Creutzfeldt-Jakob: primeiro relato de caso no Rio Grande do Sul

Creutzfeldt-Jakob: first case report in Rio Grande do Sul

RESUMO

A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) é a doença priônica mais freqüente nos seres humanos. Apresentamos um caso de DCJ tipo esporádico de um homem de 56 anos que iniciou com quadro de apatia, agressividade eventual e déficit de memória recente, rapidamente desenvolvendo ataxia de marcha, mioclonias generalizadas, sintomatologia piramidal e agravamento dos sintomas comportamentais e cognitivos. O EEG demonstrou complexos periódicos e o exame do líquido cefalorraqueano para pesquisa de proteína 14-3-3 foi reagente. Evoluiu para mutismo acinético e óbito por complicações clínicas cinco meses após o início dos sintomas. São discutidos os métodos diagnósticos, as expectativas sobre a identificação de fatores de transmissão e os mecanismos de bloqueio de progressão.

UNITERMOS: Creutzfeld-Jakob, Demência, Doença Priônica.

ABSTRACT

Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) is the most frequent prion disease in humans. A case of sporadic form of CJD is presented. A 56 year-old white male presented with behavior modification, apathy and aggressiveness, rapidly progressing to cognitive decline, gait ataxia, generalized myoclonus and pyramidal signs. The EEG showed periodic complexes and the cerebrospinal fluid was positive for the 14-3-3 protein. He developed akinetic mutism and died of clinical complications 5 months after the onset of the symptoms. The clinical characteristics, laboratory findings, differential diagnosis, mechanisms of transmission and the therapeutic attempts are discussed.

KEY WORDS: *Creutzfeld-Jakob, Dementia, Prion Disease.*

CLEBER DALL'ALBA – Acadêmico da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).
DIOGO CASARIN HAUSSEN – Acadêmico da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA).
CARLOS BOSCO MARX – Médico Neurologista.
SÉRGIO ROBERTO HAUSSEN – Professor Titular de Neurologia da Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre (FFFCMPA) / Professor Adjunto do Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre. Departamento de Neurologia e Neurocirurgia da FFFCMPA. Disciplina de Neurologia da FFFCMPA.
Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Departamento de Neurologia.

✉ Endereço para correspondência:
Sérgio Roberto Haussen
Rua Pedro Weingartner 46 / 401
Porto Alegre, RS – Brasil
Fone (51) 3331.3901
(51) 3332.8301
shaussen@terra.com.br

INTRODUÇÃO

A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) se constitui na doença priônica – grupo de doenças ainda referidas como encefalopatias espongiformes – mais freqüente nos seres humanos (1-4). A doença ocorre em todo mundo com uma incidência de 0,4 – 2,5 casos por milhão de habitantes por ano, com distribuição semelhante entre homens e mulheres (1-4). Cerca de 85% dos casos da DCJ correspondem à forma esporádica da doença (DCJe); os outros 15% consistem em formas genéticas (Creutzfeldt-Jakob familiar, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, insônia familiar fatal) e pelas formas adquiridas (DCJ iatrogênica, Kuru, nova variante DCJ). Acomete pacientes nas diversas faixas etárias, sendo 80% dos casos esporádicos de DCJ diagnosticados entre 50-70 anos de idade (1,5).

A DCJ é devida à degeneração neuronal resultante do acúmulo da isoforma patológica (PrPSc) da proteína priônica celular normal (PrPc) – uma proteína celular normal de função ainda desconhecida (6,7).

A DCJ esporádica não é transmissível como outras infecções devido à baixa infectividade do agente. A transmissão infecciosa foi relatada por implantação de eletrodos, transplante de córnea, enxerto de dura-máter e administração de extrato de hormônio do crescimento. Por sua vez, mutações do gene PrP ocasionam as causas hereditárias, com um padrão autossômico dominante de herança (8).

Encontra-se entre as doenças por príons de forma animal, a encefalopatia espongiforme bovina (doença da "vaca louca"). O acometimento humano pela encefalopatia espongiforme bovina situa-se entre as formas variantes atípicas da DCJ e é chamada de *nova variante da DCJ* (DCJnv) (9). Há preocupação internacional no controle e monitorização da DCJnv, tendo em vista o aumento dos casos de encefalopatia espongiforme bovina (10).

