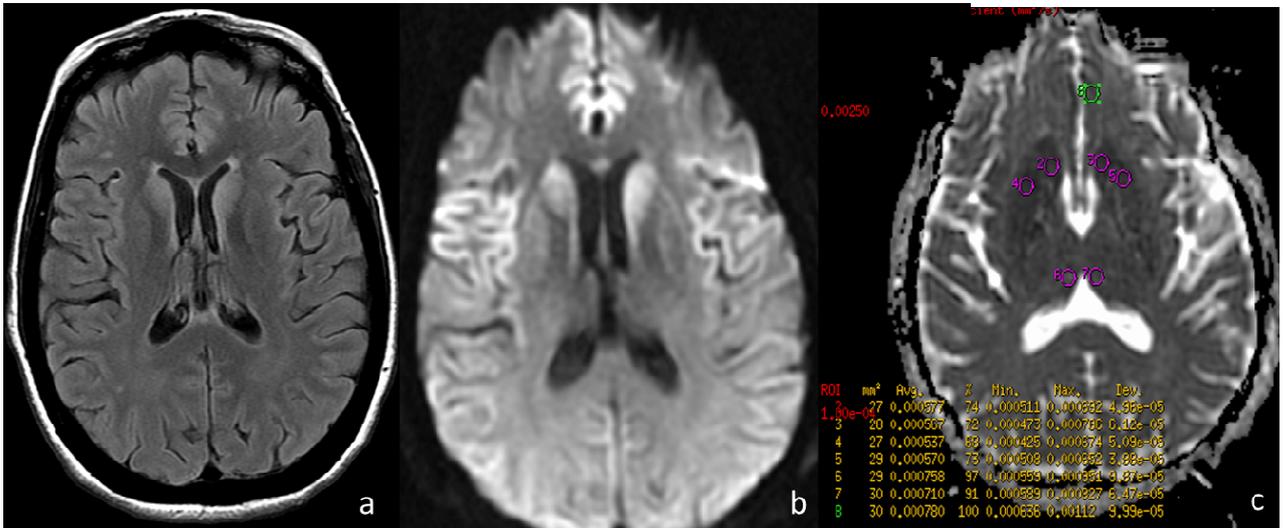
En México no se han reportado estudios en los que realicen la medición del valor del ADC para diferenciar la ECJ del grupo de demencia rápidamente progresiva no ECJ, obteniendo en el presente trabajo una diferencia significativa. Por lo tanto se propone continuar con este estudio y recabar mayor número de pacientes para obtener más casos control y aumentar la especificidad.

Probablemente el valor del ADC aunado con la prueba genómica tendría una sensibilidad y una especificidad idónea para el diagnóstico de la fatal enfermedad. Propondremos próximamente en una publicación el añadir este criterio neurorradiológico a los criterios diagnósticos de la OMS.(1)

