

- pathy? J Child Neurol 2006;21:618-620.
5. O'Donnell P, Buxton PJ, Pitkin A, Jarvis LJ. The magnetic resonance imaging appearances of the brain in acute carbon monoxide poisoning. Clin Radiol 2000;55:273-280.
6. Lo CP, Chen SY, Lee KW, Chen WL, Chen CY, Hsueh CJ, et al. Brain injury after acute carbon monoxide poisoning: early and late complications. AJR Am J Roentgenol 2007;189:W205-W211.

Hiperintensidade Bilateral do Pulvinar e Núcleo Dorso-medial do Tálamo na Forma Esporádica da Doença de Creutzfeldt-Jakob



Bilateral Hyperintensity of the Pulvinar and Dorsomedial Nucleus of the Thalamus in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease

Carlos CASIMIRO, Joana MARTINS, Tiago PARREIRA, Inês BALDEIRAS, Helena RIBEIRO, Sónia BATISTA, Egídio MACHADO, Ana MADURO, Olinda REBELO, Pedro FREITAS
Acta Med Port 2012 Jul-Aug;25(S1):41-44

RESUMO

Introdução: A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) é uma patologia neurodegenerativa rapidamente progressiva causada por príões. O diagnóstico precoce e a determinação da sua forma revestem-se de importância epidemiológica, com forte impacto na saúde pública. A hiperintensidade bilateral do pulvinar, isoladamente (*pulvinar sign*) ou em associação com o núcleo dorso-medial dos tálamos (*double hockey stick sign*), no estudo de difusão, sequências ponderadas em T2 e *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR), é critério para o diagnóstico provável da forma variante da DCJ (vDCJ). A hiperdensidade bilateral dos caudados, putamina e córtex é o padrão habitualmente encontrado na forma esporádica da DCJ (eDCJ).

Objectivo: Análise das alterações imagiológicas encontradas numa doente com eDCJ e hiperintensidade do pulvinar e núcleo dorso-medial dos tálamos, para avaliar a capacidade da RM diferenciar a vDCJ da eDCJ, na presença deste padrão lesional.

Metodologia: Foi realizada uma ressonância magnética (RM) cerebral a uma doente do sexo feminino, 62 anos, com diagnóstico definitivo de eDCJ por estudo anatomopatológico do tecido cerebral. Análise qualitativa das imagens obtidas por RM, incluindo estudo de difusão e sequências ponderadas em T2 e FLAIR, bem como dos padrões lesionais encontrados.

Resultados: A RM cerebral revelou hiperintensidade dos núcleos caudados, putamina, pulvinar e núcleo dorso-medial dos tálamos no estudo de difusão (com diminuição do coeficiente de difusão aparente), e sequências ponderadas em T2 e FLAIR, sendo que o hiper-sinal dos caudados e putamina revelou ser mais exuberante que a intensidade de sinal dos tálamos; hiperintensidade dos hipocampos e córtex frontal, temporal e parietal, mais exuberantes em FLAIR e no estudo de difusão.

Comentário: A presença de hiperintensidade do pulvinar e núcleo dorso-medial dos tálamos na eDCJ poderá suscitar dúvidas no diagnóstico diferencial com a vDCJ. Só deverão ser considerados como verdadeiros *pulvinar sign* e *double hockey stick sign*, sugestivos de vDCJ, se a sua hiperintensidade for mais marcada que a intensidade de sinal dos caudados e putamina.

ABSTRACT

Introduction: Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) is a rapidly progressive neurodegenerative disease caused by prions. Early diagnosis and the determination of its form are epidemiologically important, with strong impact on public health. Bilateral pulvinar hyperintensity, either alone (*pulvinar sign*) or in association with the dorsomedial nucleus of the thalamus (*double hockey stick sign*) on T2, FLAIR and diffusion weighted imaging (DWI), is a criterion for the probable diagnosis of the variant CJD (vCJD). Bilateral hyperintensity of the caudate, putamina and cortex is the usual pattern found in the sporadic CJD (sCJD).