Atualmente, torna-se importante discutir os critérios diagnósticos e estabelecer diferenciais clínicos sólidos entre a nova variante e forma esporádica da DCJ. Além disso, objetivamos discutir o diagnóstico diferencial entre a DCJ e outras demências rapidamente progressivas e encefalopatias tratáveis, como a de Hashimoto, que mimetiza clinicamente a DCJ.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Homem de 56 anos, branco, iniciou com apatia, agressividade eventual e déficit de memória recente. Ao exame neurológico demonstrava apenas pequena dificuldade em iniciar os movimentos. A tomografia computadorizada (TC) de crânio e o estudo do líquido cefalorraquiano não revelaram alterações significativas. Após 2 semanas, apresentou piora importante dos sintomas comportamentais e cognitivos, e passou a apresentar ataxia de marcha. Dentro de 30 dias, internou-se na ISCMPA apresentando apatia, bradipsiquismo, dificuldade cognitiva no julgamento, acalculia, afasia de expressão, mioclonias generalizadas, disdiadococinesia, ataxia de marcha, hemiparesia direita grau IV com tônus muscular aumentado à direita, hiperreflexia generalizada sem clônus e reflexo cutâneo plantar flexor bilateral. Não havia história familiar de doenças neurológicas.

Exame do líquido cefalorraquiano: glicose, proteinograma, LDH, lactato normais. TORSCH não reagente. Imunologia para sífilis (reação de Wassermann, VDRL) não reagentes, reação de Weinberg (cisticercose) não reagente. Pesquisa de proteína 14-3-3 pela reação de *Western blotting* reagente.

Ressonância magnética (RM) cerebral: moderada atrofia cerebral córtico-subcortical difusa e cerebelar.

EEG: paroxismos de onda semiaguda e lenta, acompanhados de períodos quase isoelétricos, com duração variável de 2-4 segundos em todas as áreas cerebrais, interrompidos por períodos em que o ritmo delta se transforma em dominante, regular, rítmico, simétrico e de amplitudes moderadas. Este gráfico se modifica, observando-se assimetria, maior número de ondas lentas e amplitudes à direita, sobretudo nas regiões anteriores.

Feito diagnóstico clínico da doença de Creutzfeld-Jakob de forma esporádica. Realizado tratamento com clonazepam e ácido valpróico, com melhora parcial das mioclonias. A corticoterapia não apresentou resposta. O paciente evoluiu para mutismo acinético e óbito por parada cardiorrespiratória cinco meses após o início dos sintomas. A necropsia não foi autorizada pela família.

DISCUSSÃO

Os achados clínicos da DCJ esporádica são variáveis. Aproximadamente um terço dos pacientes inicialmente expressa astenia, insônia ou anorexia leve. Outro terço inicialmente apresenta sintomas neurológicos, como perda de memória, confusão ou alteração de comportamento. O terço final tem sinais focais, ataxia, afasia, perda visual, hemiparesia ou amiotrofia. O último grupo inclui os pacientes cujo diagnóstico é mais difícil, dado que o início insidioso de fraqueza muscular, na forma de comprometimento medular da doença, pode simular doença do neurônio motor e a evolução rápida de afasia ou hemianopisia pode confundir-se com eventos cerebrovasculares (5,8).

O diagnóstico de DCJ é suspeitado pelo curso clinico típico de inexorável progressão, com mioclonias e piora das habilidades cognitivas semanalmente, ou mesmo diariamente. Os demais sintomas e sinais variam em freqüência, como mostra a Tabela 1. Quando a progressão clínica predominante é ataxia, coreoatetose ou sinais de neurônio motor inferior, o diagnostico é tardio (5,8).

Variantes clinicopatológicas distintas da DCJe incluem a variante de Heidenhain (caracterizada por demência rapidamente progressiva, comprometimento visual, e notável envolvimento do córtex occipital); a variante de Brownell e Oppenheimer (início com ataxia cerebelar e demência durante a evolução da doença); a variante amiotrofica (doença no tronco cerebral e medula espinhal com sinais de neurônio inferior, algumas vezes se apresentando com demência rapidamente progressiva) (5,8).

Durante o último estágio da doença, o paciente torna-se mudo e acinético, até mesmo as mioclonias diminuem. O tempo de sobrevida é somente de cinco meses, e 80% dos pacientes com DCJe morrem em um ano (5,8).

Há três diferentes critérios diagnósticos para doença de DCJe: o critério de Masters et al. e os critérios Francês e Europeu (Tabela 2) (11). Nos casos diagnosticados como prováveis, o critério de Masters é mais sensível (95,9%), contudo pouco específico (17,5%) e com valor preditivo positivo de 85,1% e negativo de 46,6%. Ao contrário, os critérios Francês e Europeu têm especificidade de 95% e sensibilidade de 65,3%, valor preditivo positivo de 98,5% e negativo de 35,8% (11). A especificidade nos casos em que a doença é classificada como possível é menor que 50% nos três critérios (11). Os autores sugerem a utilização dos critérios com maior especificidade em estudos de caso-controle.

