

# Doença de Creutzfeldt-Jakob: forma esporádica: relato de caso em paciente de 81 anos

## *Creutzfeldt-Jacob disease-sporadic form: case report of 81-year-old patient*

Guilherme Loures de Araújo Penna<sup>1</sup>, Ricardo Castro de Oliveira Filho<sup>1</sup>, Marcelo Augusto<sup>1</sup>, Marcelo Kaliszchtein<sup>1</sup>, Gustavo Nobre<sup>1</sup>

Recebido da Casa de Saúde São José, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

### RESUMO

As doenças priônicas são neurodegenerativas e possuem longo período de incubação, progredindo inexoravelmente, assim que os sintomas clínicos aparecem. A doença de Creutzfeldt-Jakob é a mais frequente das doenças priônicas, embora ainda seja rara. O quadro clínico dela é caracterizado por uma demência rapidamente progressiva, sintomas cerebelares e extrapiramidais, e a ressonância magnética, o eletroencefalograma e a análise do líquido cefalorraquidiano possuem achados típicos. Relatamos o caso de um paciente de 81 anos que se apresentou com declínio cognitivo rapidamente progressivo seguido, posteriormente, de mutismo acinético. Proteína 14-3-3 foi detectada no líquido cefalorraquidiano. A ressonância magnética revelou hipersinal do núcleo caudado e putâmen em imagem em difusão, T2 e FLAIR.

**Descritores:** Síndrome de Creutzfeldt-Jakob; Doenças priônicas; Demência; Humanos; Relatos de casos

### ABSTRACT

Prion diseases are neurodegenerative, and have long incubation periods, progressing inexorably once clinical symptoms appear. Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is the most frequent of the human prion diseases, although being still rare. The clinical picture of this disease is characterized by a rapidly progressing dementia, cerebellar and extrapyramidal symptoms, and rather specific magnetic resonance (MR), electroencephalography and cerebrospinal fluid (CSF) findings. We report the case of an 81-year-old patient who presented with rapidly progressive

cognitive decline followed by akinetic mutism. Protein 14-3-3 in cerebrospinal fluid was detected. Magnetic resonance imaging findings revealed hyperintensity of the caudate and putamen in diffusion-weighted imaging, T2 Weighted sequences and FLAIR images. Patients who have progressive dementia should be evaluated by means of magnetic resonance imaging and cerebrospinal fluid analysis for Creutzfeldt-Jakob.

**Keywords:** Creutzfeldt-Jakob Syndrome; Prion diseases; Dementia; Humans; Case reports

### INTRODUÇÃO

As doenças priônicas são condições neurodegenerativas transmissíveis, progressivas e invariavelmente fatais, associadas com a formação e a agregação de proteínas priônicas, sintetizadas a partir do gene *PRNP*, com uma conformação espacial anômala (PrP<sup>Sc</sup>). Tanto a proteína priônica celular normal (PrP<sup>c</sup>) como a PrP<sup>Sc</sup> possuem a mesma estrutura primária, mas suas estruturas secundárias diferem, com um predomínio de cadeias beta na forma PrP<sup>Sc</sup>.<sup>(1)</sup> Esta diferença torna a isoforma PrP<sup>Sc</sup> mais resistente à proteólise e a degradação por meios convencionais de descontaminação química, física ou desinfecção.<sup>(2)</sup> Ela ainda é capaz de converter outros peptídeos já sintetizados da forma PrP<sup>c</sup> para PrP<sup>Sc</sup>.<sup>(3)</sup>

A doença priônica mais comum é a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), que pode ser dividida em: esporádica (DCJs), genética (DCJg) e adquirida. Dentre os casos, 85 a 90% são esporádicos, acometendo em torno de uma pessoa por milhão ao ano. A forma genética responde por aproximadamente 10% dos casos e as formas adquiridas, iatrogênica (DCJi) e variante (DCJv), são observadas em 2 a 5% dos casos.<sup>(4)</sup>