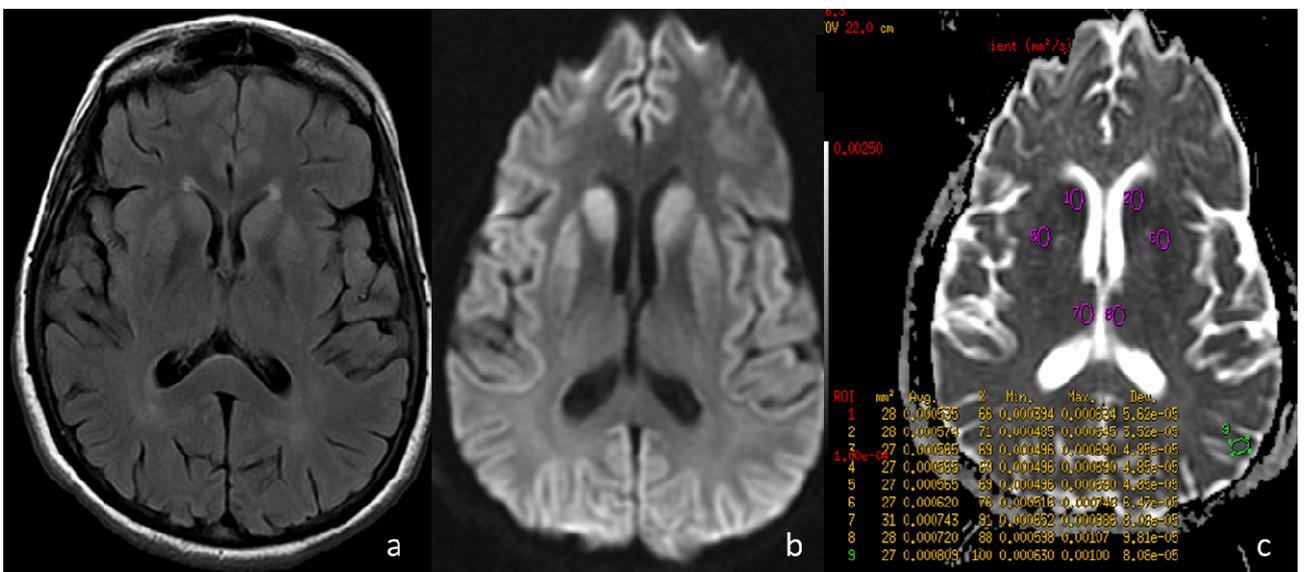
CONCLUSIÓN

Los valores de ADC por debajo de $.000558 \text{ mm}^2/\text{S}$ en el núcleo caudado y núcleo lenticular constituyen un excelente marcador de la enfermedad de Creutzfeldt- Jakob, con una sensibilidad del 100% y una especificidad del 75 %, propondremos añadirlo en los criterios de la OMS, ya que carecen de criterios neurorradiológicos.

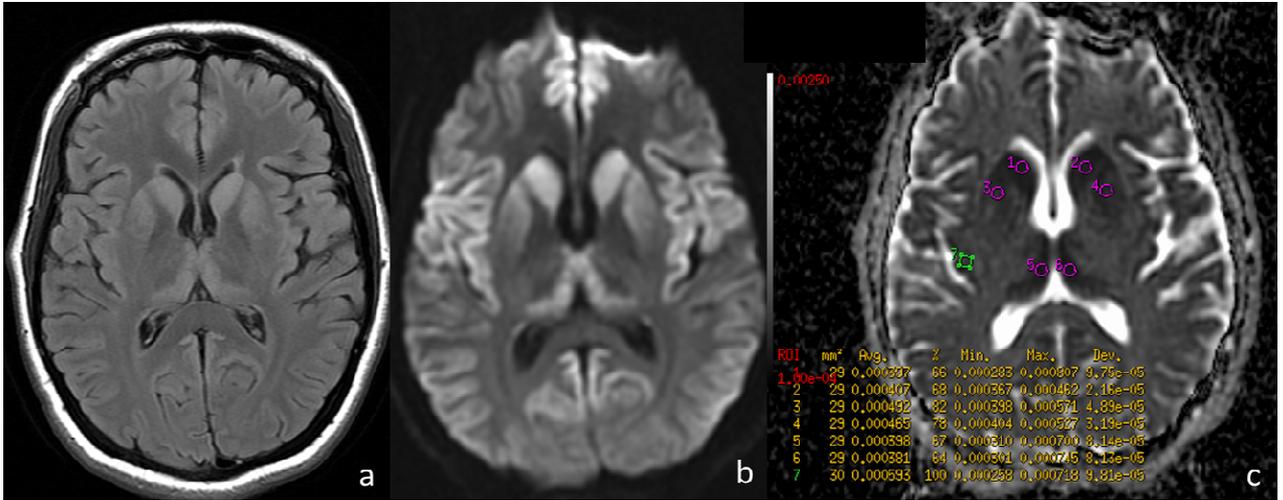
CASOS



CASO No.1. Femenino 52 años con ECJs. Estudio de RM en cortes axiales a) Flair muestra hiperintensidad en los núcleos caudados, b) Difusión se observa restricción en los caudados y además en el núcleo lenticular derecho, c) ADC medición de los valores del ADC siendo el menor de .000537 mm²/S, en el núcleo lenticular derecho.



