

DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB

A propósito de um caso com comprometimento medular

Marlos Fábio Alves de Azevedo¹, Fernanda Nascimento², Leonardo Quintella³, Ana Lucia Zuma de Rosso⁴, Péricles A. Maranhão Filho⁵, Rosalie B. Corrêa⁴, Leila Chimelli⁶, Maurice Vincent⁷, Sérgio Augusto Pereira Novis⁸

RESUMO - A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) é a encefalopatia espongiforme subaguda transmissível mais frequente nos seres humanos. Aproximadamente 85% dos casos pertencem à forma esporádica da doença. Os outros 15% consistem na forma genética e iatrogênica. Relatamos o caso de uma paciente com a forma esporádica da doença de Creutzfeldt-Jakob, com comprometimento medular e apresentação clínica caracterizada por síndrome demencial e cerebelar, miofasciculação com arreflexia difusa e crises convulsivas do tipo tônico-clônico generalizada. É rara a associação das duas últimas manifestações clínicas. O caso foi considerado como provável DCJ até confirmação por autópsia e imunohistoquímica. Concluímos que se deve sempre pensar na DCJ em pacientes que apresentam demência rapidamente progressiva e, na ausência de sinais piramidais ou extrapiramidais, pensar em acometimento periférico e/ou medular.

PALAVRAS-CHAVE: doença de Creutzfeldt-Jakob, prion, medula.

Creutzfeldt-Jakob disease: case report with spinal cord involvement

ABSTRACT - Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is the most common subacute transmissible spongiform encephalopathy. Approximately 85% of the cases are sporadic. The remaining 15% consist of genetic and iatrogenic forms. We report a sporadic form of CJD with spinal cord involvement and a clinical manifestation characterized by dementia and cerebellar syndrome, myofasciculation with absent reflexes and seizures. The two last manifestations are rare. The clinical hypothesis was probable CJD which was confirmed with autopsy and immunohistochemistry. We conclude that CJD should always be suspected when rapidly progressive dementia occurs and the absence of pyramidal or extrapyramidal signs suggest a spinal cord and/or peripheral nerve involvement.

KEY WORDS: Creutzfeldt-Jakob disease, prion, spinal cord.

A doença de Creutzfeldt Jakob (DCJ) é a encefalopatia espongiforme subaguda transmissível mais frequente nos seres humanos¹. Possui incidência anual de 1:1 milhão de pacientes, evoluindo para óbito entre seis meses e um ano. Acomete pacientes nas diversas faixas etárias, entretanto com maior incidência entre a 5ª e 6ª décadas. Não há discriminação quanto ao gênero, apesar do feminino ter leve predomínio sobre o masculino. Não há diferenças sócio-econômicas². Aproximadamente 85% dos casos pertencem à forma esporádica da doença. Os outros 15% consistem na forma genética (Creutzfeldt Jakob familiar (CJF), síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (SGSS), insônia familiar fatal (IFF)) e na forma iatrogênica (terapia hormonal com hormô-

nio do crescimento, enxerto de dura-mater e alguns procedimentos cirúrgicos)¹⁻³. Segundo Brandel et al.¹, os critérios de Masters, o francês e o europeu são utilizados quanto ao tipo da doença que pode ser classificada em: definitiva, provável e possível (Tabela 1). Nos casos em que os critérios clínicos de DCJ possível não são preenchidos e não há melhor hipótese diagnóstica para o caso, é proposto o tipo suspeito da DCJ. Clinicamente, quadro demencial rapidamente progressivo acompanhado de mioclonias, sinais piramidais e EEG característicos são sugestivos da doença entretanto, essas manifestações podem estar ausentes, dificultando o diagnóstico. A razão pela qual registramos este caso se deve à sua relativa baixa incidência e, em especial nesta paciente à evolução

Instituto de Neurologia Deolindo Couto (INDC) e Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF) da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro RJ, Brasil: ¹Médico Residente do INDC; ²Médica Residente, Serviço de Neurocirurgia, HUCFF; ³Médico Residente, Serviço de Anatomia Patológica, HUCFF; ⁴Neurologista, Serviço Neurologia, HUCFF; ⁵Professor Adjunto de Neurologia, HUCFF; ⁶Professora Titular de Anatomia Patológica, HUCFF; ⁷Professor Adjunto e Chefe do Serviço de Neurologia, HUCFF; ⁸Professor Titular de Neurologia, HUCFF.