Tabela 1 – Sinais clínicos maiores na doença esporádica de Creutzfeldt-Jakob

Sinais	Freqüência
Déficit cognitivo (demência)*	100%
Mioclonias	>80%
Sinais piramidais	>50%
Sinais cerebelares	>50%
Sinais extrapiramidais	>50%
Déficit visual cortical	>20%
Movimentos extra-oculares anormais	>20%
Sinais de neurônio motor inferior	<20%
Disfunção vestibular	<20%
Convulsões	<20%
Alterações sensoriais	<20%
Anormalidades autonômicas	<20%

* Incluindo anormalidades psiquiátricas e comportamentais.
Adaptado de Johnson (8).

Tabela 2 – Critérios estudados para a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ).

Tipo de DCJ	Critério de Masters	Critério Francês	Critério Europeu
Definitivo	Encefalopatia espongiforme confirmada histopatologicamente em um caso de demência progressiva com pelo menos um dos aspectos cínicos listados.	Confirmação histopatológica e/ou confirmação do PrPsc pela imuno-histoquímica, *Western blot* positivo e/ou *scrapie* associado a fibrilas.	Confirmação histopatológica e/ou confirmação do PrPsc pela imuno-histoquímica, *Western blot* positivo e/ou *scrapie* associado a fibrilas.
Provável	Não confirmação histopatológica em um caso com os mesmos aspectos clínicos do critério definitivo.	Demência progressiva, EEG típico e pelo menos 2 dos 4 aspectos clínicos listados.	Demência progressiva, EEG típico e pelo menos 2 dos 4 aspectos clínicos listados.
Possível	História sem exames complementares, permitindo a confirmação de demência progressiva com: 1) mioclonias com curso menor que 3 anos; ou 2) membro da família que tenha a forma definitiva transmissível ou provável de DCJ; ou 3) pelo menos 2 aspectos clínicos listados juntamente com a presença de sinais recentes e proeminentes de neurônio motor (forma amiotrófica da DCJ)	Demência progressiva, pelo menos 3 de 4 aspectos clínicos listados, sem EEG ou com EEG atípico.	Demência progressiva, pelo menos 2 de 4 aspectos clínicos listados, sem EEG ou com EEG atípico e duração menor que 2 anos.
Aspectos clínicos	– Mioclonia – Sinais piramidais – EEG característico – Sinais cerebelares – Sinais extrapiramidais	– Mioclonia – Sinais cerebelares – Sinais piramidais ou extrapiramidais – Sinais visuais – Mutismo acinético	– Mioclonia – Sinais visuais ou cerebelares – Sinais piramidais ou extra-piramidais – Mutismo acinético

Adaptado de Brandel et al. (11)

Não há marcador laboratorial para a DCJe. Os exames existentes variam em especificidade e sensibilidade conforme a suspeita clínica.

Testes de rotina do líquido cefalorraquiano são freqüentemente normais – os achados são úteis na exclusão de encefalites, neuroinfecção e de algumas demências. Teste por *Western blot* para fragmentos da proteína anormal 14-3-3 é indicado em paciente com suspeita clínica de DCJe; chega a ter sensibilidade de 96% e especificidade de 99% quando analisados somente pacientes com demência sem infarto cerebral recente, fornecendo forte suporte para confirmação diagnóstica da DCJe (12). Estudos demonstram que a proteína 14-3-3 pode ser encontrada em pacientes com encefalite (principalmente encefalite por herpes simples), acidente vascular cerebral documentado no último mês, hemorragia subaracnóide, Alzheimer e síndrome de Rett (12-14).

O eletroencefalograma (EEG) se constitui em um exame não invasivo de grande importância diagnóstica para as formas esporádicas e iatrogênicas, demonstrando padrões elétricos específicos – complexos periódicos de alta voltagem e ponta-onda lenta em intervalos de 0,5-2 segundos –, raros no período precoce mas muito característicos no estágio intermediário e final da doença (5,15). Em estágio precoce, o EEG mostra ritmo de base lento, difuso ou lateralizado, com descargas epileptiformes. Em uma série de pacientes, foi observada sensibilidade de 67% e especificidade de 86% para os complexos periódicos, confirmando o alto valor diagnóstico do EEG (5). No estágio terminal da doença, os complexos periódicos podem tornar-se menos proeminentes, sobrepostos ao ritmo de base lento e de baixa voltagem (5,15).

