

DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB FORMA HEIDENHAIN

Relato de caso com achados de ressonância magnética e DWI

Walter Oleschko Arruda¹, Kelly C. Bordignon², Jerônimo B. Milano², Ricardo Ramina³

RESUMO - A doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD) é uma forma de demência pré-senil de rápida evolução, geralmente fatal em um ano. Casos autóctones no Brasil têm sido raramente descritos assim como achados de ressonância magnética. Mulher, natural de Ponta Grossa PR, branca, 54 anos, foi admitida no serviço em outubro de 2001 com quadro de amaurose bilateral cortical progressiva desde há 1 mês do internamento. Nunca viajou ao exterior e foi somente submetida a uma cirurgia de redução do estômago, para obesidade. História familiar sem relato de casos semelhantes. Logo após o internamento a paciente desenvolveu quadro de disfasia mista, hemiparesia flácida direita, com movimentos coreoatetóticos e crises parciais motoras. Paciente evoluiu com quadro demencial progressivo; atualmente, acamada, torporosa, dependente de alimentação enteral, recebendo mepacrina, fenitoína e clorpromazina, estabilizando o quadro até final de maio de 2002. Exames laboratoriais negativos ou normais. Pesquisa de proteína 14-3-3 no líquido foi positiva; enolase-neurônio-específica no líquido foi normal. Estudo genético do gen PRNP não revelou mutação descrita anteriormente. EEG (23/10/2001) revelou intensa atividade irritativa hemisfério cerebral esquerdo. Estudo de ressonância magnética revelou áreas de hipersinal em T2 e FLAIR em regiões temporal esquerda e bioccipital; gânglios da base normal. Imagens de DWI mostraram hipersinal nas mesmas áreas. Outro EEG (15/03/2002) revelou padrão periódico de ondas trifásicas sugestivos de CJD. A paciente fez uso de mepacrina associado a clorpromazina com aparente estabilização do quadro, até seu óbito por complicações infecciosas pulmonares em abril de 2003.

PALAVRAS-CHAVE: demência, príon, doença de Creutzfeldt-Jakob.

Creutzfeldt-Jakob disease, Heidenhain variant: case report with MRI (DWI) findings

ABSTRACT - Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a presenile dementia characterized by rapidly progressive mental deterioration, myoclonic jerking, and other less common neurological signs. Few autoctonous cases have been described in Brazil. A 54-year-old white woman, was admitted in our service with a month history of progressive, bilateral cortical blindness. After admission, she developed right partial motor seizures (right facial, upper and lower limbs), she became progressively aphasic (mixed aphasia). Seizures were controlled with phenytoin, but she developed choreoathetotic movements on her right dimidium, with partial control after introduction of chlorpromazine 25 mg q/d. She could no longer stand up or walk due to severe ataxia. The first EEG (October, 2001) showed left hemisphere severe seizure activity (status epilepticus partialis). She was delivered home with enteral nutrition, phenytoin, chlorpromazine and mepacrine 100 mg qd. The following laboratorial tests were negative or normal: blood series, platelets, ESR, kidney and liver function, copper, ceruloplasmin, VDRL, HIV, HTLV-1, lactate, and cerebral DSA (performed in other service). A spinal tap with normal opening pressure was performed and CSF examination was normal. CSF 14-3-3 protein was positive, CSF specific neuronal enolase 7.5 ng/ml (normal). Genetic study of PRNP gene did not disclosed any known mutation. A MRI (October, 2001) showed areas of hyperintense signal (T2 and FLAIR) without Gd-enhancement on T1, in the left temporal lobe and in both occipital lobes; basal ganglia have a normal appearance. DWI imaging showed bright areas at the same sites. An EEG (March, 2002) disclosed a periodical sharp triphasic waves pattern, suggestive of CJD. A second MRI (April, 2002) showed mild generalized atrophy, no ventricular dilatation, and the hyperintense sites disappeared. She remained clinically stable and under use of chlorpromazine and mepacrine until she died due to pulmonary complications on April, 2003.

