

Doença de Creutzfeldt-Jakob: relato de caso

Creutzfeldt-Jakob disease: case report

Bruno dos Santos Farnetano¹, Cybelle Nunes Leão¹, Isaac Nilton Fernandes Oliveira¹,
Marília Medeiros Vitório Machareth¹, Rafael Américo Damaceno¹, Glauber de Souza Mendes Mota¹,
Cláudia de Magalhães Brandão², Higor Teixeira de Almeida³

RESUMO

As doenças priônicas fazem parte do grupo das síndromes de demência rapidamente progressiva com neurodegeneração. Em humanos, a doença de Creutzfeldt-Jakob é a mais prevalente. Atualmente, seu diagnóstico pode ser baseado em uma combinação do quadro clínico, ressonância magnética e eletroencefalograma com alterações típicas, juntamente da detecção de proteína 14-3-3 no líquido cefalorraquidiano. Este relato descreve o caso de uma paciente de 74 anos, natural de Ubá (MG), admitida em um hospital da mesma cidade com quadro de demência de rápida progressão, com declínio cognitivo, ataxia cerebelar e mioclonias. No contexto clínico, aventou-se a possibilidade de doença de Creutzfeldt-Jakob e, então, foi iniciada investigação para tal, com base nos critérios diagnósticos. Também foram realizados exames para descartar a possibilidade de doenças com sintomas semelhantes. O caso foi diagnosticado como forma esporádica de doença de Creutzfeldt-Jakob.

Descritores: Doenças priônicas; Proteínas priônicas; Síndrome de Creutzfeldt-Jakob; Demência; Encefalopatias; Relatos de casos.

ABSTRACT

Prion diseases are part of the rapidly progressive dementia syndromes with neurodegeneration. In humans, Creutzfeldt-Jakob disease is the most prevalent. Currently, its diagnosis may be based on a combination of clinical picture, magnetic resonance imaging, and electroencephalogram with typical changes, along with the detection of 14-3-3 protein in cerebrospinal fluid. This report describes the case of a 74-year-old woman from the city of Ubá, in the state of Minas Gerais, who was admitted to a hospital in the same city with a rapidly progressive dementia, cognitive decline, cerebellar ataxia and myoclonus. In the clinical context, the possibility of Creutzfeldt-Jakob disease was raised, and then investigation was started for this disease, based on its diagnostic criteria. Tests have also been conducted to rule out the possibility of diseases with similar symptoms. The case was diagnosed as a sporadic form of Creutzfeldt-Jakob disease.

Keywords: Prion diseases; Prion proteins; Creutzfeldt-Jakob syndrome; Dementia; Brain diseases; Case reports.

INTRODUÇÃO

As doenças priônicas fazem parte do grupo das síndromes de demência rapidamente progressiva com neurodegeneração. Apesar de possuírem longos períodos de incubação, após manifestação dos sintomas, progredem inevitavelmente para a morte.^(1,2) As doenças priônicas neurodegenerativas encontradas nos seres humanos são a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), a síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, a insônia familiar fatal e a doença de Kuru.^(1,2) Entre elas, a DCJ é a de maior prevalência.^(2,3)

A DCJ, ou encefalopatia espongiiforme, foi descrita pela primeira vez em 1920 por H.G. Creutzfeldt e A. Jakob.⁽⁴⁾ Historicamente, propunha-se uma etiologia viral de evolução lenta para a doença, porém os achados histopatológicos não se relacionavam a tal etiologia.⁽⁵⁾ Somente em 1960, Stanley Prusiner, pela primeira vez, definiu o termo príon e o atribuiu como agente envolvido na fisiopatologia da DCJ.⁽⁵⁾

O príon celular (PrPC) é uma proteína encontrada na membrana plasmática celular de mamíferos, no sistema nervoso central, no tecido linfático e nas junções

¹ Hospital Santa Isabel, Ubá, MG, Brasil.

² Faculdade Governador Ozanam Coelho, Ubá, MG, Brasil.

³ Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brasil.