Objective: Analysis of the imaging aspects on a sCJD patient showing T2 hyperintensity of the pulvinar and dorsomedial thalamic nucleus, in order to assess the magnetic resonance imaging (MRI) accuracy in the discrimination between vCJD and sCJD, when this lesion pattern is present.

Methods: We performed a MRI on a 62-year-old female with definitive diagnosis of sCJD made by anatomopathologic study of the brain tissue. Qualitative analysis of MRI, including DWI, T2 and FLAIR sequences, as well as lesional patterns found.

Results: Brain MRI showed hyperintensity of the caudate, putamina, pulvinar and dorsomedial nucleus of the thalamus, in DWI, T2 and FLAIR sequences; hypersignal of the caudate and putamina was greater than the signal intensity of the thalami. Hyperintensity of the hippocampus and frontal, temporal and parietal cortex were more obvious in FLAIR and DWI.

Comment: Hyperintensity of the pulvinar and dorsomedial nucleus of the thalamus on sCJD may complicate the differential diagnosis with vCJD. True pulvinar sign and double hockey stick sign, consistent with vCJD, must only be considered if the hyperintensity is greater than signal intensity of the caudate and putamina.

INTRODUÇÃO

ADCJ é a doença priónica humana mais frequente, apresentando uma incidência de cerca de um a uma caso e meio por milhão de pessoas por ano,^{1,2} podendo apresentar-se sob as formas esporádica (eDCJ), familiar (fDCJ), iatrogénica

C.C., J.M., T.P., E.M., P.F.: Serviço de Imagiologia. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.

I.B., H.R.: Laboratório de Neuroquímica. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.

S.B., A.M., O.R.: Serviço de Neurologia. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra. Portugal.

Copyright © Ordem dos Médicos 2012

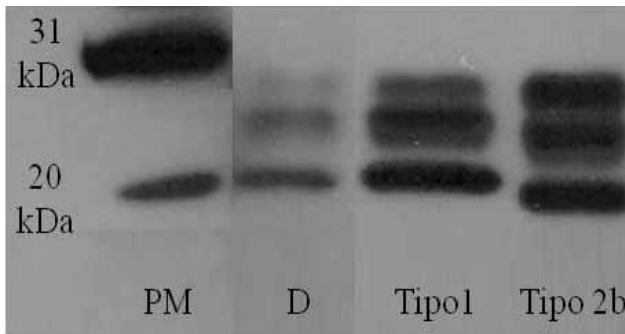


Fig. 1 – Western Blot de fragmento de córtex frontal direito da nossa doente, tratado com proteinase k (D). A coluna da esquerda mostra marcadores de peso molecular (PM) de 31 e 20 kDa. As duas colunas da direita mostram amostras conhecidas (controles) de tipos de proteína priónica, uma da forma esporádica (Tipo 1) e outra da forma variante (Tipo 2b). Por comparação conclui-se que a nossa doente (D) é do tipo 1.

ca (iDCJ) e a nova variante (vDCJ). São doenças neurodegenerativas com longos períodos de incubação e progridem invariavelmente para a morte após a manifestação dos sintomas,² sendo que o diagnóstico precoce e a determinação da sua forma se revestem de importância epidemiológica, com significativo impacto na saúde pública.

A eDCJ é a mais frequente, sendo o diagnóstico definitivo apenas possível através do estudo neuropatológico e da identificação, no cérebro, da isoforma patogénica da proteína do prião (PrP^{sc}), após hidrólise com proteases, em tecido colhido por biópsia ou autópsia.^{1,3} As alterações cerebrais encontradas na RM, nomeadamente o hipersinal de pelo menos duas regiões corticais (temporal, parietal ou occipital) e dos caudados e putamina, no estudo de difusão e FLAIR, não fazem parte dos critérios de diagnóstico. Contudo, têm sido realizados esforços, nos últimos anos, no sentido de passarem a ser incluídos.⁴

O aparecimento dos primeiros casos de vDCJ rapidamente chamou a atenção mundial para a importância das doenças priónicas, particularmente devido à ligação que foi feita com a encefalopatia espongiforme bovina.⁵ A hiperintensidade bilateral do pulvinar, isoladamente (*pulvinar sign*) ou em associação com o núcleo dorso-medial dos tálamos (*double hockey stick sign*), no estudo de difusão, sequências ponderadas em T2 e FLAIR, é critério para o diagnóstico provável da vDCJ.