Dados do Ministério da Saúde, referentes a junho de 2014, reforçam a raridade desta doença. Entre os anos de 2005 e 2014, dos 421 casos reportados em todo o país, apenas 92 puderam ser classificados como definidos ou prováveis, e a análise do liquor foi realizada em apenas 47% dos pacientes.<sup>(5)</sup>

A DCJs se manifesta geralmente entre 57 e 62 anos, mas existem relatos de caso em paciente com mais de 80 anos.<sup>(6,7)</sup>

Clinicamente, as duas manifestações principais da doença são alteração mental e mioclônias. A alteração mental pode se manifestar como demência, alteração comportamental ou défices corticais. Inicialmente, sintomas como depressão, apatia e dificuldade de concentração são comuns. Com a progressão da doença, a demência se torna a manifestação predominante. A mioclonia

1. Casa de Saúde São José, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Data de submissão: 12/05/2016 – Data de aceite: 13/05/2016  
Conflitos de interesse: não há.

#### Endereço para correspondência:

Guilherme Loures de Araújo Penna  
Casa de Saúde São José  
Rua Macedo Sobrinho, 21 – Humaitá  
CEP: 22271-080 – Rio de Janeiro, RJ, Brasil  
Tel.: (21) 2587-6631 – E-mail: glourespenna@gmail.com

está presente em 90% dos casos, mas pode estar ausente na fase inicial. DCJs sempre deve fazer parte do diagnóstico diferencial de pacientes com demência rapidamente progressiva e mioclônias.<sup>(8,9)</sup>

Sintomas piramidais como espasticidade, hiperreflexia e sinal de Babinski, assim como sinais extrapiramidais e alterações cerebelares, costumam ser encontrados. A maioria dos pacientes progride para um estado de mutismo acinético, e o óbito ocorre em até ano após início dos sintomas – em média 6 meses.<sup>(8)</sup>

Atualmente, entende-se que a sintomatologia da doença pode variar de acordo com subtipos da PrP<sup>Sc</sup>, que, por sua vez, são determinados pelo padrão encontrado no Western blot.<sup>(1)</sup>

O método diagnóstico definitivo pra DCJs é a biópsia com análise imuno-histoquímica do tecido cerebral, sendo os principais achados neuropatológicos a degeneração espongiiforme, a perda neuronal e a gliose astrocítica.<sup>(4)</sup> O diagnóstico é definitivo com a degeneração espongiiforme ou a reatividade para a PrP<sup>Sc</sup>.<sup>(1)</sup>

Alterações eletroencefalográficas podem sugerir, mas não confirmar o diagnóstico de DCJs, principalmente quando são vistos complexos de ondas pontiagudas, bi ou trifásicas, periódicas e sincrônicas.<sup>(4)</sup>

A ressonância magnética (RM) apresenta achados muito sugestivos, sendo importante ferramenta diagnóstica. O achado de imagem principal é o hipersinal, presente na difusão e no FLAIR, no córtex cerebral, núcleo caudado e putâmen. Os achados possuem característica dinâmica, podendo ser inicialmente restritos e se espalharem para outras áreas, com a progressão da doença. Com menos frequência, o tálamo pode estar comprometido. O envolvimento dos núcleos da base tem implicação prognóstica, estando associado com progressão mais rápida da doença.<sup>(10)</sup>

Classicamente, a presença da proteína 14-3-3 no líquido cefalorraquidiano é considerada um biomarcador da DCJ, com boa sensibilidade, apesar da baixa especificidade. A combinação de mais de um marcador para o diagnóstico, como a associação da proteína tau total (t-tau) á dosagem da 14-3-3, pode ser uma boa estratégia.<sup>(4)</sup>

A doença tem um curso sempre fatal, e alguns fatores são associados, na forma esporádica, com evolução mais rápida e menor sobrevida: sexo feminino, maior idade, determinados polimorfismos no códon 129 do gene *PRNP*, presença da proteína 14-3-3 no líquor e determinados subtipos da PrP<sup>Sc</sup>.<sup>(8)</sup>

## RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, de 81 anos, iniciou, em julho de 2015, um quadro demencial rapidamente progressivo ao longo dos 3 meses seguintes, sendo indicada internação hospitalar para medicação intravenosa e investigação diagnóstica, devido à intensa agitação psicomotora e à deterioração cognitiva. A história patológica progressiva revelava doença arterial coronariana.