Data de submissão: 20/03/2018. **Data de aceite:** 28/03/2018.

Fontes de Auxílio à Pesquisa: Nenhuma. **Conflitos de Interesse:** Nenhum.

Autor correspondente: Isaac Nilton Fernandes Oliveira. Hospital Santa Isabel. Rua Frei Cornélio, 200 – Laurindo de Castro
CEP: 36500-000 – Ubá, MG, Brasil – Fone: (32) 3539-1188 – E-mail: isaac.nilton@live.com

neuromusculares, e tem importante papel nas funções neuronais, como o ritmo circadiano, a neuroproteção, a neuroplasticidade e a regulação de diferenciação e crescimento dos neurônios.^(1,3) Essa proteína normal possui estrutura principalmente alfa-helicoidal, e alterações nessa conformação podem acarretar danos cerebrais irreversíveis.^(3,5)

A fisiopatologia da DCJ se baseia na conversão do príon do hospedeiro (PrP) em uma isoforma patogênica (PrP^{Sc}) por um desdobramento anormal.^(2,5) A isoforma PrP^{Sc} está associada a depósito de placas amiloides nas regiões sinápticas e perivasculares, causando lesões espongiiformes no encéfalo, preferencialmente nos gânglios da base, tálamo, cerebelo e córtex cerebral.^(1,6,7)

RELATO DO CASO

Uma mulher de 74 anos, branca e natural de Ubá (MG), procurou atendimento médico com quadro inicial de tonturas e recebeu tratamento para labirintite com betaistina, não havendo melhora clínica. Procurou novo atendimento médico após 3 semanas e foi atendida pelo Serviço de Clínica Médica de um hospital em Ubá. Na admissão hospitalar, apresentava-se com sinais de liberação frontal com declínio cognitivo evidente, ataxia cerebelar global e mioclonias precipitadas por estímulos auditivos. Não havia história familiar e/ou pessoal prévia de doenças neurológicas.

O quadro foi interpretado como demência rapidamente progressiva, e a hipótese de DCJ foi aventada. A paciente foi internada no dia 27 de dezembro de 2016. Ressonância magnética (RM) de crânio foi solicitada, ponderada na sequência de difusão (DWI), a qual evidenciou sinais de hiperintensidade em região cortical dos lobos frontais (Figura 1) e bilateralmente nos núcleos caudados e tálamos (Figura 2), que são sinais altamente sugestivos da doença. Foi feita coleta de líquido cefalorraquidiano (LCR) para avaliação da presença da proteína 14-3-3, a qual foi confirmada. O LCR foi submetido a testes de reação em cadeia da polimerase (PCR) para varicela-zóster, Epstein-Barr, herpes simples 1 e 2, citomegalovírus e tuberculose, os quais foram negativos. O eletroencefalograma (EEG) registrou ritmo de base rápido e de permeio, grafoelementos espiculados, pontas e ondas agudas de média a grande amplitude, difusas, com predomínio pelas regiões centrais. A função tireoidiana e a vitamina B12 estavam normais, e *Veneral Disease Research Laboratory* (VDRL) e anti-HIV foram não reagentes.

A paciente evoluiu em 2 semanas para um estado de mutismo acinético e, 2 meses após o diagnóstico, faleceu devido à pneumonia nosocomial.

