

MRI MOZGU V DIAGNOSTIKE CREUTZFELDTOVEJ-JAKOBOVEJ CHOROBY

MUDr. Gábor G. Kovács, PhD.

Národný ústav psychiatrie a neurológie, Budapešť

Prionové choroby, alebo prenosné spongiformné encefalopatie človeka sú progresívne, fatálne ochorenia, charakterizované neurologickými aj psychiatrickými príznakmi. Najčastejším prionovým ochorením človeka je Creutzfeldtova-Jakobova choroba (CJch). Abnormality MRI pri sporadickej forme CJch sa prejavujú hyperintenzitou signálu v oblasti putamen a caput nucleí caudati (v porovnaní ku talamu a mozgovej kôre) na T2-váženom obraze a protón denzitne váženom obraze sekvencií MR. Opísané zmeny signálu v putamen a v nc. caudatus sú obvykle symetrické. Najnovšie údaje upozorňujú na vysokú senzitivitu difúzne váženého obrazu. Charakteristické rozmiestnenie symetrickej hyperintenzity v pulvinar thalami na MRI sa ukazuje ako typické pre nový variant CJch (vCJch). Táto typická zmena sa nazýva pulvinarový príznak. Prospektívna analýza dokumentuje pulvinarový príznak u 90% pacientov s diagnózou vCJch. Zmeny MRI nálezu boli zaznamenané u mnohých pacientov postihnutých CJch a charakteristická distribúcia týchto zmien umožňuje presnú rádiologickú diagnostiku aj s rozlíšením jednotlivých subtypov ochorenia. Zavedenie jednotného zobrazovacieho protokolu a zvýšená pozornosť zameraná na opísané charakteristické zmeny, môžu výrazne prispieť ku včasnému rozpoznaní CJch.

Kľúčové slová: Creutzfeldtova-Jakobova choroba, včasná diagnostika, magnetická rezonancia.

Neurol. pro praxi, 2007; 3: 149–151

Zoznam skratiek

CJch – Creutzfeldtova-Jakobova choroba

vCJch – variant CJch

DWI – difúzne vážený obraz

EEG – elektroencefalogram

E200K – mutácia prionového génu na kodóne 200

PD – protón denzitne

Pch – prionové choroby

PRNP – humánný prionový gén

PrPres – prionový proteín rezistentný na proteázy

MM – metionínová homozygotita, polymorfizmus na 129 kodóne PRNP

VV – valínová homozygotita na 129 kodóne PRNP

M/V – metionín/valín, heterozygotita na 129 kodóne PRNP

Úvod

Prionové choroby (Pch) alebo prenosné spongiformné encefalopatie človeka sú progresívne fatálne ochorenia, charakterizované neurologickými a psychiatrickými symptómami. S ochorením zviazaná, patologická forma prionového proteínu rezistentná na proteázy (PrP^{res}), nahromadená prevažne, ale nie výlučne v centrálnom nervovom systéme, tvorí spoločný marker Pch. Najčastejším prionovým ochorením človeka je Creutzfeldtova-Jakobova choroba (CJch). Väčšina prípadov sa prejavuje ako sporadická forma neznámej etiológie (19). K získaným formám patrí iatrogénna CJch a variant CJch (19), ktorý sa etiologicky spája s bovinou spongiformnou encefalopatiou. Genetické formy Pch charakterizujú pre Pch-špecifické bodové mutácie, alebo inzercie prionového génu (PRNP) (8). Polymorfizmus na kodóne 129 (metionín/valín, MV) má dokázateľný vplyv na fenotyp etiologicky rozdielných Pch. Spolu s Western blotovým typom PrP^{res} (typ 1, 2A, 2B),

patrí k dôležitým faktorom molekulárnej klasifikácie Pch. V súčasnosti najviac akceptovaná klasifikácia rozlišuje 6 foriem sporadickej CJch: MV-1, MM-1, VV-1, MV-2A, MM-2A, VV-2A. Nový variant CJch reprezentuje typ MM-2B.

Diagnostické kritéria pre epidemiologický dohľad rozlišujú 1. definitívnu, 2. možnú a 3. pravdepodobnú diagnózu pre jednotlivé formy Pch človeka (19). Okrem vyhodnotenia klinických príznakov, k bežnému diagnostickému postupu patrí aj dôkaz prítomnosti proteínu 14-3-3 v cerebrospinálnom moku, vyšetrenie EEG zamerané na charakteristické trojfázové periodické komplexy a MRI mozgu, zamerané na hyperintenzitu signálu predovšetkým v bazálnych gangliách alebo talame (17, 19).