CASO No.2 Femenino de 63 años con ECJf. RM en corte axial en secuencia a) Flair con leve hiperintensidad de los núcleos grises de la base, b) Difusión con hiperintensidad del núcleo caudado y núcleo lenticular de manera bilateral más evidente que en la secuencia de difusión y c)ADC con medición de los valores el más representativo en la cabeza del núcleo caudado derecho.



CASO No.3 Femenino 36 años con ECJs. RM en secuencias a)Flair la cual muestra alteración de la intensidad de señal tanto en los núcleos grises de la base como en la cara medial de los talamos, b) Difusión con evidente restricción, además observamos hiperintensidad de la corteza frontal, insular y del cíngulo, c) ADC con valores por debajo de .000492 mm²/S en los núcleos grises de la base y talamos, y de .000593 en la corteza insular derecha, confirmando una restricción verdadera y con hallazgos radiológicos que corresponden a ECJ.

BIBLIOGRAFIA

1. Zerr I., CDC's DIAGNOSTIC CRITERIA FOR CREUTZFELDT- JAKOB DISEASE (CJD), 2010. *Brain* 2009, 132;2659-2668.
2. Carlos Martinot L., DIFUSION, MAPA DE COEFICIENTE DE DIFUSIÓN APARENTE Y EXPONENCIAL. CEREMA Unidad de investigación. Lima, Perú 01-224-2382
3. Almazán y cols. ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB Y OTRAS ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES TRANSMISIBLES HUMANAS. GUIA DE INFORMACION Y RECOMENDACIONES PARA PERSONAL SANITARIO. Madrid 2002.
4. Geoffrey S. DIFFUSION-WEIGHTED AND FLUID-ATTENUATED INVERSION RECOVERY IMAGING IN CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE: HIGH SENSITIVITY AND SPECIFICITY FOR DIAGNOSIS. *AJNR Am J Neuroradiology* 26:1551–1562, June/July 2005.
5. Ryutarou Ukisu., DIFFUSION-WEIGHTED MR IMAGING OF EARLY-STAGE CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE: TYPICAL AND ATYPICAL MANIFESTATIONS. *RSNA*, 2006
6. Carlos Romero y cols., DIFUSIÓN Y TENSOR DE DIFUSIÓN EN ECJ. Dpto de imágenes FLENI 2008.
7. R.K. Fulbright., MR IMAGING OF FAMILIAL CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE: A BLINDED AND CONTROLLED STUDY. *AJNR Am Neuroradiol* 29:1638-43 2008.
8. D.N. Manners., PATHOLOGIC CORRELATES OF DIFFUSION MRI CHANGES IN CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE. *Neurology®* 2009;72:1425–1431
9. H. Lee., ENHANCED DETECTION OF DIFFUSION REDUCTIONS IN CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE AT A HIGHER B FACTOR. *AJNR Am J Neuroradiol* 31:49 –54 Jan 2010
10. Hui-jun Tian., MRI SEQUENCE FINDINGS IN SPORADIC CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE. *Journal of Clinical Neuroscience* 2010.
11. D. Galanaud., COMBINED DIFFUSION IMAGING AND MR SPECTROSCOPY IN THE DIAGNOSIS OF HUMAN PRION DISEASES. *AJNR Am J Neuroradiol* 31:1311-18 2010.
12. S. Ortega-Cuberoa., NEUROIMAGEN ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL EN ENFERMEDADES PRIONICAS HUMANAS. *Neurología*.2011.doi:10.1016/j.nrl.2011.03.012
13. Terasawa y cols., EARLY DETECTION OF FAMILIAL CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE ON DIFFUSION-WEIGHTED IMAGING BEFORE SYMPTOM ONSET. *Journal Neurology* 2012 Aug 15;319(1-2):130-2.
14. Bing-Chang Tzeng., RAPID SPONGIFORM DEGENERATION OF THE CEREBRUM AND CEREBELLUM IN CREUTZFELDT-JAKOB ENCEPHALITIS: SERIAL MR FINDINGS. *AJNR* 18:583–586, Mar 1997 0195-6108/97/1803–0583 © American Society of Neuroradiology
15. Riva-Amarante y cols., UTILIDAD DE LA RESONANCIA MAGNETICA CEREBRAL CON SECUENCIA DE DIFUSION Y VALOR DE b ALTO EN EL DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD DE CREUTZFELDT-JAKOB. Published in *Neurologia* 2011; 26:331-6

