

# Apresentação clínica da Doença de Creutzfeldt-Jakob como Síndrome Cerebelar

Clinical presentation of Creutzfeldt-Jakob Disease as Cerebellar Syndrome

Ideli Neitzke<sup>1</sup>, Henrique Ferreira de Brito<sup>1</sup>, Aline Brandão<sup>1</sup>, Janaína Luz Narciso-Schiavon<sup>2</sup>, Leonardo de Lucca Schiavon<sup>2</sup>, Fernando da Costa Buzzoleti<sup>3</sup>

## RESUMO

A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) constitui-se na mais comum das doenças priônicas em seres humanos. Apresentamos um caso de DCJ tipo esporádico em um homem de 48 anos, que iniciou quadro de síndrome cerebelar, cuja clínica evoluiu compatível com DCJ associado à alteração do eletroencefalograma (EEG) típica e líquido (LCR) com alteração da proteína 14-3-3. São discutidos os métodos diagnósticos, as expectativas sobre a identificação de fatores de transmissão e a terapêutica atual.

Unitermos: Doença de Creutzfeldt-Jakob. Demência. Doenças de Prion.

Citação: Neitzke I, Brito HF, Brandão A, Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL, Buzzoleti FC. Apresentação clínica da Doença de Creutzfeldt-Jakob como Síndrome Cerebelar.

## SUMMARY

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is the most frequent prion disease in humans. A case of sporadic form of CJD is reported. A 48 year-old male presented with cerebellar syndrome compatible with CJD associated with typical electroencephalogram modification and alteration in 14-3-3 protein in cerebrospinal fluid (CSF). The clinical characteristics, laboratory findings, differential diagnosis, mechanisms of transmission and the actual therapeutic approach are discussed.

Keywords: Creutzfeldt-Jakob Syndrome. Dementia. Prion Diseases.

Citation: Neitzke I, Brito HF, Brandão A, Narciso-Schiavon JL, Schiavon LL, Buzzoleti FC. Clinical presentation of Creutzfeldt-Jakob Disease as Cerebellar Syndrome.

Trabalho realizado no Serviço de Clínica Médica, Hospital Heliópolis, São Paulo, SP.

1. Médico Residente do Serviço de Clínica Médica, Hospital Heliópolis, São Paulo, SP.

2. Médico do Serviço de Clínica Médica, Hospital Heliópolis, São Paulo, SP.

3. Chefe do Serviço de Clínica Médica, Hospital Heliópolis, São Paulo, SP.

Endereço para correspondência:

Janaína L Narciso-Schiavon

R. Cônego Xavier 276, 4º andar

04231-902 São Paulo, SP

Fone/fax: (55 11) 2274-7600 ramal 103

E-mail: janaina.narciso@uol.com.br

Recebido em: 12/09/07

Revisado em: 13/09/07 a 28/11/07

Aceito em: 29/11/07

Conflito de interesses: não

## INTRODUÇÃO

A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) é a mais freqüente das doenças priônicas humanas – grupo de doenças raras referidas como encefalopatias espongiiformes<sup>1,2</sup>. Constitui-se de um quadro de demência rapidamente progressiva, com sinais piramidais, extra-piramidais, cerebelares e alterações típicas do eletroencefalograma<sup>3</sup>. Apresenta incidência de 0,4–2,5/1 milhão de habitantes/ano, idade média de 60 anos e distribuição semelhante entre homens e mulheres<sup>4</sup>.

### Relato de Caso

Um homem branco de 48 anos, natural e residente de São Paulo, procurou atendimento médico por alteração da marcha e dificuldade para movimentação de dimídio esquerdo. O paciente referia início progressivo há 15 dias de dificuldade para deambulação, associada à rigidez e incoordenação do membro superior esquerdo. Previamente hígido, não usava medicações, negava etilismo ou uso de drogas ilícitas bem como antecedentes familiares significativos.

O exame físico geral da entrada foi normal e ao exame neurológico paciente se encontrava vigil, consciente, orientado no tempo e espaço. Apresentava hipertonia nos membros superior e inferior esquerdos. A força muscular e os reflexos tendinosos encontravam-se normais globalmente. A sensibilidade estava preservada e constatou-se ausência de sinais meningorradiculares. A marcha era atáxica e as provas indicador-nariz e calcanhar Joelho foram positivas. Havia dismetria e decomposição do movimento em membro superior esquerdo.

Durante o exame o paciente desenvolveu espontaneamente postura em flexão de punho esquerdo com mão em garra, sugerindo quadro de distonia. Não havia alterações em pares cranianos. Foi feito diagnóstico sindrômico principal de síndrome cerebelar, embora a presença de hipertonia e distonia com reflexos normais sugerissem um quadro extrapiramidal. Os exames laboratoriais iniciais mostravam eletrólitos normais, incluindo cálcio, hemograma normal, sem macrocitose, TSH normal, sorologia para HIV e VDRL negativos. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância nuclear magnética (RNM) de encéfalo foram normais. O exame do líquido foi normal a não ser por discreta hiperproteínoorraquia (59 mg/dL). A pesquisa pela tinta da China e o VDRL do líquido foram negativos. A dosagem ceruloplasmina sérica foi normal.