Recebido 16 Abril 2001, recebido na forma final 30 Junho 2001. Aceito 20 Julho 2001.

Dr. Marlos Fábio Alves de Azevedo – Rua Martins Pena 69 B102/1204 – 20270-270 Rio de Janeiro RJ – Brasil. E-mail: mfaa@openlink.com.br

Tabela 1. 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 clínicos listados.	Confirmação histopatológica e/ou confirmação do PrPsc pela imunohistoquímica, Western blot positivo e/ou scrapie associado a fibrilas.	Confirmação histopatológica e/ou confirmação do PrPsc pela imunohistoquímica, 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) mioclonia com um curso menor que 3 anos; ou 2) um 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 envolvimento do neurônio motor (forma amiotrófica da DCJ).	Demência progressiva, pelo menos 3 de 4 aspectos clínicos listados, sem EEG ou EEG atípico.	Demência progressiva, pelo menos 2 de 4 aspectos clínicos listados, sem EEG, 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 extra-piramidais Sinais visuais Mutismo acinético	Mioclonia Sinais visuais ou cerebelares Sinais piramidais ou extra-piramidais Mutismo acinético

Adaptado de Brandel et al.¹

atípica, chamando a atenção para as crises convulsivas e manifestação de ponta anterior da medula.

CASO

Mulher, branca, 42 anos, casada, Reg.356843-8 natural de Belém do Pará, do lar. Em outubro de 1998, após estado gripal, iniciou quadro de lombalgia. Em novembro, evoluiu com alteração progressiva da marcha, da fala e da cognição. Em maio de 1999, deu entrada em nosso Serviço com tetraparesia flácida arreflexa nos quatro segmentos, com maior comprometimento em membro superior esquerdo e membros inferiores. Apresentava, ainda, atrofia muscular distal nos quatro membros e miofasciculação em ambas as cinturas. Reflexo cutâneo-plantar indiferente bilateralmente. Pupilas isocóricas e fotorreagentes. Não havia sinais de irritação meníngea. Fundoscopia óptica normal. Apresentava incontinência urinária e constipação intestinal, síndrome cerebelar e síndrome demencial. Durante a internação apresentou crises convulsivas, evoluindo para insuficiência respiratória e óbito em três meses. Exames laboratoriais normais exceto por líquido cefalorraquidiano (LCR): glicose 75 mg/dl; proteínas 38 mg/dl; células 17/mm (linfócitos 88%; monócitos

12%), com síntese intratecal de IgG. A ressonância magnética (RM) de crânio mostrou importante atrofia cortical cerebral e cerebelar, sem alteração de sinal na substância branca. Na autópsia, o encéfalo exibia acentuada atrofia cortical difusa, principalmente frontal e temporal, e dilatação ventricular. Os núcleos da base, o tálamo, o cerebelo e a medula espinhal também eram atrofícos. Histologicamente havia perda neuronal e gliose, além de degeneração espongiosa do córtex cerebral e cerebelar, núcleos da base, tálamo e substância cinzenta medular (Figura 1, 2 e 3). O aspecto histológico é de uma encefalopatia espongiforme causada por prions, que foi confirmada com estudo imuno-histoquímico. A distribuição das lesões e da proteína priônica anormal são compatíveis com a forma esporádica da DCJ.

DISCUSSÃO

O Kuru foi a primeira forma de encefalopatia transmissível descrita em seres humanos. Foi identificada de forma endêmica em uma tribo na Papua, Nova Guiné. Com a suspensão de rituais canibalísticos (comer cérebros para honrar a morte), houve uma im-