Têm sido publicados diversos casos de eDCJ com alterações imagiológicas compatíveis com *pulvinar sign* e *double hockey stick sign*, o que poderá suscitar dúvidas no diagnóstico diferencial com a vDCJ.^{2,3,6} Pretende-se, com este estudo, analisar as alterações imagiológicas encontradas numa doente com eDCJ e hiperintensidade do pulvinar e núcleo dorso-medial dos tálamos, para avaliar a capacidade da RM diferenciar a vDCJ da eDCJ na presença deste padrão lesional.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, 62 anos de idade, com eDCJ, que realizou uma RM cerebral. Não apresenta antecedentes patológicos relevantes, negando intervenções cirúrgicas, transfusões ou tratamentos hormonais. Os sintomas começaram com alterações do comportamento, incluindo irritabilidade e desorientação global, e deterioração cognitiva progressiva com dois meses de evolução. Em associação observou-se ataxia cerebelosa, automatismos motores e mioclonias, não sendo identificadas alterações visuais, alterações piramidais/extrapiramidais ou mutismo acinético. Realizou electroencefalograma que revelou desorganização do ritmo de fundo, com lentificação difusa, sem complexos periódicos trifásicos agudos. A deterioração cognitiva progrediu rapidamente com desenvolvimento de afasia e posteriormente mutismo acinético. O estudo do

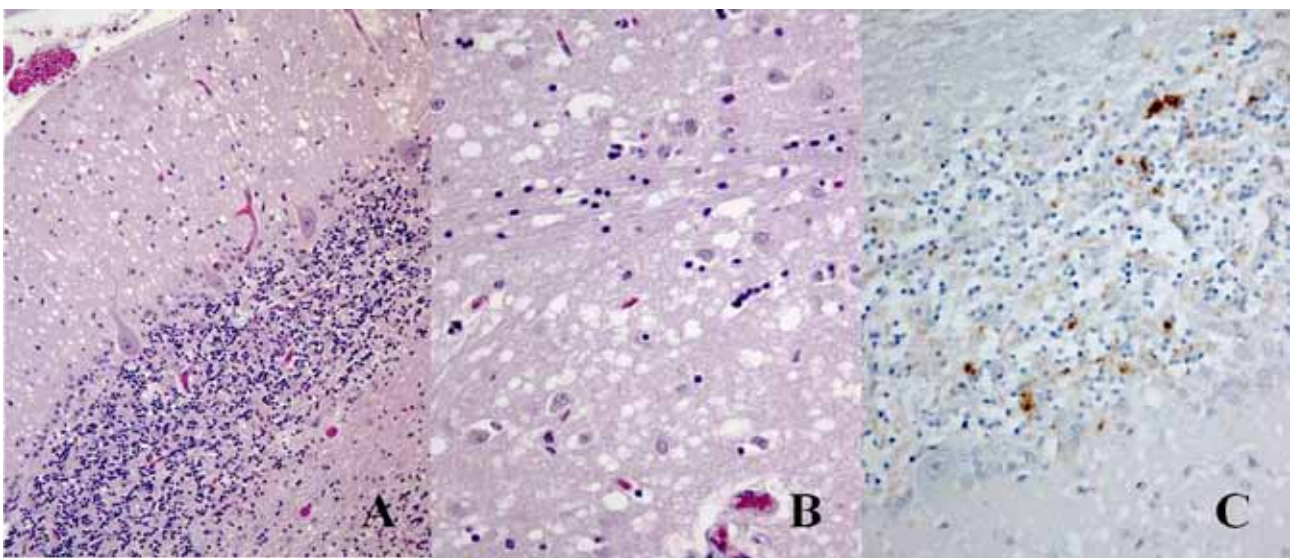


Fig. 2 – Estudo neuropatológico encefálico. (A) Hematoxilina-eosina 200x. Alteração espongiforme na camada molecular do cerebelo. (B) Hematoxilina-eosina 400x. Alteração espongiforme, perda neuronal e astrocitose reactiva no caudado. (C) Imunohistoquímica PrP 400x. Depósitos de proteína priónica na camada granular do cerebelo (padrão sináptico e pequenas placas).