Contudo, os vários complexos do EEG têm sido associados a efeitos tóxicos de drogas (lítio, fenociclidina, antidepressivos tricíclicos e barbitúricos), a outras infecções (panencefalite esclerosante subaguda e encefalite por herpes simples), a encefalopatias anóxica ou metabólica e a estados pós-ictais (5,14,15).

Estudos de imagem são de valor diagnóstico em demências subagudas com mioclonias e ataxia. Na DCJ, a RM em imagens de T2 demonstra sinal hiperintenso na substância negra, córtex, núcleos da base, tálamo e núcleos lenticulares. Estas mesmas regiões são geralmente isointensas nas imagens de T1 e não há aumento depois da administração intravenosa de gadolínio (8,16). Um estudo retrospectivo encontrou essas alterações em 79 % dos pacientes (16). Nos estágios finais da doença há atrofia cerebral difusa.

A RM *Diffusion-Weighted* mostra sinal hiperintenso multifocal cortical e subcortical, confinado a regiões da substância cinzenta. Relatos de casos

demonstraram que as alterações da difusão na RM podem ter especificidade e sensibilidade de até 100% na DCJ (17,18). Em um estudo de 2 casos de DCJe, a espectroscopia na RM mostrou redução da taxa de N-acetilalspartato: creatinina (19). O papel da espectroscopia e da difusão no diagnóstico da DCJe é incerto, podendo ser útil em casos duvidosos, quando os outros exames diagnósticos não são conclusivos (17-19).

Zanusso e col. (20) estudaram o material de autopsia da mucosa olfatória de nove pacientes com confirmação anatomopatológica da DCJ esporádica e encontraram em todos depósitos de proteína PrPSC. Este estudo indica que a biópsia olfatória poderia proporcionar informações diagnósticas em pacientes vivos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

O diagnóstico de DCJ geralmente não é difícil, sendo a dosagem da proteína 14-3-3 e o EEG os principais exames para fazer o diagnóstico diferencial. Não raro, no entanto, casos que parecem típicos se mostram ser outra doença. Na investigação diagnóstica é fundamental examinar o líquido cefalorraquiano para afastar neuroinfecções como sífilis, herpes simples ou panencefalite esclerosante subaguda. Toxinas como bismuto, brometos e lítio devem ser excluídas. Outras patologias como a encefalopatia de Hashimoto, a doença de Whipple, o linfoma angiocêntrico e a meningite carcinomatosa – caracterizadas por mioclonias e demência – podem mimetizar DCJ nas primeiras semanas da doença (8,14).

No caso em discussão, o diagnóstico diferencial com DCJnv se fez pela apresentação clínica, EEG e proteína 14-3-3. A DCJnv acomete pacientes com média de 26 anos (variação de 12 a 74 anos), e os sintomas psiquiátricos e ou sensoriais (freqüentemente dores persistentes) precedem os sinais neurológicos (10, 21, 22). A sobrevida média na DCJnv é de 13 meses, com variação entre 6-39 (10,22). Nos casos de DCJnv, não há ondas curtas periódicas no EEG e a proteína 14-3-3 é positiva apenas em cerca de 50% dos casos (20-22). O diagnóstico *in vivo* da DCJnv também pode ser feito através da detecção de uma isoforma do PrPSc nas amídalas tonsilares, ausente em todos os casos estudados nas formas esporádica, iatrogênica e familial (23).

A exclusão de encefalite de Hashimoto se fez porque o paciente em estudo apresentava anticorpos antiperoxidase e antitirioglobulinas negativos, o que afasta o diagnóstico de tireodite de Hashimoto (24). Além disso, o paciente não apresentou resposta ao uso de corticóide, o qual pode ser terapêutico na encefalite de Hashimoto.

Encefalites virais podem simular DCJ, devendo-se ter especial atenção para a encefalite por herpes simples, em que a proteína 14-3-3 pode ser positiva e na qual podem-se observar alterações do EEG típicas da DCJe (12,14,15). No caso em estudo, os testes de PCR para os principais vírus causadores de encefalites foram negativos.

A discriminação da DCJe com as outras demências rapidamente progressivas é mais facilmente realizada pela presença da proteína 14-3-3 no CSF do que pelo EEG ou pela RM. Entretanto, o diagnóstico definitivo ainda permanece dependente da análise neuropatológica e imuno-histoquímica (24).