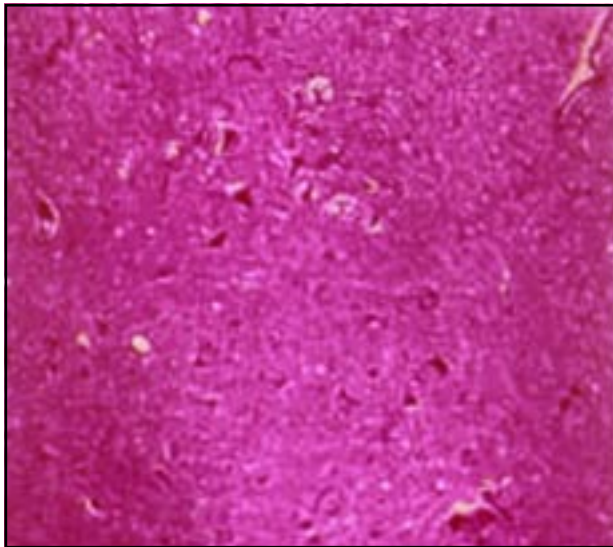


Fig 1. Corte histológico da ponta anterior da medula com espongiose nos neurônios motores e no neuropólio adjacente.

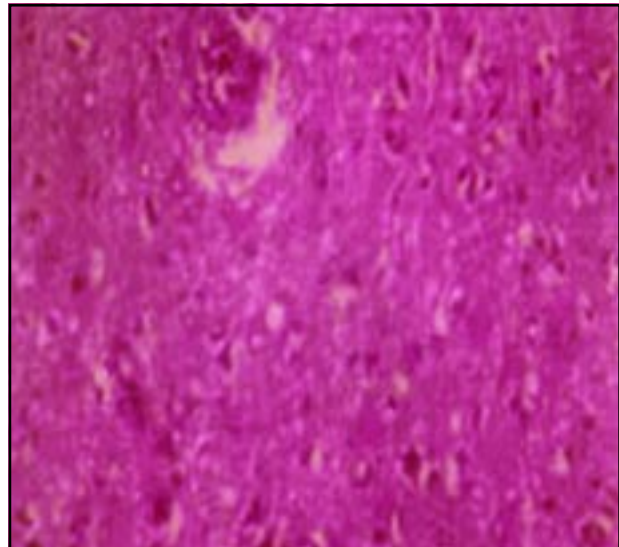


Fig 2. Corte histológico do córtex cerebral, mostrando degeneração neuronal, gliose e espongiose.

portante redução do número de casos². As encefalopatias espongiformes transmissíveis (EET) são raros distúrbios neurológicos que mantêm alguma semelhança com as doenças neurodegenerativas mais comuns, como a doença de Alzheimer (DA) e a de Parkinson (DP). Contudo, a DA e a DP não são transmissíveis⁴. Curiosamente, EET, DA e DP estão associadas ao acúmulo progressivo de proteínas fibrilares no cérebro. Nas EET há maior evidência de que a proteína priônica (Prp) seja a causa da doença e o agente transmissor. A forma esporádica da DCJ é a que tem maior incidência nas EET, apesar da forma genética e iatrogênica também serem reconhecidas. Fatores genéticos são extremamente importantes na determinação do fenótipo das EET, em especial, um gene no cromossoma 20, chamado PrNP. Missence (substituição de um nucleotídeo que altera um códon levando a formação de um aminoácido diferente na proteína, resultando em uma mudança na atividade da mesma, sendo ela benéfica ou prejudicial), deleção e duplicação do PrNP são as bases genéticas para a SGSS, IFF e DCJ familiar. Concomitantemente, um polimorfismo tem sido identificado no códon 129 que influencia na expressão da doença. Neste ponto, o gene pode ser codificado tanto por uma valina quanto metionina.

A maior parte dos casos de DCJ, incluindo a forma esporádica da doença, são homozigotos para metionina no códon 129⁵. Entretanto, existem inúmeros relatos de mutações genéticas que se manifestam tanto com alteração fenotípica quanto na evolução clínica da doença^{2,4,6-10}. Fatores como mutação do gene priônico secundário a fator ambiental, conversão espontânea do prion celular normal (PrPc)