líquor foi positivo para a proteína 14-3-3. Faleceu quatro meses após o início da sintomatologia. Após a realização de *Western Blot* de fragmentos cerebrais obtidos por autópsia, tratados com proteinase K, concluiu-se que a doente era do tipo 1 (eDCJ)⁷ (Fig. 1). O estudo neuropatológico do encéfalo confirmou o diagnóstico de eDCJ, revelando perda neuronal, alterações espongiiformes e astrocitose reactiva. A imunohistoquímica mostrou depósitos de proteína priónica na camada granular (padrão sináptico e pequenas placas) (Fig. 2).

Foi realizada uma RM cerebral dois meses após o início da sintomatologia. A RM foi efectuada em equipamento Siemens Magnetom Symphony 1.5 Tesla, tendo sido realizadas sequências ponderadas em T1 (com e sem a administração de gadolínio), T2, densidade protónica (DP) e FLAIR. Os estudos de difusão foram executados com valores b de 0, 500 e 1000 sec/mm², a partir dos quais foram calculados os

mapas de ADC. Análise qualitativa das imagens obtidas por RM, incluindo estudo de difusão e sequências T2 e FLAIR, bem como dos padrões lesionais encontrados.

RESULTADOS

Cerca de dois meses após o início da sintomatologia a RM cerebral revelou, no estudo de difusão e nas sequências ponderadas em T2 e FLAIR, hiperintensidade dos caudados, putamina, pulvinar e núcleo dorso-medial dos tálamos. Observou-se ainda hipersinal dos hipocampos e do córtex frontal, temporal e parietal, mais exuberantes em FLAIR e no estudo de difusão. Estas lesões apresentavam diminuição do coeficiente de difusão aparente (ADC). A hiperintensidade dos caudados e putamina revelou-se maior do que a apresentada pelo pulvinar e núcleo dorso-medial dos tálamos. As alterações acima descritas não apresentavam tradução na sequência ponderada em T1, não se observan-