KEY WORDS: dementia, prion, Creutzfeldt-Jakob disease.

Instituto de Neurologia de Curitiba, Curitiba PR, Brasil: ¹Neurologista, ²Médico-residente, ³Neurocirurgião.

Recebido 30 Abril 2003, recebido na forma final 11 Novembro 2003. Aceito 6 Dezembro 2003.

Dr. Walter Oleschko Arruda - Instituto de Neurologia de Curitiba - Rua Jeremias Maciel Perretto, 300 - 81210-310 Curitiba PR - Brasil. E-mail: warruda@speednet.com.br

As encefalopatias espongiformes são infecções lentas transmissíveis a animais suscetíveis pela inoculação de tecidos infectados¹. Entre as que afetam os seres humanos, a doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD) é a mais comum. Esta doença apresenta uma base genética e características de uma doença infecciosa². Foi primeiramente descrita em 1920^{3,4}. Sua incidência é estável e descrita com sendo de 1 a 2 casos novos a cada 1.000.000 de habitantes⁵⁻⁷ e é discretamente mais prevalente em mulheres.

A CJD se manifesta na presença de uma isoforma anormal (PrP^{Sc}) de uma proteína presente naturalmente (PrP^C) em nosso organismo. Esta isoforma é o precursor de uma proteína de menor peso molecular chamada PrP ou prion, encontrada nos cérebros infectados. O que provoca o aparecimento desta proteína ou prion anormal (se mutação no gen produtor da proteína PrP^C ou alteração "espontânea" da conformação da PrP^C para PrP^{Sc}) ainda permanece em questionamento. Nos casos em que há mutação do gen produtor da proteína (casos familiares), parece não haver influência de um prion ambiental⁸. Já nos casos esporádicos (em que não há mutações descritas), as evidências apontam a coexistência de um prion ambiental favorecendo a alteração na conformação da isoforma normal da proteína (PrP^C)^{1,8}.

O modo de transmissão natural da CJD também permanece um mistério. Vários mecanismos hipotéticos para a origem e propagação da CJD têm sido propostos, incluindo a exposição à carne de gado infectada (consistindo na variante da CJD),

transmissão iatrogênica (minoria atualmente), mutações somáticas espontâneas (constituindo a CJD familiar em "clusters")⁹. A forma familiar da CJD é herdada com padrão autossômico dominante com mutações definidas no gen produtor da proteína (PrP^C)⁸. Mas a maioria dos casos de CJD são esporádicos e não mostram relação com mutações específicas. Nestes casos, observou-se que a homozigose para o polimorfismo no códon 129 do gen produtor da proteína PrP^C pode aumentar a suscetibilidade à infecção pelo prion (acredita-se que esta homozigose pode aumentar a conversão do PrP^C para PrP^{Sc}). Essa homozigose está presente em torno de 90% dos casos esporádicos de CJD, enquanto 51% da população é heterozigótica^{10,11}.

Relatamos um caso isolado provável de CJD e seus achados peculiares na ressonância magnética de crânio.

CASO

Mulher, 54 anos, branca, natural de Ponta Grossa, onde nasceu e sempre residiu foi admitida ao nosso serviço após 45 dias de intensa investigação em outros serviços, sem definição diagnóstica, de um quadro neurológico complexo e progressivo. Apresentava história de ambliopia progressiva evoluindo gradativamente para amaurose cortical completa. Há 14 dias do internamento, percebeu-se dificuldade de marcha definida pelos familiares como "desequilíbrio", e atribuída à alteração visual subjacente. Uma semana após surgiram abalos proximais em membro superior direito, intermitentes, rápidos, caracterizados pelos familiares como "sustos", já que pareciam ser desencadeados por estímulos auditivos ambientais. Os familiares também relatavam alteração progressiva da fala, com períodos de dificuldade de expressão e articulação de determinadas palavras (disfasia). Não havia história mórbida pregressa de nota, nem tampouco história familiar semelhante ou epidemiologia para a doença de CJD. Foi submetida à cirurgia para obesidade (gastroplastia redutora), cerca de um ano antes do início dos sintomas.