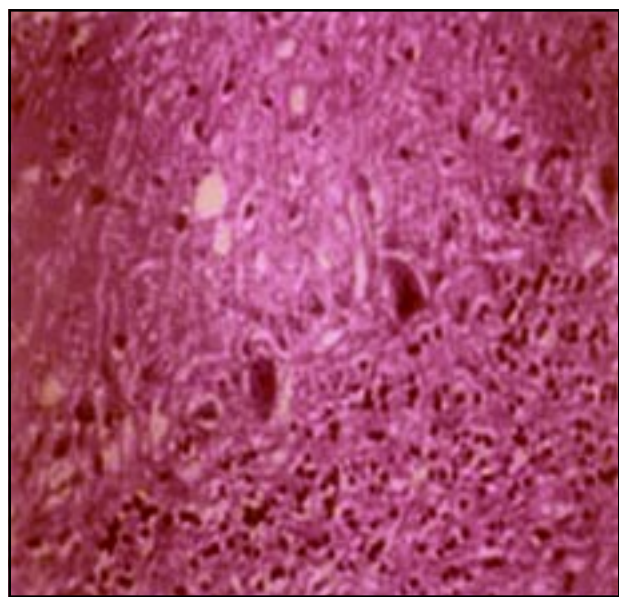


Fig 3. Corte histológico do cerebelo, mostrando algumas células de Purkinje remanescentes e espongiose da camada molecular (HE).

em prion anormal (PrPsc) e contato infeccioso horizontal com o prion anormal são hipóteses aventadas para explicar a forma esporádica da DCJ². Uma característica das EET é o acúmulo dessa proteína anormal (PrPsc) no SNC e em outras regiões, antecedendo o aparecimento de sinais clínicos. Ao contrário das manifestações clínicas gerais, a paciente em questão apresentava demência rapidamente progressiva, síndrome cerebelar, miofasciculação com arreflexia generalizada, sugerindo comprometimento da ponta anterior da medula e crises convulsivas do tipo tônico clônica generalizada. Os dois primeiros

aspectos clínicos fazem parte do diagnóstico da doença. Contudo, os sinais de segundo neurônio motor e a crise convulsiva dificilmente são encontrados, tanto no início da doença, 0,5% e 0%, quanto no primeiro exame, 2% e 2%, ou durante a evolução, 11% e 20%, respectivamente, dificultando o diagnóstico¹¹. O EEG e, mais recentemente, detecção da proteína 14-3-3 no líquido fazem parte dos critérios prováveis de doença. Os complexos periódicos ponta-onda a 1-2 ciclos/segundo, bi ou tri-fásicos aparecem com maior frequência nos primeiros três meses de doença. Em estágios mais avançados, esses complexos tendem a se reduzir e desaparecer em mais de 20% dos pacientes^{12,13}.

Alguns estudos referem que a proteína 14-3-3 possui uma sensibilidade de 96% e especificidade de 99% quando há suspeita diagnóstica³. Entretanto, é descrita a presença dessa proteína em outras doenças como Alzheimer, doenças cérebro vasculares, encefalite por *herpes simplex* isolada ou associada e de Hashimoto¹⁴⁻¹⁶. Isoformas da proteína 14-3-3, beta, gama, epsilon e teta foram detectadas através da análise por Western Blot, sendo as três primeiras mais específicas para a doença^{17,18}. No presente caso, a ausência do traçado clássico ao EEG e a impossibilidade da pesquisa da proteína 14-3-3 no líquido foram aspectos que dificultaram ainda mais o diagnóstico. Alguns pacientes possuem, à RM de crânio, um hipersinal em T2 e na difusão, localizado nas regiões corticais profundas e núcleos da base (estriado e tálamo)¹⁹⁻²¹. Todavia, no presente caso, evidenciou-se somente atrofia cortical difusa. A biópsia da tonsila faríngea é descrita como um procedimento coadjuvante no diagnóstico da doença em fases mais avançadas. Isto ocorre devido à replicação do *prion* no sistema linforreticular. A biópsia de baço e de linfonodo também são citadas, porém com menor sensibilidade que a de tonsila faríngea²². A biópsia cerebral e a imunohistoquímica são consideradas o padrão-ouro para o diagnóstico. A autópsia neste caso mostrou-se compatível com DCJ, inclusive evidenciando comprometimento da substância cinzenta medular, o que explica a manifestação do segundo neurônio motor. Não existe tratamento para a DCJ. Pesquisas em camundongos apontam para a interrupção bioquímica da conversão da proteína normal em anormal, através da ablação do gene ou da inibição do gene de transcrição da proteína normal¹¹.