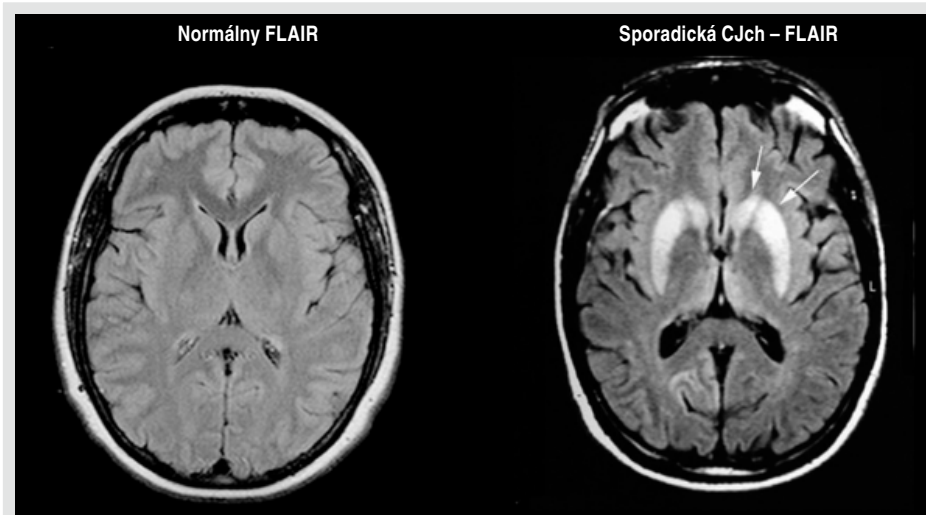
Novšie štúdie nasvedčujú, že MRI mozgu je cenným nástrojom na podoprenie klinickej diagnózy CJch. Naviac, nové vyšetrovacie postupy umožnili

nahliadnuť aj do patogenézy Pch. Náš prehľad sumarizuje súčasné poznatky o charaktere a spoľahlivosti MRI zmien, pozorovaných pri CJch z hľadiska diferenciálnej diagnózy.

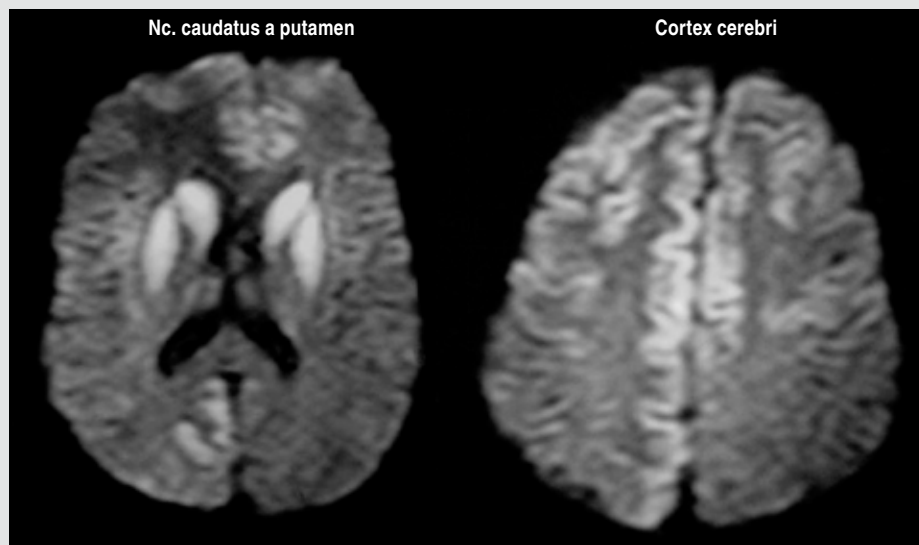
MRI nálež pri sporadickej CJch

Abnormality signálu na MRI pri sporadickej CJch sú známe od roku 1988 (5). Na základe početných kazuistik bol opísaný hyperintenzívny signál v putamen a v caput nucleí caudati (v porovnaní k talamu a mozgovej kôre) pomocou dlhodobej opakovanej časovej sekvencie (v T2 – váženom a protón denzitne (PD) váženom obraze. Zmeny intenzity signálu v putamen a v nucleus caudatus sú zvyčajne symetrické (obrázok 1 a 2). Asymetrické zmeny sú zaznamenané približne v 20% prípadov (23). Ďalšie nálezy reprezentuje očividné zvýraznenie hyperintenzity prednej polovice putamen v porovnaní k jeho