O exame físico geral encontrava-se normal, exceto por ainda certo grau de obesidade. A paciente encontrava-se lúcida e orientada na



Fig 1. RM. Não se evidenciam alterações no córtex occipital nas imagens ponderadas T2.

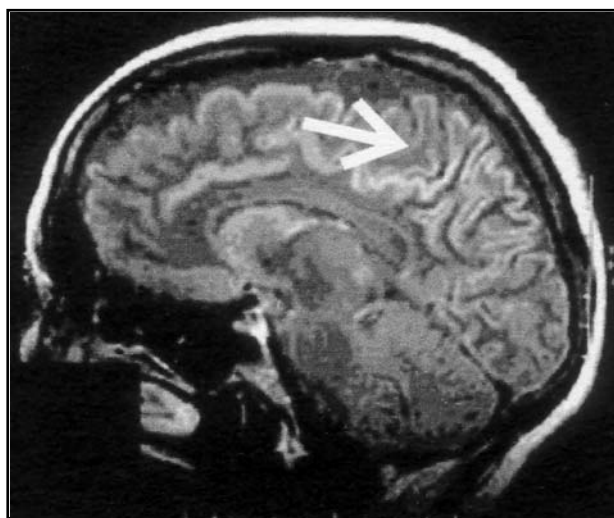


Fig 2. Presença de alteração de sinal no córtex parietal evidenciado em corte sagital (FLAIR).