Em conclusão, deve-se, sempre, pensar na DCJ em pacientes que apresentam demência rapidamente progressiva. Apesar das constantes alterações dos critérios diagnósticos para a doença, a biópsia cere-

bral e a imunohistoquímica continuam sendo o padrão-ouro para o diagnóstico. Na ausência de sinais piramidais ou extrapiramidais deve-se pensar em acometimento periférico e/ou medular.

Agradecimentos - Ao Prof. Adriano Aguzzi do Departamento de Patologia da Universidade de Zurich pela realização da reação imuno-histoquímica para demonstração da PrPsc.

REFERÊNCIAS

1. Brandel JP, Delasnerie-Lauprêtre N, Laplanche JL, Hauw JJ, Alperovitch A. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: effect of clinical criteria on incidence estimates. *Neurology* 2000;54:1095-1099.
2. Johnson RT, Gibbs CJ. Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *NEJM* 1998;339:1994-2004.
3. Hansel PA. Mad cow disease. the OR connection. *AORN Journal* 1999;70:224-238.
4. Dickson DW, Brown P. Multiple prion types in the same brain: Is a molecular diagnosis of CJD possible? *Neurology* 1999;53:1903-1904.
5. Collins S, Boyd AD, Fletcher AB, et al. Novel prion protein gene mutation in an octogenarian with Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2000;57:1058-1063.
6. Nicholl D, Windl O, Silva R, et al. Inherited Creutzfeldt-Jakob disease in a British family associated with a novel 144 base pair insertion of the prion protein gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:65-69.
7. Samman I, Schultz-Schaeffer WJ, Wöhrle JC, Sommer A, Kretzschmar HA, Hennecker M. Clinical range and MRI in Creutzfeldt-Jakob disease with heterozygosity at codon 129 and prion protein type 2. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:678-681.
8. Simon ES, Kahana E, Chapman J, Treves TA, Gabizon R, Rosenmann H, Zilber N, Korczyn AD. Creutzfeldt-Jakob disease profile in patients homozygous for the PRNP E200K mutation. *Ann Neurol* 2000;47:257-260.
9. Taniwaki Y, Hara H, Doh-ura K, et al. Familial Creutzfeldt-Jakob disease with D178N-129M mutation of PRNP presenting as cerebellar ataxia without insomnia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:388-394.
10. Nitrini R, Rosemberg S, Passos-Bueno M R, et al. Familial spongiform encephalopathy associated with a novel prion protein gene mutation. *Ann Neurol* 1997;42:138-146.
11. Brown P. Transmissible spongiform encephalopathies. In Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds). *Neurology in clinical practice: the neurological disorders*. 3 ed. Vol.2. Woburn: Butterworth-Heinemann, 2000:1423-1430.
12. Hansen HC, Zschocke S, Sturenburg HJ, Kunze K. Clinical changes and EEG patterns preceding the onset of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neurol Scand* 1998;97:99-106.
13. Steinhoff BJ, Racher S, Herrendorf G, et al. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1996;53:162-166.
14. Brecher K, Stopa EG, Kenney K. Concurrent herpes simplex encephalitis and Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64:418-419.
15. 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.
16. Wiltfang J, Otto M, Baxter HC, et al. Isoform pattern of 14-3-3 proteins in the cerebral fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurochem* 1999;73:2485-2491.
17. Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, et al. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1998;43:32-40.
18. Hernández ELE, Saiz A, Graus F, Tejada C. Detection of 14-3-3 protein in the CSF of a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 2000;54:1539-1540.
19. Na DL, Suh CK, Choi SH, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in probable Creutzfeldt-Jakob disease: a clinical-anatomic correlation. *Arch Neurol* 1999;56:951-957.
20. Bahn MM, Parchi P. Abnormal diffusion-weighted magnetic resonance images in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1999;56:577-583.
21. Demaerel P, Heiner L, Robberecht W, Sciot R, Wilms G. Diffusion-weighted MRI in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1999;52:205-208.
22. 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;353:183-189.