Obrázok 1. Sporadická CJch (FLAIR): Normálny nálež a symetrický hyperintenzívny signál v bazálnych gangliách (caput nc. caudati a putamen)



Obrázok 2. Sporadická CJch (DWI): Symetrický hyperintenzívny signál v putamen, caput nc. caudati a v mozgovej kôre



Tabuľka 1. Porovnanie MRI nálezu pri vCJch a sporadickej forme CJch (prevzaté z 19)

MRI nálež	Nový variant CJch	Sporadická forma CJch
Hyperintenzita – Caput nc. caudati	++	+++
Hyperintenzita – Putamen	+	+++
Hyperintenzita – Pulvinar thalami a nc. dorzomediálnych thalami	+++	+
Hyperintenzita – periaquodukálna sivej hmoty	++	+
Atrofia mozgu	+	+++
Hyperintenzita – cortex cerebri	+	++

zadnej polovici. Tieto MRI zmeny sa môžu objaviť veľmi skoro, ešte pred charakteristickým EEG nálezom. Zmeny signálu možno pozorovať aj v pallide, thalame a periaquodukálnej sivej hmote, hoci tieto zmeny sa vyskytujú zriedkavejšie (obyčajne menej ako 20 %) (1). Niekedy vidieť aj postihnutie mozgovej kôry, ktoré sa vyskytuje vo včasnom štádiu CJch, ale môže byť nedostatočne výrazné a zreteľné (19). Dôležité je spomenúť, že atrofia kôry môže byť neskorým príznakom a koreluje s trvaním ochorenia. Na rozdiel od Alzheimerovej choroby, pre CJch nie je charakteristická atrofia hippocampu, ale skôr difúzna atrofia mozgovej kôry.

V roku 1996 bola zaznamenaná 79% senzitivita pri hodnotení hyperintenzity bazálnych ganglií v T2 a PD-vážených MRI u CJch (4). V tom čase bolo vyšetrených iba 29 pacientov, z ktorých 4 mali výrazné extrapyramidové príznaky. Neskôr, vo väčšej štúdii 162 prípadov CJch, bola senzitivita 67 % a špecificita 93 % MRI (použitie T2, FLAIR a PD- vázenie MRI) (15). V tejto štúdii neboli zahrnuté klinické príznaky. Následne, Meissner a spol. korelovali zmeny hyperintenzívneho signálu v bazálnych gangliách s klinickými priebehom aj trvaním ochorenia v dostatočne veľkej skupine postihnutých CJch (12). Zistili, že u pacientov s hyperintenzitou signálu v bazál-

ných gangliách na T2 váženom obraze bola vyššia pravdepodobnosť klinického priebehu s rýchlo progresujúcou demenciou v skorých štádiách ochorenia a jeho kratšie trvanie. Prekvapujúco, pacientov s CJch, bez zvýšenej intenzity signálu v bazálnych gangliách, charakterizoval vyšší výskyt extrapyramidových porúch (82 % oproti 70 %). Nápadnejšie rozdiely boli zistené pri symptómoch ako depresia a senzorické poruchy, ktoré sa vyskytovali častejšie u prípadov bez zvýšenej intenzity signálu. Autori usúdili, že MRI bolo užitočnejšie v diagnostike CJch u pacientov s molekulárnym subtypom MV-2A. Na zmeny MRI mozgu nevplyva ani trvanie ochorenia, ani vek pri manifestácii prvých príznakov (3). Zmeny MRI boli zaznamenané aj pri genetickej forme CJch. Charakteristická hyperintenzita bazálnych ganglií bola pozorovaná približne u 50 % pacientov s mutáciou E200K (najväčší počet diagnostikovaných na Slovensku, zvýšený výskyt v Maďarsku (7, 13)) a asi u 30 % pri Gerstmann-Sträussler-Scheinkerovom syndróme, genetickej forme humánnych Pch s výraznými amyloidnými depozitmi (8).