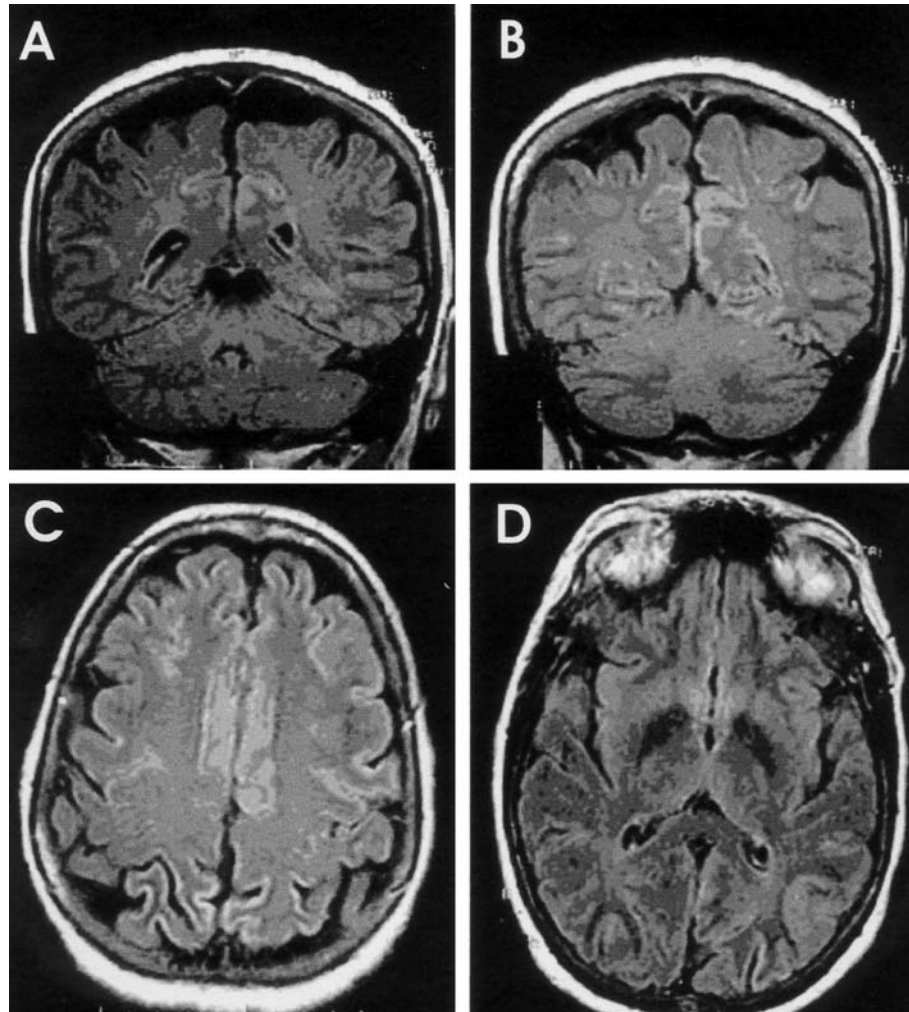


Fig 3. Cortes coronais (A e B) evidenciam aumento de sinal no córtex occipital bilateral, na profundidade do sulco calcarino. No corte axial (C e D), nota-se também aumento do sinal no córtex occipital mesial bilateral. Presença de hiposinal em gânglios da base bilaterais.

maior parte do tempo intercalando períodos de "alienação" em que não respondia a comandos. Apresentava-se com disfasia motora, amaurose bilateral, mas aparentemente sem alteração da movimentação ocular extrínseca. Presença de abalos mioclônicos em membro superior direito, que no decorrer do internamento, assumiram proporções generalizadas. Apresentava-se dismétrica à direita, e com ataxia de marcha, inclusive com tendência à queda para direita.

Investigação ampla em outros serviços incluindo exames laboratoriais, ecodoppler de carótidas, ecocardiograma, arteriografia cerebral, exame de líquido LCR e tomografia de crânio foram normais. Foi submetida a eletroencefalograma (EEG) que evidenciou atividade irritativa em hemisfério cerebral à esquerda, compatível com estado de mal não-convulsivo. Iniciado valproato com melhora clínica e eletroencefalográfica. Ressonância magnética de crânio (RM) evidenciou hipersinal no córtex occipital bilateral e parietal direito na seqüência Flair e Difusão (DWI) (Figs 1,2,3 e 4). Foi submetida a punção lombar com pesquisa no LCR de proteínas ligadas à doença: proteínas 14-3-3 e enolase neurônio-específica, recebendo alta em seguida.

Reinternou 15 dias após com suspeita de broncoaspiração, queda

do estado geral e quadro demencial incipiente, emitindo sons incompreensíveis, sem resposta a comandos, mas com movimentação espontânea dos quatro membros. Havia quadro de agitação psicomotora intensa, refratário à medicação habitual (diazepínicos, neurolépticos), tendo sido necessária sedação com propofol e passagem de sonda naso-entérica. Permaneceu internada por três meses, e durante este período foram realizados dois EEG que demonstravam ondas agudas trifásicas, periódicas, por vezes com predomínio nas áreas posteriores compatível com CJD. A dosagem da enzima enolase neurônio-específica foi normal, mas foi detectada proteína 14-3-3 no LCR através do método *Western-Blot*. O estudo genético (sequenciamento) do gen PRNP revelou homozigose metionona/metionina para polimorfismo do códon 129 do gen PRNP.