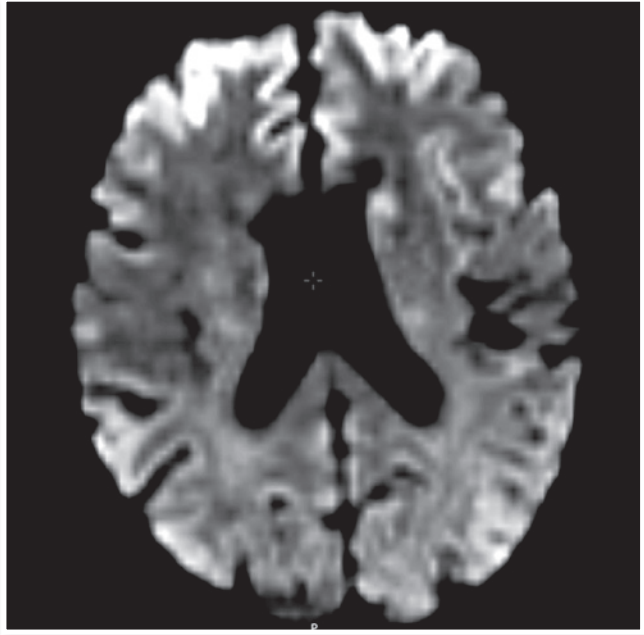


Figura 1. Ressonância magnética de crânio, ponderada na sequência de difusão (DWI), evidenciando sinais de hiperintensidade com acometimento da substância cinzenta cortical dos lobos frontais bilateralmente.

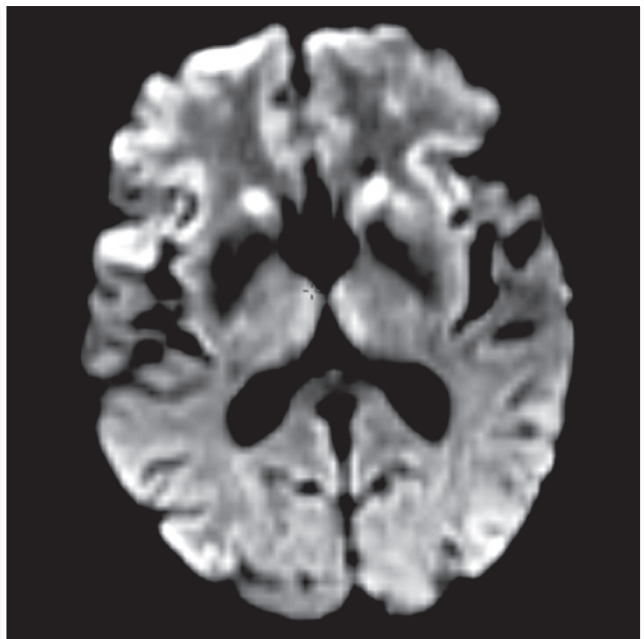


Figura 2. Ressonância magnética de crânio, ponderada na sequência de difusão (DWI), evidenciando sinais de hiperintensidade nos núcleos caudados e tálamos, bilateralmente.

DISCUSSÃO

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), a incidência anual de DCJ é de cerca de 1,5 milhão em todo mundo, o que a caracteriza como rara e, conse-

quentemente, de baixo índice de suspeição clínica. Esse fato, aliado à falta de conhecimento sobre a doença, torna seu diagnóstico um desafio.⁽⁸⁾ Tal raridade pode ser observada no estudo de Cardoso et al.,⁽⁵⁾ que, por meio de uma avaliação epidemiológica, revelou que foram identificados apenas 132 casos de DCJ no Brasil durante o período de janeiro de 2005 a dezembro de 2010.⁽⁵⁾

Os mecanismos de transmissão da DCJ ainda não estão totalmente elucidados, exceto para casos iatrogênicos (instrumentos cirúrgicos contaminados, enxertos de dura-máter e transfusões de sangue).⁽³⁾ A doença, que tem característica transmissível aos humanos, é a chamada de nova variante da DCJ e está associada ao consumo de carne ou subprodutos de bovinos contaminados (doença da vaca louca).⁽⁵⁾ A forma esporádica da DCJ (eDCJ), que é a responsável por 85% dos casos, não está relacionada a nenhuma evidência de transmissibilidade, devido à baixa infectividade do agente. Seu diagnóstico pode ser indicativo quando o doente não tem história pessoal de exposição.^(1,3) As mutações do gene PrP ocasionam causas hereditárias da doença priônica, como a doença genética de Creutzfeldt-Jakob, que apresenta padrão autossômico dominante de herança.⁽¹⁾