Na admissão, o paciente apresentava, ao exame físico, sinais vitais dentro da normalidade, exames dos aparelhos respiratório, cardiovascular e de abdômen sem alterações dignas de nota. O exame neurológico era inespecífico, e o paciente possuía pouca interação com o meio externo; apesar de intensa agitação psi-

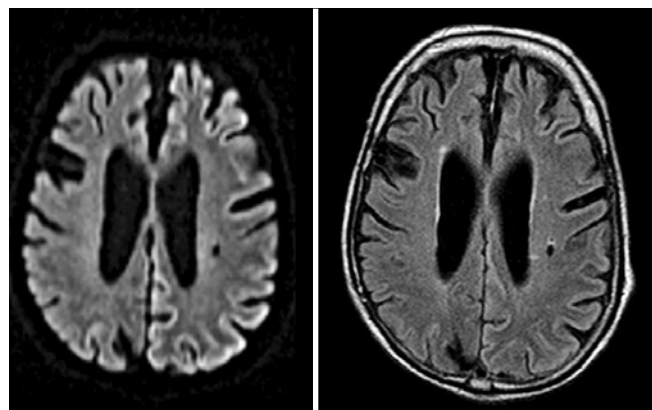
comotora, mantinha discurso desconexo, pupilas isocóricas e fotorreagentes e sem défices focais, ou mioclônias.

Exames laboratoriais iniciais não apresentavam anormalidades e, durante a internação, mantiveram-se inocentes, exceto por uma discreta elevação nos níveis de proteína C-reativa (PCR). Não havia leucitose, alterações eletrolíticas ou outros distúrbios metabólicos. As hipóteses iniciais incluíam a DCJ e encefalite autoimune.

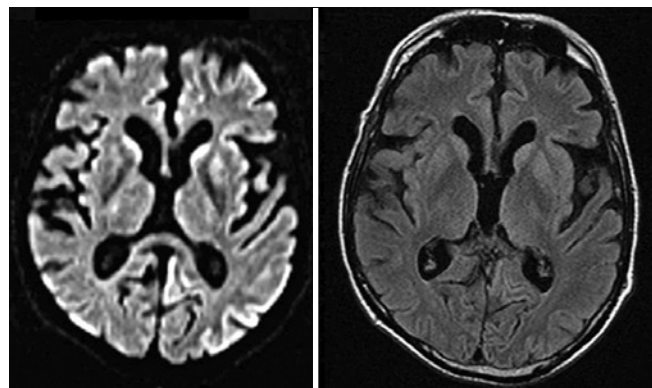
Foram solicitados, para investigação diagnóstica, RM, eletroencefalograma e punção líquórica.

A RM revelou inicialmente focos de hipersinal em difusão nos hemisférios cerebrais, mais evidentes nos lobos frontais, parietais e occipitais, assim como na cabeça dos núcleos caudados e putâmen, sugestivos de doença de Creutzfeldt-Jacob, além de alterações compatíveis com gliose (Figuras 1 e 2). Não havia alterações sugestivas de hidrocefalia, hemorragias intracranianas ou tumores.

A punção líquórica revelou positividade para a proteína 14-3-3, corroborando o diagnóstico sugerido pela RM. A citologia demonstrou 1 leucócito/mm<sup>3</sup> e 3 hemácias/mm<sup>3</sup>, e protei-



**Figura 1.** Ressonância magnética de 30 de setembro. Imagens em difusão e FLAIR, respectivamente, demonstrando hipersinal em córtex frontal, parietal e occipital, consistindo em um achado típico da doença de Creutzfeldt-Jacob.