Nova RM de controle evidenciou aumento das áreas com hipersinal, com comprometimento dos lobos frontais bilaterais além dos anteriormente descritos. Durante o internamento, a paciente evoluiu com complicações infecciosas como broncopneumonia e infecção do trato urinário, sendo tratadas com sucesso. Observou-se melhora gradativa do quadro de agitação psicomotora possibilitando a redução das drogas sedativas e psicotrópicas assim como

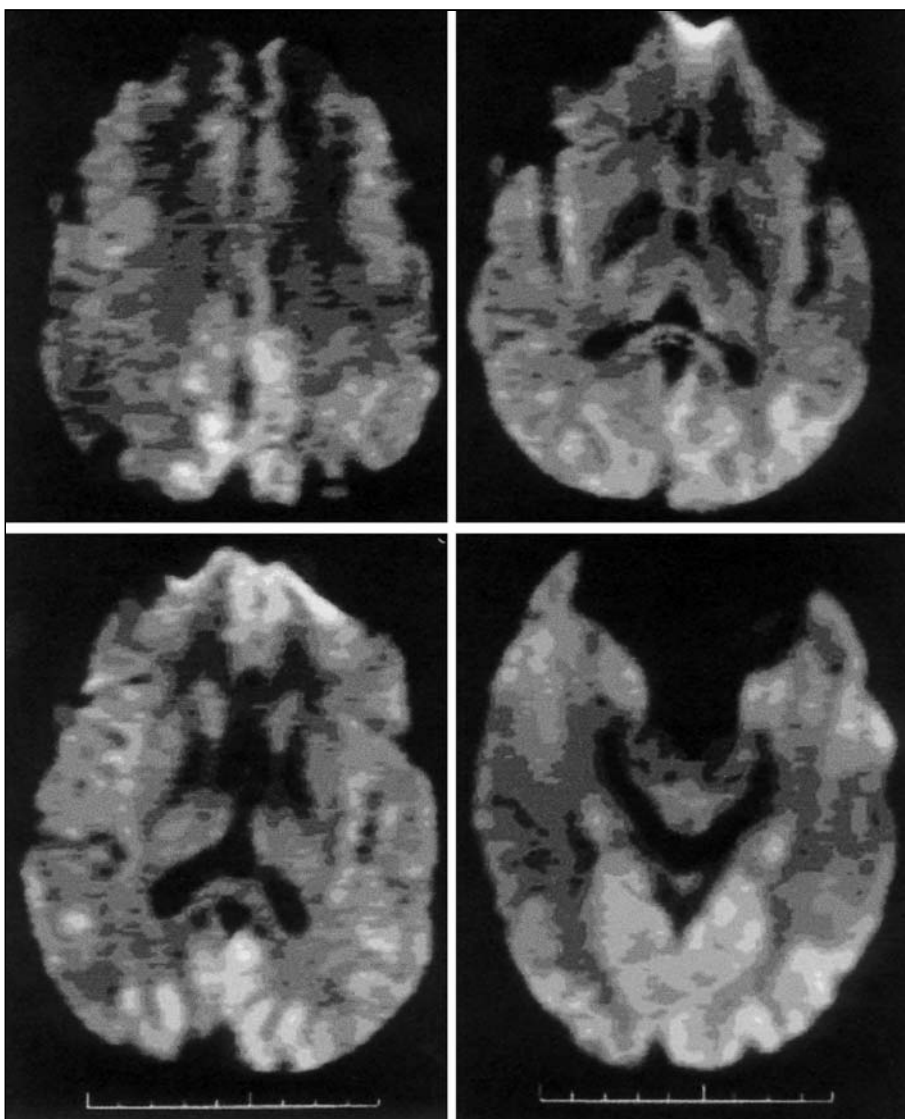


Fig 4. Presença de hipersinal cortical occipital bilateral, principalmente à esquerda, sendo mais evidente e abrangendo maior extensão se comparado ao FLAIR.

melhora dos abalos mioclônicos. Foi iniciado o uso de mepacrina (100 mg/dia, via sonda enteral) (uma droga antimalárica), com percepção familiar e médica de melhora. Encontrava-se mais alerta frente a estímulos auditivos (como ao chamado dos familiares, tentava esboçar movimentos ou expressar-se verbalmente). Foi mantida com uso de mepacrina até seu óbito em abril de 2003, por complicações infecciosas pulmonares em domicílio. Controles bioquímicos laboratoriais periódicos foram normais durante este período.