Até o presente, não há tratamento efetivo para a DCJ. Agentes antivirais (amantadina, idoxuridina, metisoprinol, citarabiana, vidarabina e aciclovir), interferon, anticonvulsivantes, antibióticos, anfotericina B, poliânion HP-23, dapsona e corticosteróides têm sido testados. Atualmente, o tratamento é de suporte (25).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. The Estended European Collaborative Study Group of CJD (NEUROCJD). URL= <http://www.eurocjd.ed.ac.uk
2. GIBBONS R, HOLMAN RC, BELAY EED, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in the United States: 1979-1998. JAMA, 2000; 284:2322-23.
3. GLATZEL M, ROGIVUE C, GHANI A, et al. Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in Switzerland. Lancet 2002; 360:139-142.
4. CAPEK I, VAILANT V. Les maladies de Creutzfeldt-Jakob et les maladies apparentées en France, de 1998 à 2000. Eurosurveillance 2003; 8:14-8.
5. BROWN P, GIBBS CJ, RODGERS-JOHNSON P, ASHER DM, et al. Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. Ann Neurol 1994; 35:513-29.
6. ZANATA SM, MERCADANTE AF, HAJJ GNM, et al. Stress-inducible protein 1 is a cell surface ligand for cellular prion that triggers neuroprotection. The EMBO Journal 2002; 21:3307-16.
7. CHIARINI LB, FREITAS ARO, ZANTA SM, et al. Cellular prion protein transduces neuroprotective signals. The EMBO Journal 2002; 21:3317-26.
8. JOHNSON R, GIBBS CJ. Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. N Engl J Med 1998; 339:1994-04.
9. ZEIDLER M, STEWART GE, BARRACLOUGH CR, et al. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: neurological features and diagnostic tests. Lancet 1997; 350:903-7.
10. BELAY ED, RYAN MA, GAMBETTI P, SCHONBERGER LB. Monitoring the occurrence of emerging forms of Ceutzfeldt-Jakob disease in the United States. Neurology 2003; 60:176-81.
11. BRANDEL JP, DELASNERIE-LAUPRÊTRE N, LAPLANCHE JL, HAUW JJ, ALPÉROVITCH A. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease, effect of clinical criteria on incidence estimates. Neurology 2000; 54:1095-99.
12. HSICH G, KENNEY K, GIBBS CJ,JR., LEE KH, HARRINGTON MG. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. N Engl J Med 1996; 335:924-30.
13. HUANG N, MARIE SK, LIVRAMENTO JA, CHAMMAS R, NITRINI R. 14-3-3 protein in the CSF of patients with rapidly progressive dementia. Neurology 2003:61;354-57.
14. POSER S, MOLLENHAUER B, KRAUB A, ZERR I, et al. How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Brain 1999; 122:2345-51.
15. STEINHOFF BJ, RÄCKER S, HERRENDORF G, et al. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol 1996; 53:162-166.
16. FINKENSTAEDT M, SZUDRA A, ZERR I, POSER S, HISE JH, STOEBNER JM, WEBER T. MR imaging of

Creutzfeldt-Jakob disease. Radiology 1996; 199:793-98.
17. MENDEZ O E, 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; 13:147-51.
18. DEMAEREL P, SCIOT R, ROBBERECHT W, DOM R, VANDERMEULEN D, MAES F, WILMS G. Accuracy of diffusion-weighted MR imaging in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol 2003; 250: 222-25.
19. PANDYA HG, COLEY SC, WILKINSON D, GRIFFITHS PD. Magnetic Resonance Spectroscopic abnormalities in sporadic and variant Creutzfeldt-Jakob disease. Clinical Radiology 2003; 58:148-53.
20. ZANUSSO G, FERRARI S, CARDONE F, et al. Detection of pathologic prion protein in the olfactory epithelium in sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. N Engl J Med 2003; 348:711-9.
21. DERVAUX A, VICART S, LOPES F, LE BORGNE M. Psychiatric manifestations of a new variant of Creutzfeldt-Jakob disease. Apropos of a case. Encephale 2001 Mar-Apr; 27(2):194-7.
22. SPENCER MD, KNIGHT RS, WILL RG. First hundred cases of variant Creutzfeldt-Jakob disease: retrospective case note review of early psychiatric and neurological features. BMJ 2002 Jun 22; 324(7352):1479-82.
23. HILL AF, BUTTERWORTH RJ, JOINER S, et al. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. Lancet 1999; 353:183-184.
24. SEIPELT M, ZERR I, NAU R, MOLLENHAUER B, et al. Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 66:172-176
25. BROWN P. Drug therapy in human and experimental transmissible spongiform encephalopathy. Neurology 2002; 58:1720-25.