Popri T2, PD – váženom obraze, patria aj FLAIR a difúzny vážený obraz (DWI) k cenným nástrojom diagnostiky. Jedna z posledných štúdií DWI a FLAIR obrazu uvádza pre CJch senzitivitu metódy 91 %,

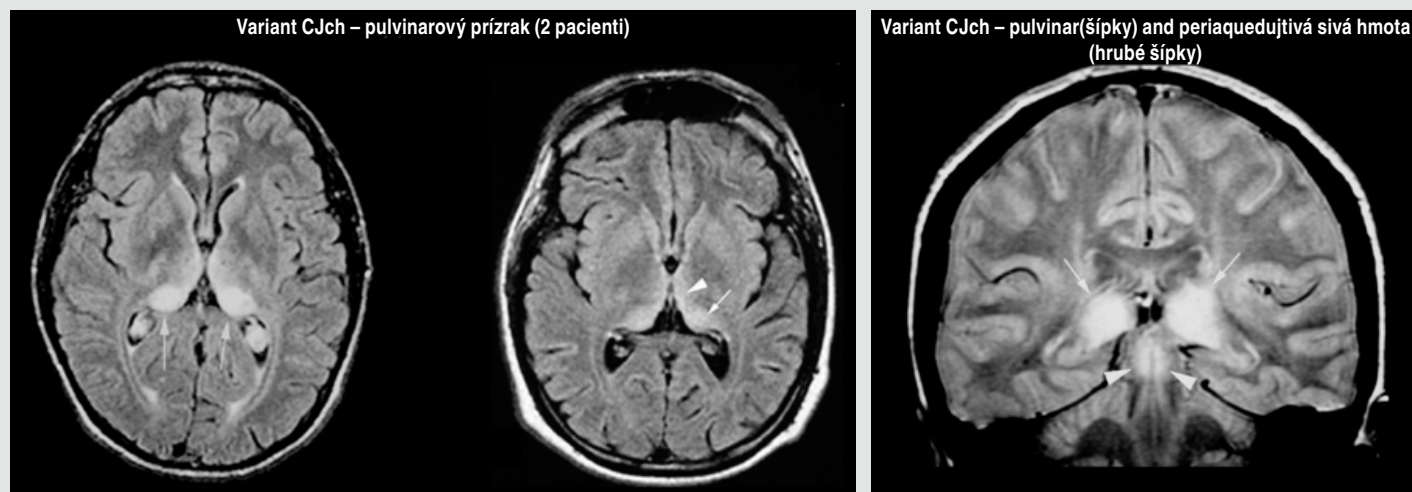
špecifickosť 95 % a presnosť 94 %. Spôľahlivosť metódy bola vysoká. Senzitivita bola vyššia v DWI ako v FLAIR obraze. Autori odporúčajú DWI a FLAIR vyšetrenie pri každom podozrení na CJch (20). Toto odporúčanie má značnú podporu, konkretizovanú doplnkom o zváženie návrhu, aby sa DWI, ako najcitlivejšia MRI technika v diagnostike CJch, zaradila medzi klinické diagnostické kritériá CJch (6, 16). V jedinom publikovanom prípade CJch s mutáciou E200K sú na DWI zaznamenané abnormality podobné ako pri sporadickej forme CJch (22).

Hyperintenzitu bielej hmoty možno niekedy vidieť v centrum semiovale, čo môže korelovať s neuropatologickými zmenami. Neuropatologické zmeny bielej hmoty sú zriedkavé u prípadov CJch v Severnej Amerike a v Európe. U niektorých pacientov hlavne z Japonska, sa usudzuje rovnako na primárne postihnutie bielej aj sivej hmoty. Podľa nedávnej japonskej štúdie (11), sériové MRI zobrazenie mozgových zmien tzv. panencefalopatického typu CJch ukázali, že T2 hyperintenzity sa objavujú v sivej hmote 2–5 mesiacov po klinickej manifestácii CJch a v bielej hmote obklopujúcej bočné komory približne 5 mesiacov po začiatku ochorenia. Zmeny sa počas niekoľkých nasledujúcich mesiacov rýchlo šířili do hlbokých a podkôrových oblastí bielej hmoty a potom, 10 mesiacov od prvých príznakov ochorenia, zasiahli kompletne celú bielu hmotu. V terminálnom štádiu u prípadov s dlhším priebehom ochorenia, MRI obraz ukázal T2 hyperintenzitu v tractus corticospinalis, v capsula interna a v truncus cerebri. Panencefalopatický typ CJch je zriedkavý, ale nie neobvyklý aj v Európe (7), preto ho treba mať na pamäti pri posudzovaní takýchto MRI zmien.