DISCUSSÃO

A doença de Creutzfeldt-Jakob inicia-se mais comumente entre 55 e 70 anos de idade¹². A média de idade na maioria das séries é 60-69 anos¹³. Em um terço dos casos o pródrômo manifesta-se como ataxia de marcha, afasia ou perda visual¹⁰. A progressão da doença é inexorável e a demência notável. O mais característico e constante sinal é a mioclonia,

frequentemente provocada por estímulos sensoriais variados. Em estágios tardios, o paciente encontra-se afásico, demenciado e a mioclonia pode desaparecer^{8,10}. Distúrbios visuais e sinais cerebelares como incoordenação e dificuldade de marcha são menos comuns^{12,14}. No caso relatado, a paciente apresentou sinais prodromáticos acima mencionados, mais notavelmente com alteração visual (amaurose cortical), fenômeno menos comum e denominado forma Heidenhain da doença.

O EEG pode mostrar descargas agudas trifásicas e polifásicas repetidas. Quando os "bursts" forem estereotipados, periódicos e com intervalo de 1 a 2 segundos, o diagnóstico de CJD é mais provável^{15,16}. O caso relatado apresentou as alterações do EEG acima citadas durante uma fase da doença.

Recentemente, três proteínas têm sido detectadas por imunensaio ou Western-blot no líquor em pacientes com CJD:

enolase neurônio-específica (ENE), S-100, proteína 14-3-3¹⁷. A presença desta no líquido de um paciente com clínica típica sugere fortemente o diagnóstico de CJD^{18,19}. A proteína 14-3-3 tem boa sensibilidade (90-96%) e a mais alta especificidade (93-100%)^{17,20}. Não parece haver vantagem adicional em incluir a pesquisa de ENE e S-100 na investigação dos casos suspeitos¹⁷.

A RM é importante arma diagnóstica na CJD e pode auxiliar principalmente em fases iniciais da doença, quando a clínica pode ainda não ser típica e o EEG apresentar-se normal ou com anormalidades inespecíficas. Embora a RM possa ser normal em 20%, ocorrem alterações de sinal em 80% dos pacientes na fase precoce da doença²¹. Gertz et al.²² descreveram aumento de sinal nos gânglios da base em imagens T2 ponderadas em uma mulher de 55 anos com doença de CJ esporádica. Posteriormente várias observações revelaram alterações semelhantes na RM²³⁻³¹. Estudos recentes evidenciam que, além das lesões estriatais citadas anteriormente, a maioria dos pacientes apresenta lesões corticais associadas³². Em contraste com os vários trabalhos que evidenciam aumento de sinal estriatal, há poucos casos descritos de aumento de sinal mais restrito ao córtex occipital. Esta alteração é vista basicamente na variante de Heidenhain da CJD³³. Aumento de sinal cortical occipital bilateral (especialmente à esquerda) foi observado em nossa paciente, além de alterações cortico-parietais à direita, compatíveis com a variante de Heidenhain descrita. Observou-se também diminuição de sinal estriatal bilateral; alteração rara descrita em literatura³⁴. Estudos recentes comparam a sensibilidade do T2 e difusão em diagnosticar a CJD em fases iniciais. As alterações de sinal observadas na difusão parecem ser mais evidentes se comparadas às seqüências T2-ponderadas, e podem ser observadas já um mês após início dos sintomas^{20,35,36}.

A seqüência DWI também tem se mostrado superior ao FLAIR na detecção de lesões corticais³², o que foi de fato observado em nosso caso. Além de ser utilizado como exame precoce na detecção da CJD, a difusão pode ser adequada para acompanhar a evolução da doença. Algumas séries mostram que exames de RM realizadas com intervalo de um a dois meses já mostram aumento da área de alteração do sinal cortical²⁰. Nossa paciente apresentou alterações no córtex frontal bilateral não evidenciadas em uma RM realizada dois meses anteriores.