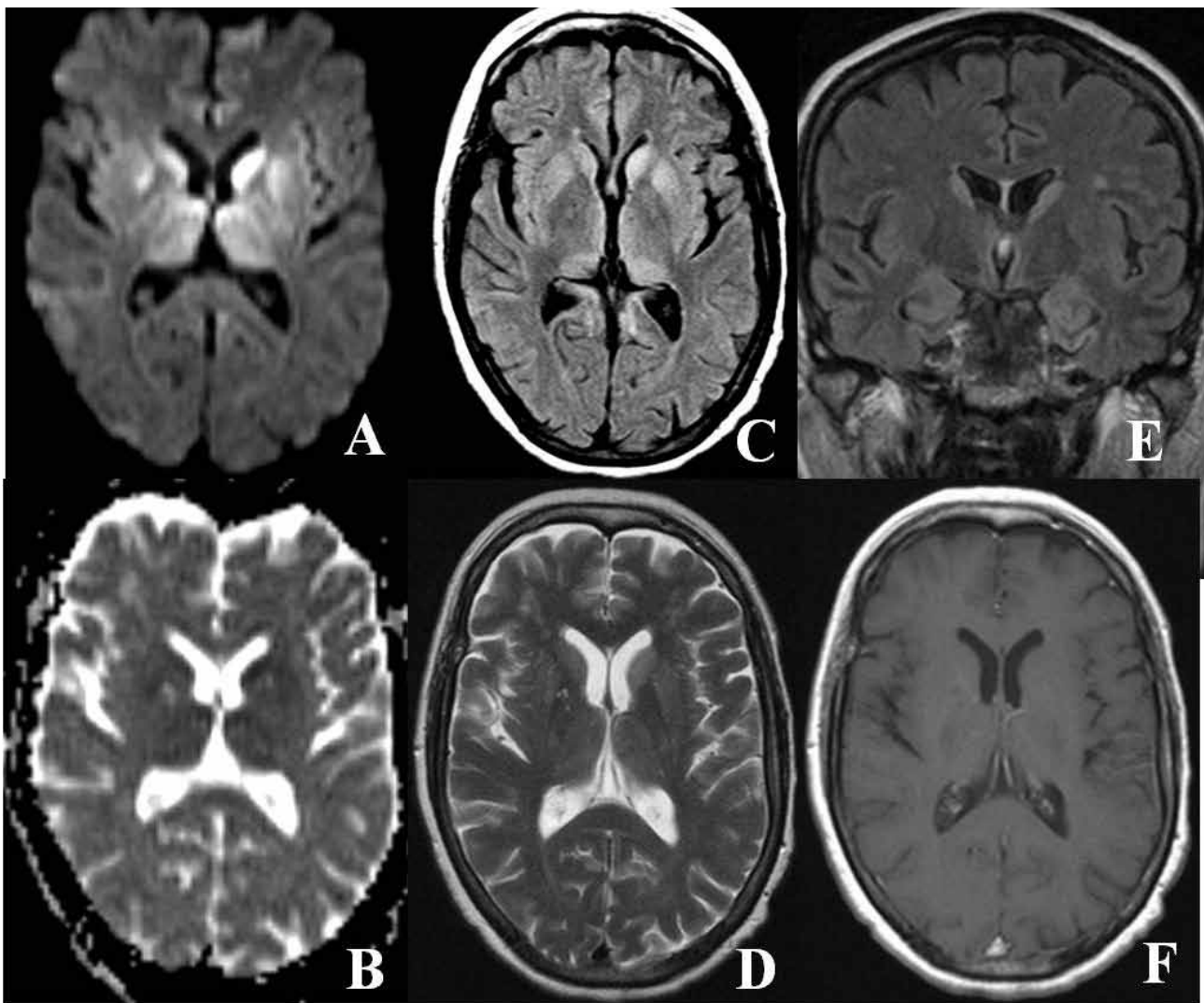


Fig. 3 – Ressonância magnética cerebral. Planos axiais de estudo por difusão (A), mapa ADC (B), sequências ponderadas em FLAIR (C), T2 (D) e T1 após a administração de gadolínio (F). Plano coronal ponderado em FLAIR (E). Hiperintensidade dos caudados e putamina, superior à intensidade de sinal do pulvinar e núcleo dorso-medial dos tálamos (A, C e D), com diminuição do ADC (B). Hipersinal temporal mesial, de predomínio esquerdo (E), e cortical (A e E). As alterações acima descritas não apresentam tradução na sequência ponderada em T1 após a administração de gadolínio (F).

do modificação das características de sinal após a administração intravenosa de gadolínio (Fig. 3).

DISCUSSÃO

O diagnóstico diferencial da eDCJ e vDCJ reveste-se de grande importância epidemiológica. A hiperintensidade bilateral do pulvinar, isoladamente (*pulvinar sign*) ou em associação com o núcleo dorso-medial dos tálamos (*double hockey stick sign*), no estudo de difusão, sequências T2 e FLAIR, é critério para o diagnóstico provável da vDCJ, apresentando uma sensibilidade de 78% e especificidade de 100%.^{8,9} Na eDCJ, pelo contrário, as alterações imagiológicas não fazem parte dos critérios de diagnóstico mas são elas que, muitas vezes, sugerem este diagnóstico, sendo estimado que o estudo de difusão apresenta uma sensibilidade de 92,3% e uma especificidade de 93,8%.³