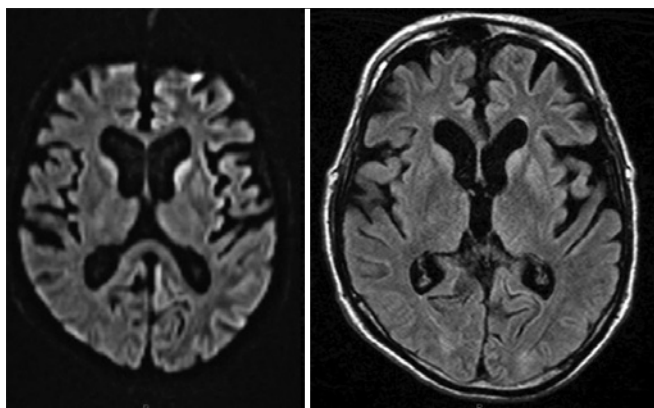
**Figura 2.** Ressonância magnética de 30 de setembro. Imagens em difusão e FLAIR, respectivamente, demonstrando, além do hipersinal em córtex, o hipersinal em núcleo caudado e putâmen.

norraquia de 44mg/dL. Os exames microbiológicos e sorologias para sífilis, toxoplasmose e citomegalovírus foram negativos. PCR para herpesvírus também foi negativo. No eletroencefalograma, foram visualizadas ondas polimorfas teta e delta difusas e grupos de ondas trifásicas periódicas.

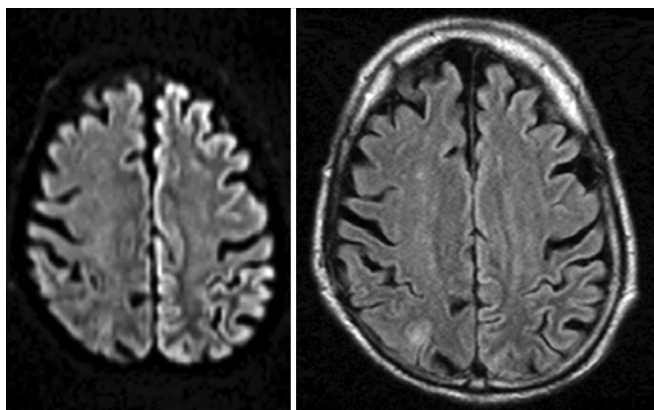
Foram solicitadas ainda tomografias computadorizadas de tórax e de abdômen, que não revelaram alterações. Um ecocardiograma realizado revelou disfunção sistólica leve a moderada e alterações compatíveis com a doença isquêmica conhecida.

O paciente se apresentava progressivamente menos interativo e evoluiu ao longo das 2 semanas seguintes com mioclônias e rigidez progressiva.

Após 10 dias de internação, foi submetido a uma nova RM cerebral, que novamente demonstrou o hipersinal nas regiões corticais dos hemisférios, principalmente em lobos frontais, parietais e occipitais, além dos focos em núcleos caudado e putâmen (Figura 3). Surgiram ainda novas áreas de hipersinal córtico-subcorticais parieto-occipitais (Figura 4).



**Figura 3.** Ressonância magnética do dia 10 de outubro. Imagens em difusão e FLAIR, respectivamente, mostrando a permanência dos focos de hipersinal em córtex e tornando-se ainda mais visíveis no núcleo caudado e putâmen.



**Figura 4.** Ressonância magnética do dia 10 de outubro. Imagens em difusão e FLAIR, respectivamente, mostrando, além do hipersinal cortical frontal, parietal e occipital predominante à esquerda, o surgimento de focos de hipersinal subcorticais parieto-occipitais.

Por fim, o paciente evoluiu com irresponsividade aos estímulos externos, caracterizando um quadro de mutismo acinético, e faleceu 2 semanas após a internação.

## DISCUSSÃO

Descrevemos o caso de um paciente com história de demência rapidamente progressiva pouco compatível nas demências comuns, como a demência vascular e doença de Alzheimer, tipicamente insidiosas.