Como único fator de risco possível para desenvolvimento da doença no presente caso, a paciente havia sido submetida a uma intervenção cirúrgica cerca de um ano antes do início dos seus sintomas³⁷⁻³⁹.

Finalmente, a utilização de um antimalárico (no nosso caso, mepacrina) e fenotiazínicos parece possuir um potencial efeito terapêutico no tratamento de doenças priônicas^{40,41}. Ambas medicações foram utilizadas no nosso caso com boa tolerância.

Contudo, por tratar-se de uma observação isolada, dificilmente podemos inferir de forma inequívoca que a evolução mais prolongada do que a habitual (>1 ano) da nossa paciente foi devida ao uso destas drogas. De fato, um estudo experimental recente não revelou benefício aparente com o uso de quinacrina⁴².

REFERÊNCIAS

- Gadjusek DC. Infectious amyloids: subacute spongiform encephalopathies as transmissible cerebral amyloidoses. In Fields BN, Knipe DM, Howley PM, (eds). *Fields virology*, 2nd ed., Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996;131-144.
- Milton A. How is Creutzfeldt-Jakob disease acquired? *Neuroepidemiology* 2000;19:55-61.
- Creutzfeldt HG. Über eine eigenartige herdformige Erkrankung des Zentralnervensystems. *Z Ges Neurol Psychiatry* 1920;57:1-18.
- Jakob A. Über eigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswertem anatomischen Befunde (spastische Pseudoclerose-encephalomyelopathies mit disseminierten Degenerationsherden). [Preliminary communication]. *Dtsch Z Nervenheilkd* 1921;70:132-146.
- Masters CL, Richardson EP Jr. Subacute spongiform encephalopathy - Creutzfeldt-Jakob disease - the nature and progression of spongiform change. *Brain* 1978;101:333-344.
- Holman RC, Khan AS, Kent J, et al. Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in the United States, 1979-1990: analysis of national mortality data. *Neuroepidemiology* 1995; 14:174-181.
- Masters CL, Harris JO, Gadjusek DC, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Arch Neurol* 1979;5:177-188.
- Tyler KL, Martin JB. *Infectious diseases of the central nervous system*. Philadelphia: F.A. Davis 1993.
- Prusiner SB. Genetic and infectious prion diseases. *Arch Neurol* 1993; 50:177-188.
- Johnson RT. *Viral infections of the nervous system*. Lippincott-Raven, 2nd ed, Philadelphia, 1998.
- Palmer MS, Dryden AJ, Hughes JT, Collinge J. Homozygous prion protein genotype predisposes to sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nature* 1991;352:340-341.
- Roos R, Gadjusek DC, Gibbs CJ Jr. The clinical characteristics of transmissible Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 1973;96:1-20.
- Brown P, Gibbs CJ Jr, Rodgers-Johnson P, et al. Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 1994;35:513-529.
- Prusiner SB, Hsiao KK, Bredesen DE, DeArmond SJ. Prion disease. In McKendall RR (ed). *Handbook of clinical neurology*, vol 56, Amsterdam: Elsevier 1989;543-580.
- Zochodne DW, Young GB, McLachlan RS, et al. Creutzfeldt-Jakob disease without periodic sharp wave complexes. *Neurology* 1988;38:1056-1060.
- Gloor P, Kalabay O, Giard N. The electroencephalogram in diffuse encephalopathies: electroencephalographic correlates of grey and white matter lesions. *Brain* 1968;91:779-801.
- Beaudry P, Cohen P, Brandel JP, et al. 14-3-3 protein, neuron-specific enolase, and S-100 protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:40-46.
- Yun M, Wu W, Hood L, Harrington M. Human cerebrospinal fluid protein database-edition 1992. *Electrophoresis* 1992;13:1002-1013.
- Blisard K, Davis L, Harrington M, et al. Pre-mortem diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by detection of abnormal cerebrospinal fluid proteins. *J Neurol Sci* 1990;99:75-81.
- Mao-Draayer Y, Braff SP, Nagle KJ, et al. Emerging patterns of diffusion-weighted MR imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: case report and review of the literature. *Am J Neuroradiol* 2002; 23: 550-556
- Finkenstaedt A, Szudra I, Zerr S, et al. MR imaging of Creutzfeldt Jakob disease. *Radiology* 1996; 199:793-798.
- Gertz HJ, Henkes H, Cervos-Navarro J. Creutzfeldt-Jakob disease: correlation of MRI and neuropathologic findings. *Neurology* 1998; 38:1481-1482.
- Barboriak DP, Provenzale JM, Boyko OR. MR diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: significance of high signal intensity of the basal ganglia. *AJR* 1994;162:137-140.
- Garcia Santos JM, López Corbalán JA, Martínez-Lage JF, Sicília Guillén J. CT and MRI in iatrogenic and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: as