MRI nálež pri variante CJch

Symetrické rozmiestnenie hyperintenzívneho signálu v oblasti pulvinaru (nucleus posterior thalami), v porovnaní so sivou hmotou normálnej mozgovej kôry a oblasťou predného putamenu, sa považuje za charakteristický MRI nálež pri vCJch (19). Opísané zmeny boli pomenované „pulvinarový príznak“. Zmeny pulvinaru možno najlepšie vidieť na axiálnych obrazoch, ale tiež v ďalších rovinách. Prospektívna analýza identifikovala pulvinarový príznak v 90 % prípadov vCJch (2). Bol detekovaný v 9 % T1 – vážených, 71 % T2 – vážených, 81 % PD – vážených a 100 % FLAIR obrazoch (2). DWI sú tiež cenné. K ďalším charakteristickým črtám patrí hyperintenzita dorzomediálnych jadier talamu (93%), v hlave chvostnatého jadra (caput nc. caudati) (40 %) a v periaquodukálnej sivej hmote (83 %) na FLAIR obrazoch. Intenzívne zmeny signálu v dorzomediálnej časti talamu sa často pripodobňujú hokejke („hockey-stick“ appearance). Dospelo sa k záveru, že v primeranom klinickom kontexte, pri-

Obrázok 3. a 4. Variant CJch: Hyperintenzívny signál v pulvinar thalami, typický „pulvinarový príznak“ u dvoch pacientov a pulvinarový príznak spojený s hyperintenzívnym signálom v periaqueductovej sivej hmote



tomnosť pulvinarového príznaku na MRI je veľmi presný diagnostický znak u vCJch, pričom FLAIR sekvencia je citlivejšia ako ostatné sekvencie (obrázok 3 a 4). Dôležité je rešpektovať definíciu pulvinarového príznaku, pretože niektoré iné chorobné stavy tiež môže sprevádzať vysoká intenzita signálu v talame (obvykle zahŕňajúca celý talamus alebo aj ďalšie jadrá okrem pulvinaru) (19). Sem patrí otrava CO, Wernickeho encefalopatia, bitalamický glióm a symetrický talamický infarkt. Pulvinarovú a dorzomediálnu skupinovú hyperintenzitu jadier môžeme pozorovať v začiatkoch intrakraniálnej hypertenzie, pri chorobe z mačacieho škrabnutia, Alpersom

syndróme a postinfekčnej encefalitíde. Falošne pozitívny pulvinarový príznak bol zaznamenaný u sporadickej CJch (14). Hoci sa môžu objaviť aj výnimky, porovnanie MRI abnormalít pri vCJch a sporadickej CJch (tabuľka 1, prevzaté z (19)), spolu s klinickou symptomatológiou umožnia lekárovi vo väčšine prípadov rozlíšiť tieto choroby.

Súhrn

Charakteristické zmeny MRI boli pozorované u mnohých pacientov s CJch a ich distribúcia často umožňuje presnú rádiologickú diagnostiku a rozlíšenie jednotlivých podtypov. Dôsledné používanie

jednotného zobrazovacieho protokolu a zvýšená pozornosť venovaná charakteristickým nálezom môžu vylepšiť včasné rozpoznanie a diagnostiku CJch.

Podakovanie: Autor ďakuje prof. R. G. Willovi za poskytnutie obrázkovej dokumentácie MRI náleзов.

MUDr. Gábor G. Kovács, PhD.