ANEXO 1

Criterios para el diagnóstico de los CDC para la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD), 2010

Adapted from: a) Global Surveillance, diagnosis, and Therapy of Human Transmissible spongiform Encephalopathies: Report of WHO consultation, February 9-11, 1998, Geneva, Switzerland; and b) Zerr, I, Kallenberg K, Summers DM, et al. Brain 2009, 132; 2659-2668.

1. ECJ esporádico

Definitivo:

Diagnosticado mediante técnicas estándar de neuropatológicas, y / o inmunocitoquímicas, y / o Western blot que confirme PrP proteasa resistente, y / o la presencia de scrapie asociada a neurofilamentos.

Probable:

Demencia rápidamente progresiva, y al menos dos de las siguientes cuatro características clínicas:

- I. Mioclonias
- II. Alteraciones visuales o cerebelosa
- III. Signos Piramidales / extrapiramidales
- IV. Mutismo acinético

Y un resultado positivo en al menos una de las siguientes pruebas de laboratorio:

- a. un EEG típico (onda periódica bi-trifásica) durante la enfermedad de cualquier duración, y / o
- b. proteína 14-3-3 en LCR en pacientes con una duración de la enfermedad de menos de 2 años
- c. Resonancia magnética (RM) aumento de la intensidad de señal en el núcleo caudado y / o en el putamen en imagen ponderada difusión (DWI) o (FLAIR)

Y sin las investigaciones de rutina que indican un diagnóstico alternativo.

Posible:

Demencia Progresiva, y al menos dos de las siguientes cuatro características clínicas:

- I. Mioclonias
- II. Alteraciones visuales o cerebelosa
- III. Signos Piramidales / extrapiramidales
- IV. Mutismo acinético

Y la ausencia de un resultado positivo para cualquiera de las tres pruebas de laboratorio que clasifican un caso como "probable" (ver pruebas arriba)

Y la duración de la enfermedad inferior a dos años

Y sin las investigaciones de rutina que indican un diagnóstico alternativo.

2. ECJ iatrogénica

Síndrome cerebeloso progresivo en un receptor de hormona de la pituitaria derivado de cadáver humano, o ECJ esporádica con un riesgo de exposición reconocidos, por ejemplo, neurocirugía con antecedente de implante de duramadre.

3. ECJ familiar

ECJ definitivo o probable en un familiar de primer grado, y / o trastorno neuropsiquiátrico más específico de la mutación del gen PrP.

ANEXO 2

PROTOCOLO CJD011

Datos clínicos y demográficos

Nombre	reg	Fech nac
Fecha de inicio	DIAGNOSTICO	tiempo de evol.
Escolaridad	Primeros síntomas 1)	2)
3)	4)	5)
Otros		
Labs		
EEG		

NEUROIMAGEN

ENCEFALO T1	DER.	IZQ
HALLAZGOS T2 y FLAIR en GGB		
HALLAZGOS CJD en T2y FLAIR CORTEZA		
T2 y FLAIR HALLAZGOS CJD en fosa posterior		
T2 y FLAIR SBPeriventricular		
DWI 1) GGB 2) CORTEX 3) SBP		
ADC 1) GGB 2) CORTEX 3) SBP		