A apresentação clínica inicial da DCJ é inespecífica, com aspecto central de uma demência progressiva rápida, que cursa com achados neurológicos multifocais, como ataxia, afasia, perda visual, hemiparesia, amiotrofia e mioclonias.^(2,3,9) Além desses, alguns sintomas prodrômicos, como astenia, cefaleia, alucinações e alterações do comportamento do sono e do apetite, podem ser notados. A doença progride com demência na maioria dos casos.^(2,10,11)

A paciente deste relato apresentou quadro clínico em acordo com o descrito na literatura para a DCJ, uma vez que, no exame físico, foram identificados declínio cognitivos, ataxia cerebelar global, mioclonias precipitadas por estímulos auditivos e rápida progressão para estado de mutismo acinético.

O diagnóstico definitivo da eDCJ é dado por exame neuropatológico, por meio da biópsia ou autópsia do cérebro, obtido após a morte, nas quais é possível notar deposição patológica de proteína priônica no tecido cerebral, caracterizada por alterações espongiiformes, perda neuronal e gliose.^(1-3,5,8) Deve-se identificar a PrPsc para a confirmação da doença.^(2,8,10)

Apesar de o diagnóstico ser histopatológico, em 1998, a OMS definiu critérios para elucidação dos casos suspeitos de eDCJ, sendo estes então adaptados, em 2010, pelo *Centers for Disease Control and Prevention*.⁽⁹⁾ Tais critérios dividem os casos suspeitos em diagnósticos definitivo, provável e possível, de acordo com a associação dos achados clínicos e de exames complementares (Quadro 1).⁽⁹⁾

Quadro 1. Critérios diagnósticos para elucidação dos casos suspeitos de forma esporádica de doença de Creutzfeldt-Jakob

Definitivo: detecção de proteína priônica protease resistente e/ou presença de fibrila associada aos scrapies por meio de neuropatologia, técnica imunológica e/ou Western blot	
Provável: nenhum achado indicando diagnósticos alternativos + demência progressiva com pelo menos 2 de i a iv e pelo menos um de A a C	
Possível: nenhum achado que indique diagnósticos alternativos + demência progressiva com duração inferior a 2 anos + pelo menos 2 de i a iv e pelo menos um de A a C	
(i) Mioclonias	(A) Complexos periódicos de ondas agudas no eletroencefalograma
(ii) Problemas visuais ou cerebelares	(B) Proteína 14-3-3 positiva no líquido cefalorraquidiano com duração de doença inferior a 2 anos
(iii) Sinais piramidais ou extrapiramidais	(C) Anormalidades de hipersinal no núcleo caudado e/ou putâmen na imagem ponderada por difusão (DWI) ou recuperação de inversão atenuada por fluido (FLAIR) na ressonância magnética
(iv) Mutismo acinético	

Exames complementares, como EEG e RM, auxiliam o diagnóstico por apresentarem achados típicos para a doença.^(2,3,5,9,11) O EEG pode ser valioso, ao exibir complexos periódicos de ondas agudas, que são encontrados em cerca de dois terços dos casos, dependendo, em parte, de sua classificação molecular.^(1-3,9,11) Na RM, alterações de sinal em núcleos caudado e/ou putâmen, na sequência de recuperação de inversão atenuada de fluido (FLAIR), e sinais de hiperintensidade em lóbulos parietais e temporais bilaterais e tálamo, nas sequências ponderada em DWI e T2, são achados típicos e frequentemente observados em pacientes com DCJ.^(1-3,8-10) A análise do LCR é quase sempre normal, uma vez que pacientes com DCJ raramente apresentam pleocitose ou níveis elevados de proteínas no mesmo, mas sua punção é útil para a exclusão de encefalites e neuroinfecção.^(1-3,5,11) Quando presente no contexto clínico da doença, o teste de Western blot para pesquisa de fragmentos de proteína 14-3-3 no LCR pode chegar a 96% de sensibilidade e 99% de especificidade.^(1-3,5,10,11) Portanto, atualmente, o diagnóstico pode ser baseado em uma combinação do quadro clínico, RM e EEG, juntamente da detecção de proteína 14-3-3 no LCR.^(2,7,9)