Pode-se afirmar que o caso apresentado constitui um caso provável de DCJs de acordo com os critérios clínicos propostos pelos Centers for Disease Control and Prevention (CDC):<sup>(11)</sup> demência progressiva; pelo menos dois de quatro dos seguintes: mioclônias, distúrbios visuais ou cerebelares, disfunção piramidal ou extrapiramidal, mutismo acinético; e eletroencefalograma atípico em doença de qualquer duração, e/ou proteína 14-3-3 positiva no liquor em doença com menos de 2 anos e/ou RM com hipersinal em caudado e/ou putâmen em difusão ou FLAIR; e a rotina diagnóstica não deve sugerir outro diagnóstico.

Interessante notar ainda que a elevação de proteína C-reativa já foi descrita, em conjunto com a elevação de outras proteínas de fase aguda na DCJs, mostrando que há algum grau de inflamação sistêmica em pelo menos alguns dos subtipos da doença.<sup>(12)</sup>

Portanto, trata-se de um caso de DCJs provável, diagnóstico este que deve ser lembrado em quadros de demência rapidamente progressiva, principalmente em indivíduos em torno dos 60 anos e que se apresentem com mioclônias. O exame da proteína 14-3-3, a RM e o eletroencefalograma são as principais opções diagnósticas para estes casos. Destaca-se ainda que não há tratamento eficaz para a doença, sendo que ensaios clínicos já foram realizados, sem sucesso, com flupirtina, polisulfato de pentosan, quinacrina e doxiciclina.<sup>(13)</sup>

## REFERÊNCIAS

1. Imran M, Mahmood S. An overview of human prion diseases. *Virology*. 2011;8:559.
2. Linden R, Martins VR, Prado MA, Cammarota M, Izquierdo I, Brentani RR. Physiology of the prion protein. *Physiol Rev*. 2008;88(2):673-728.
3. Collinge J, Clarke AR. A general model of prion strains and their pathogenicity. *Science*. 2007;318(5852):930-6.
4. Lee J, Hyeon JW, Kim SY, Hwang KJ, Ju YR, Ryou C. Review: Laboratory diagnosis and surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Med Virol*. 2015;87(1):175-86.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Doença de Creutzfeldt-Jakob - DCJ e a nova variante - vDCJ. [Internet] Brasília. MS; 2014 [citado 2015 Fev 4]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/julho/23/Apresenta-o-DCJ-SITE-OK.pdf>
6. Diack AB, Head MW, McCutcheon S, Boyle A, Knight R, Ironside JW, et al. Variant CJD. 18 years of research and surveillance. *Prion*. 2014;8(4):286-95.
7. Johnson RT, Gonzalez RG, Frosch MP. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 27-2005. An 80-year-old man with fatigue, unsteady gait, and confusion. *N Engl J Med*. 2005;353(10):1042-50.

8. Pocchiari M, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Gelpi E, Collins S, et al. Predictors of survival in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and other human transmissible spongiform encephalopathies. *Brain*. 2004;127(Pt 10):2348-59.
9. Rabinovici GD, Wang PN, Levin J, Cook L, Pravdin M, Davis J, et al. First symptom in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2006;66(2):286-7.
10. Letourneau-Guillon L, Wada R, Kucharczyk W. Imaging of prion diseases. *J Magn Reson Imaging*. 2012;35(5):998-1012.
11. CDC's Diagnostic Criteria for Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD), 2010 . [Internet]. Atlanta: CDC, 2010 (Citado em 2016 Feb 25, 2018). Disponível em: [http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/cjd/diagnostic\\_criteria.html](http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/cjd/diagnostic_criteria.html)
12. Fratini F, Principe S, Puopolo M, Ladogana A, Poleggi A, Piscopo P, et al. Increased levels of acute-phase inflammatory proteins in plasma of patients with sporadic CJD. *Neurology*. 2012;79(10):1012-8.
13. Kim MO, Geschwind MD. Clinical update of Jakob-Creutzfeldt disease. *Curr Opin Neurol*. 2015;28(3):302-10.