Durante a investigação, o paciente evoluiu com generalização do quadro, mioclonias e acentua-

ção dos episódios de distonia. Foi iniciado tratamento empírico para meningoencefalite herpética com aciclovir. Realizado eletroencefalograma (EEG), que mostrou descargas agudas repetidas de alta voltagem trifásicas (Figura 1). Apesar do tratamento antiviral, o paciente evoluiu rapidamente com piora das mioclonias, rebaixamento do nível de consciência e episódios de crises convulsivas focais. Devido ao rebaixamento do nível de consciência foi realizada intubação orotraqueal e iniciada sedação contínua com midazolam e fentanil.

Nova TC de crânio foi normal o líquido manteve o mesmo padrão observado na entrada. Durante várias tentativas de desmame da sedação, houve piora das mioclonias e foi observado reflexo cutâneo-plantar em retirada bilateralmente. Devido ao quadro clínico sugestivo e ao EEG típico, foi feita hipótese de doença priônica. A citogenética para doença priônica tipo familiar foi negativa e proteína 14-3-3 no líquido foi positiva. Após início de tratamento com clonazepam e ácido valpróico houve melhora parcial das mioclonias. Apesar do suporte clínico, houve piora progressiva do quadro com evolução para óbito após cinco meses do início dos sintomas. Os achados necroscópicos confirmaram a hipótese de doença priônica.

## DISCUSSÃO

DCJ é a mais freqüente das doenças priônicas humanas apresentando quatro subtipos: 1. Esporádico (87%); 2. Familiar (10%) autossômica dominante; 3. latrogênica transmitida por tecidos humanos em casos de transplante de córnea, enxertos de dura-máter, infusão de hormônio de crescimento retirado



Figura 1. Eletroencefalograma com alterações típicas da Doença de Creutzfeldt-Jakob.

de hipófise humana etc.; e 4. **DCJ nova variante** relacionada com epidemia de encefalopatia espongiforme bovina<sup>2,5,6</sup>.

O agente infeccioso envolvido é chamado príon, uma anormalidade estrutural de proteína priônica celular, de função biológica desconhecida, encontrada nos tecidos saudáveis<sup>7</sup>. Logo, a DCJ é devida a degeneração neuronal resultante do acúmulo da isoforma patológica (PrP<sup>Sc</sup>) da proteína priônica celular normal (PrP<sup>C</sup>). Com a estrutura reformulada, a proteína interrompe a função e determina a morte neuronal<sup>8</sup>.

Curso típico de invariável progressão, com mioclonias e piora das habilidades cognitivas em questão de semanas a dias. Pode apresentar pródromos de astenia, hiporexia e alterações comportamentais. Cerca de um terço dos pacientes inicia com sinais focais, ataxia, afasia, perda visual, hemiparesia, amiotrofia, mioclonias, postura rígida. Evolui com mutismo acinético e morte em 100% dos casos<sup>9,10</sup>.

O diagnóstico é suspeitado pelo quadro de demência rapidamente progressiva na totalidade dos casos. Não há marcador laboratorial para a DCJ. O eletroencefalograma (EEG) mostra-se alterado na grande maioria dos pacientes, independentemente da variedade e da fase da doença. Classicamente, apresenta complexos periódicos de alta voltagem em intervalos de 0,5–2 segundos (ondas trifásicas). Precocemente, apresenta ritmo de base lento, difuso ou lateralizado, com descargas epileptiformes (respon-sáveis pelas mioclonias). Constitui-se em um exame não invasivo de grande importância diagnóstica, com especificidade de 86% e sensibilidade de 67%. Essas alterações, no entanto, podem ocorrer nos casos de doença de Alzheimer, abscessos cerebrais, encefalopatia metabólica, leucoencefalopatia progressiva multifocal e intoxicação por bismuto e lítio<sup>11,12</sup>.

A análise do líquido cefalorraquidiano (LCR) frequentemente é normal, sendo útil para exclusão de encefalites e neuroinfecção. O teste por Western Blot para fragmentos da proteína 14-3-3 no LCR chega a ter uma sensibilidade de 96% e especificidade de 99% e, quando positivo, no contexto clínico apropriado, é altamente sugestivo de doença priônica esporádica. Pode estar positivo ainda na encefalopatia herpética, hemorragias subaracnóide, encefalopatia paraneoplásica<sup>8,12,13</sup>.

Estudos de neuroimagem (RNM) também são importantes no diagnóstico da DCJ e principalmente no diagnóstico diferencial. Na forma esporádica, a RNM pode ser normal ou apresentar apenas atrofia cerebral. Em raros casos apresenta hipersinal nos

gânglios da base e no córtex. Na forma recém descrita de Nova Variante, é altamente sensível e específica quando demonstra hipersinal na região talâmica posterior chamado sinal pulvinar<sup>12,14-16</sup>.