- far as imaging perceives. *Neuroradiology* 1996; 38:226-231.
25. Milton WJ, Atlas SW, Lavi E, Mollmann JE. Magnetic resonance imaging of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1991; 29:438-440.
 26. Onofrij M, Fulgente T, Gambi D, Macchi G. Early MRI findings in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 1993; 240:423-424.
 27. Pearl GS, Anderson RE. Creutzfeldt-Jakob disease: high caudate signal on magnetic resonance imaging. *South Med J* 1989;82:1177-1180.
 28. Di Rocco A, Yahr MD. MRI abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuroradiology* 1993; 35:584-585.
 29. Rötter J, Schwartz A, Härle M. Magnetic resonance imaging follow-up in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 1992; 239:404-406.
 30. Tártaro A, Fulgente T, Delli Pizzi C, et al. MRI alterations as an early finding in Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur J Radiol* 1993;17:155-158.
 31. Kujat C, Hagen T, Freiden W. Creutzfeldt-Jakob disease. What is the role of magnetic resonance tomography? *Radiologie* 1995;35:834-837.
 32. Murata T, Shiga Y, Higano S, et al. Conspicuity and evolution of lesions in Creutzfeldt-Jakob disease at diffusion-weighted imaging. *Am J Neuroradiol* 2002;23: 1164-1172.
 33. Urbach H, Klisch J, Wolf HK, et al. MRI in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: correlation with clinical and neuropathological data. *Neuroradiology* 1998;40:65-70.
 34. Iwasaki Y, Ikeda K, Tagaya N, Kinoshita M. Magnetic resonance imaging and neuropathological findings in 2 patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 1994;126:228-231.
 35. Demaerel P, Sciot R, Robberecht W, et al. Accuracy of diffusion-weighted MR imaging in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 2003;250:222-225.
 36. Eschweiler GW, Wormstall H, Widmann U, et al. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging with neurological deficits in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Nervenarzt* 2002;73:883-886.
 37. Collins S, Law MG, Fletcher A, et al. Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Lancet* 1999;353:693-697.
 38. Bruce ME, McConnell I, Will RG, Ironside JW. Detection of variant Creutzfeldt-Jakob disease infectivity in extra neural tissues. *Lancet* 2001;358:208-209.
 39. Ward HJ, Everington D, Croes EA, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and surgery: a case-control study using community controls. *Neurology* 2002;59:543-548.
 40. Korth C, May BC, Cohen FE, Prusiner SB. Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:9836-9841.
 41. May BC, Fafarman AT, Hong SB, et al.. Potent inhibition of scrapie prion replication in cultured cells by bis-acridines. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:3416-3421.
 42. Collins SJ, Lewis V, Brazier M, Hill AF, Fletcher A, Masters CL. Quinacrine does not prolong survival in a murine Creutzfeldt-Jakob disease model. *Ann Neurol* 2002;52:503-506.