Národný ústav psychiatrie a neurologie
Hungary H – 1021 Budapest, Hűvösvölgyi út 116
e-mail: kovacsgg@opni.hu

Literatúra

- Collie DA, Sellar RJ, Zeidler M, Colchester AC, Knight R, Will RG. MRI of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging features and recommended MRI protocol. *Clin Radiol* 2001; 56: 726–739.
- Collie D, Summers DM, Sellar R, Ironside JW, Cooper S, Zeidler M, Knight R, Will RG. Diagnosing variant Creutzfeldt-Jakob disease with the pulvinar sign: MR imaging findings in 86 neuropathologically confirmed cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24: 1560–1569.
- Collins SJ, Sanchez-Juan P, Masters CL, Klug GM, van Duijn C, Poleggi A, Pocchiari M, Almonti S, Cuadrado-Corralles N, de Pedro-Cuesta J, Budka H, Gelpi E, Glatzel M, Tolnay M, Hewer E, Zerr I, Heinemann U, Kretschmar HA, Jansen GH, Olsen E, Mitrova E, Alperovitch A, Brandel JP, Mackenzie J, Murray K, Will RG. Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2006; 129: 2278–2287.
- Finkenstaedt M, Szudra A, Zerr I, Poser S, Hise JH, Stoebner JM, Weber T. MR imaging of Creutzfeldt-Jakob disease. *Radiology* 1996; 199: 793–798.
- Gertz HJ, Henkes H, Cervos-Navarro J. Creutzfeldt-Jakob disease: Correlation of MRI and neuropathological findings. *Neurology* 1988; 38: 1481–1482.
- Kallenberg K, Schulz-Schaeffer WJ, Jastrow U, Poser S, Meissner B, Tschampa HJ, Zerr I, Knauth M. Creutzfeldt-Jakob disease: comparative analysis of MR imaging sequences. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1459–1462.
- Kovacs GG, Majtenyi K. Creutzfeldt-Jakob disease in Hungary. *Folia Neuropathol* 2005; 43: 279–285.
- Kovacs GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, van Duijn C, Collins SJ, Boyd A, Giulivi A, Coulthart M, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP, Zerr I, Kretschmar HA, de Pedro-Cuesta J, Calero-Lara M, Glatzel M, Aguzzi A, Bishop M, Knight R, Belay G, Will R, Mitrova E; EU-ROCD. Genetic prion disease: the EU-ROCD experience. *Hum Genet* 2005; 118: 166–174.
- Kovacs GG, Trabattoni G, Hainfellner JA, Ironside JW, Knight RS, Budka H (2002) Mutations of the prion protein gene phenotypic spectrum. *J Neurol*, 249: 1567–1582.
- Kovacs GG, Voigtlander T, Gelpi E, Budka H (2004) Rationale for diagnosing human prion disease. *World J Biol Psychiatry*, 5: 83–91.
- Matsusue E, Kinoshita T, Sugihara S, Fujii S, Ogawa T, Ohama E. White matter lesions in panencephalopathic type of Creutzfeldt-Jakob disease: MR imaging and pathologic correlations. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004; 25: 910–918.
- Meissner B, Kortner K, Bartl M, Jastrow U, Mollenhauer B, Schroter A, Finkenstaedt M, Windl O, Poser S, Kretschmar HA, Zerr I. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: magnetic resonance imaging and clinical findings. *Neurology*. 2004; 63: 450–456.
- Mitrova E, Belay G. Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation in Slovakia: characterization and development. *Acta Virol* 2002; 46: 31–39.
- Petzold GC, Westner I, Bohner G, Einhaupl KM, Kretschmar HA, Valdesua JM. False-positive pulvinar sign on MRI in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2004 Apr 13; 62 (7): 1235–1236.
- Schroter A, Zerr I, Henkel K, Tschampa HJ, Finkenstaedt M, Poser S. Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2000; 57: 1751–1757.
- Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, Fukushima R, Shibuya S, Sato Y, Konno H, Doh-ura K, Mugikura S, Tamura H, Higano S, Takahashi S, Itoyama Y. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004; 63: 443–449.
- Tschampa HJ, Kallenberg K, Urbach H, Meissner B, Nicolay C, Kretschmar HA, Knauth M, Zerr I (2005) MRI in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a study on inter-observer agreement. *Brain*, 128: 2026–2033.
- Tsuboi Y, Baba Y, Doh-ura K, Imamura A, Fujioka S, Yamada T. Diffusion-weighted MRI in familial Creutzfeldt-Jakob disease with the codon 200 mutation in the prion protein gene. *J Neurol Sci* 2005; 232: 45–49.
- WHO manual for surveillance of human transmissible spongiform encephalopathies. Geneva, WHO 2003.
- Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, Martindale JL, Henry RG, Liu S, Lu Y, Wong S, Liu H, Miller BL, Dillon WP. Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26: 1551–1562.