As meningoencefalites causadas por vírus, bacterianas, fungos, parasitárias ou doenças autoimunes devem sempre ser descartadas. A maioria dos casos de meningoencefalite tem início mais agudo e associado a febre, cefaleia, confusão mental e, por vezes, convulsões. Acha-

dos inflamatórios, como contagem de células elevadas ou proteína no LCR são características importantes que ocorrem na maioria dos casos de meningoencefalite, as quais estão ausentes na DCJ.⁽⁹⁾

No presente relato, o caso foi diagnosticado como provável para eDCJ. Optou-se pela não realização da biópsia, uma vez que o quadro clínico e exames complementares foram suficientes para elucidação do caso e outras doenças com sintomas semelhantes foram descartadas.

O curso da DCJ segue rápida progressão do comprometimento cognitivo e funcional, em direção ao mutismo acinético no estágio tardio, e evolui invariavelmente para morte em 100% dos casos.^(2,8-11) Não existe tratamento para a doença, mas o diagnóstico precoce torna a sintomatologia mais facilmente controlada.^(2,10,11) Neste trabalho, a paciente evoluiu para o mutismo acinético em 2 semanas e faleceu 2 meses após o diagnóstico devido à pneumonia, no intercurso da doença.

A DCJ é uma encefalopatia espongiiforme rara, neurodegenerativa e de manifestação clínica múltipla, mas que deve ser sempre colocada como diagnóstico diferencial em quadros de demência de rápida progressão. Os exames complementares são essenciais para identificação dos casos suspeitos, além de possibilitarem a exclusão de outras doenças. Quando o doente não tem história pessoal de exposição, como iatrogenia, e nem

consumo de carne, ou subprodutos de bovinos contaminados, o quadro pode favorecer o diagnóstico de eDCJ.

REFERÊNCIAS

1. Geschwind MD. Prion diseases. *Continuum (Minneapolis)*. 2015; 21(6):1612-38.
2. Penna GL, Oliveira Filho RC, Augusto M, Kaliszchtein M, Nobre G. Doença de Creutzfeldt-Jakob: forma esporádica: relato de caso em paciente de 81 anos. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2017;15(3):188-91.
3. Venneti S. Prion diseases. *Clin Lab Med*. 2010;30(1):293-309.
4. Henry R, Murphy FA. Etymologia: Creutzfeldt-Jakob Disease. *Emerg Infect Dis*. 2017;23(6):956.
5. Cardoso CA, Navarro MB, Soares BE, Cardoso TA. Avaliação epidemiológica dos óbitos por doenças priônicas no Brasil sob o enfoque da biossegurança. *Cad Saúde Colet*. 2015;23(1):2-10.
6. Fraser PE. Prions and prion-like proteins. *J Biol Chem*. 2014; 289(29):19839-40.
7. Wadsworth JD, Collinge J. Molecular pathology of human prion disease. *Acta Neuropathol*. 2011;121(1):69-77.
8. Casimiro C, Martins J, Parreira T, Baldeiras I, Ribeiro H, Batista S, et al. [Bilateral hyperintensity of the pulvinar and dorsomedial nucleus of the thalamus in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease]. *Acta Med Port*. 2012;25(Suppl. 1):41-4. Portuguese.
9. Kojima G, Tatsuno BK, Inaba M, Velligas S, Masaki K, Liow KK. Creutzfeldt-Jakob Disease: a case report and differential diagnoses. *Hawaii J Med Public Health*. 2013;72(4):136-9.
10. González MG, Marín AG, Vargas NP, Beltrán CE, Amaya EV. Forma esporádica de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: reporte de dos casos. *Acta Neurol Colomb*. 2015;31(3):291-8.
11. Neitzke I, Brito HF, Brandão A, Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL, Buzzoleti FC. Apresentação clínica da Doença de Creutzfeldt-Jakob como síndrome cerebelar. *Rev Neurocienc*. 2009;17(1):63-6.