Apesar da elevada especificidade do *pulvinar sign* e do *double hockey stick sign* na vDCJ, têm sido descritos casos de eDCJ com hipersinal do pulvinar e núcleo dorso-medial dos tálamos,^{2,4,6} tal como aconteceu com a nossa doente. Neste sentido, tem sido proposto que, na presença de hiperintensidade do pulvinar e núcleo dorso-medial dos tálamos, conjuntamente com hipersinal dos caudados e putamina, só se poderá falar verdadeiramente em *pulvinar sign* ou *double hockey stick sign* quando a hiperintensidade dos tálamos for mais exuberante que a intensidade de sinal dos caudados e putamina.^{2,3,10} Na nossa doente, pelo contrário, o hipersinal dos caudados e putamina foi mais marcado que a intensidade de sinal dos tálamos, o que permitiu sugerir o diagnóstico de eDCJ em vez de vDCJ.

Apesar do que foi acima referido, têm surgido relatos de falsos positivos no diagnóstico de vDCJ, quando a hiperintensidade dos pulvinares é maior que a intensidade de sinal

dos caudados e putamina, pondo em causa a especificidade do *pulvinar sign* nesta patologia.^{2,11}

As limitações deste estudo retrospectivo incluem a inexistência, à data da publicação deste artigo, de estudo genético do polimorfismo do codão 129 do gene *PRNP* e a ausência de RM seriadas para o conhecimento do padrão evolutivo das lesões encontradas, de modo a avaliar se, em algum momento, a hiperintensidade do pulvinar e núcleo dorso-medial dos tálamos era mais exuberante que a intensidade de sinal dos caudados e putamina.

CONCLUSÃO

A presença de hiperintensidade do pulvinar e núcleo dorso-medial dos tálamos na eDCJ poderá suscitar dúvidas no diagnóstico diferencial com a vDCJ. Só deverão ser considerados como verdadeiros "*pulvinar sign*" e "*double hockey stick sign*", sugestivos de vDCJ, se a sua hiperintensidade for maior que a intensidade de sinal dos caudados e putamina.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Os autores declaram a inexistência de fontes de financiamento.

NOTA EDITORIAL

O presente Suplemento foi realizado mediante encomenda pela Sociedade Portuguesa de Neurorradiologia, entidade jurídica sem fins lucrativos.

REFERÊNCIAS

- Grazina MMM, Silva FMP, Oliveira CR. Doenças humanas por priões: a utilidade da proteína 14-3-3 no diagnóstico. *Sinapse* 2001;1:10-16.
- Martindale J, Geschwind MD, De Armond S, Young G, Dillon WP, Henry R, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jacob Disease Mimicking Variant Creutzfeldt-Jacob Disease. *Arch Neurol* 2003;60:767-770.
- de la Torre Laviana FJ. Hiperintensidad bilateral del pulvinar en la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádica. *Neurologia* 2009;24:202-208.
- Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jacob disease. *Brain* 2009;132(Pt 10):2659-2668.
- Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jacob disease in the UK. *Lancet* 1996;347:921-925.
- Meissner B, Kallenberg K, Sanchez-Juan P, Collie D, Summers DM, Almonti S, et al. MRI lesion profiles in sporadic Creutzfeldt-Jacob disease. *Neurology* 2009;72:1994-2001.
- Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jacob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 patients. *Ann Neurol* 1999;46:224-233.
- Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA, Knight R, Stewart G, Macleod MA, et al. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jacob disease. *Lancet* 2000;355:1412-1418.
- Macfarlane RG, Wroe SJ, Collinge J, Youstry TA, Jäger HR. Neuroimaging findings in human prion disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:664-670.
- Haik S, Brandel JP, Oppenheim C, Sazdovitch V, Dormont D, Hauw JJ, et al. Sporadic CDJ clinically mimicking variant CJD with bilateral increased signal in the pulvinar. *Neurology* 2002;58:148-149.
- Kovacs GG, Horvath S, Ströbel T, Puskas M, Bakos A, Summers DM, et al. Genetic Creutzfeldt-Jacob disease mimicking variant Creutzfeldt-Jacob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1410-1411.