A biópsia de tonsila palatina pode evidenciar a presença de proteína priônica anormal. Tem importância apenas na forma nova variante, que pode acometer, além das tonsilas, tecido linfonodal e baço<sup>16</sup>. A forma iatrogênica é diagnosticada por meio de quadro clínico típico e história relevante de fator de risco<sup>9</sup>. O diagnóstico definitivo depende da análise neuropatológica e neuro-histoquímica. São características patognomônicas, a espongiose, perda neuronal e gliose<sup>17</sup>. O diagnóstico diferencial inclui neuroinfecções como sífilis, herpes simples, toxinas como lítio, bismuto, encefalopatia de Hashimoto, doença de Whipple e meningite carcinomatosa<sup>18</sup>.

Apesar de vários esquemas terapêuticos terem sido estudados, nenhum até o momento foi efetivo em mudar a evolução fatal da doença. Dentre as terapias relatadas, encontram-se drogas antivirais (vidarabina, aciclovir, amantadina, idoxuridina), clorpromazina, polissulfato de pentosam, interferon, anticonvulsivantes e corticóides<sup>1,10,19</sup>. Aproximadamente 90% dos indivíduos acometidos evoluem para óbito em um ano. Atualmente o tratamento recomendado é basicamente de suporte e controle das complicações.

## CONCLUSÃO

Em conclusão, a DCJ constitui diagnóstico raro que deve ser suspeitado em casos de demência rapidamente progressiva associado a alterações cerebelares, piramidais ou extrapiramidais. Ainda não há tratamento capaz de modificar a evolução fatal da doença, no entanto, o desenvolvimento de técnicas que permitam um diagnóstico mais precoce pode possibilitar o estudo de medidas terapêuticas eficazes no futuro.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tyler KL. Creutzfeldt-Jakob Disease. *N Engl J Med* 2003;348:681.
2. Araújo ABQ, Oliveira ALA. Doenças por prions. *Rev Neurocienc* 1998;6:33-46.
3. Prusiner SB. Shattuck lecture: Neurodegenerative diseases and prions. *N Engl J Med* 2001;344:1516-26.
4. Brown P, Gibbs CJ Jr, Rodgers-Johnson P, Asher DM, Sulima MP, Bacote A, et al. Human spongiform encephalopathy: the National Institutes of Health series of 300 cases of experimentally transmitted disease. *Ann Neurol* 1994;35:513-29.
5. Zeidler M, Stewart GE, Barraclough CR, Bateman DE, Bates D, Burn DJ, et al. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: neurological features and diagnosis tests. *Lancet* 1997;350:930-7.
6. Epstein LE, Brown P. Bovine spongiform encephalopathy and a new variant of Creutzfeldt Jakob disease. *Neurology* 1997;48:569-71.

7. Chiarini LB, Freitas ARO, Zanta SM, Brentani RR, Martins VR, Linden R. Cellular prion protein transduces neuroprotective signals. *EMBO* 2002;21:3317-26.
8. 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;61:354-1.
9. Brandel JP, Delasnerie-Lauprêtre N, Laplanche JL, Hauw JJ, Alperovitch A. Diagnosis of Creutzfeldt Jakob disease. *Neurology* 2000;54:1095-9.
10. Kovacs T, Arányi Z, Szirmai I, Lantos PL. Creutzfeldt Jakob disease with amyotrophy and demyelinating polyneuropathy. *Arch Neurol* 2002;59:1811-4.
11. Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, Poser S, Grosche S, Zerr I, et al. Accuracy and reability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1996;53:162-6.
12. Moretti R, Torre P, Nasuelli D, Ferretti G, Antonello RM, Povolato M, et al. Diagnostic instruments for Creutzfeldt Jakob disease. *Eur J Neurol* 2000;7:363-4.
13. Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, 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.
14. Krovanen J, Erkinjuntti T, Ivanainen M. Cerebral MR and CT imaging in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Comput Assist Tomogr* 1985;9:125-8.
15. Bahn MM, Parchi P. Abnormal diffusion-weighted magnetic resonance images in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1999;56:577-83.
16. Hill AF, Butterworth RJ, Joiner S, Jackson G, Rossor MN, Thomas DJ, et al. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsill biopsy samples. *Lancet* 1999;353:183-4.
17. Will RG, Cousens SN, Farrington CO, Smith PG, Knight RSG, Ironside JW. Deaths from variant Creutzfeldt Jakob disease. *Lancet* 1999;353:979.
18. Poser S, Mollenhauer B, Kraub A, Zerr I Steinhoff BJ, Schroeter A, et al. How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 1999;122:2345-51.
19. Brown P. Drug therapy in human and experimental transmissible spongiform encephalopathy. *Neurology* 2002;58:1720-5.