Doença de Creutzfeldt-Jakob, Variante de Heidenhain. Relato de Caso e Revisão do Tema.

Matheus Mendes Pires¹, Itana Naiara Costa Ribeiro¹, Tiago Santana Santos Queiroz¹, Jamile Seixas Fukuda¹, Thiago Fukuda¹, Pedro Antonio Pereira de Jesus¹

RESUMO

A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) é uma rara desordem neurodegenerativa, fazendo parte do espectro das doenças priônicas. Seu quadro típico é o de demência rapidamente progressiva, associada a sintomas cerebelares e mioclonias, com desfecho de morte ocorrendo em média de um ano. Em raros casos, sintomas visuais podem estar presentes, caracterizando a variante de Heidenhain. Descrevemos o caso de uma mulher de 62 anos, internada em nosso serviço com o quadro de demência avançada instalada no período de 45 dias, associada inicialmente à ataxia de marcha, alucinações visuais, mioclonias e posterior mutismo acinético. Realizada investigação etiológica do quadro, com evidência em ressonância magnética (RM) de crânio e eletroencefalograma (EEG) de alterações típicas da DCJ, com o diagnóstico provável da variante de Heidenhain da DCJ, realizado baseado nos critérios do Centers for Disease Control and Prevention - CDC.

PALAVRAS-CHAVE: doença de Creutzfeldt-Jakob; variante de Heidenhain; doença priônica; demência rapidamente progressiva.

KEY WORDS: Creutzfeldt-Jakob disease, Heidenhain variant, prion disease, rapidly progressive dementia.

RELATO DE CASO

V.S.J., 62 anos, negra, sem comorbidades prévias conhecidas, com história de em meados de dezembro/2015 iniciou quadro caracterizado como desequilíbrio de marcha, assemelhando-se a indivíduo alcoolizado (necessidade de apoiar-se nas paredes, episódios de queda), associado à cefaleia holocraniana mal caracterizada. Posteriormente apresentou queixa de alterações visuais, descritas como alucinações

(via objetos e indivíduos inexistentes), com posterior diminuição de acuidade visual, associado a quadro demencial de rápida progressão.

A paciente evoluiu com declínio cognitivo importante, tornando-se acamada, sem se comunicar, com grande dificuldade de deglutição, apresentando também episódios de abalos musculares involuntários, especialmente no membro superior direito, desencadeados por sons altos no ambiente. A paciente foi vista em outro serviço e diagnosticada como portadora de transtorno depressivo grave, sendo então institucionalizada em casa de repouso.

Após 45 dias de início dos sintomas, a paciente foi encaminhada para nosso serviço, em função de febre e relato de piúria, sendo então contactada a equipe de Neurologia para melhor elucidação do caso. Os familiares negaram casos semelhantes na família ou contato com indivíduos com quadro semelhante.

Além da história já descrita, o exame físico da paciente evidenciava um estado de mutismo acinético, emagrecimento, força muscular grau 3 globalmente, sem assimetrias, hiperreflexia global, com sinal de Babinski bilateral. Era notável a presença de mioclonias espontâneas em região apendicular, mais intenso no membro superior direito, com startle sonoro e tátil presentes.

Em virtude da necessidade de investigação do quadro de demência rapidamente progressiva, a paciente foi internada em nosso serviço. O fato da paciente apresentar quadro de demência rapidamente progressiva associada aos sinais e sintomas relatados, em especial as mioclonias e alterações visuais, foi aventada como principal suspeita diagnóstica Creutzfeldt Jakob variante de Heidenhain. Na investigação da paciente foi realizado o estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR), ressonância magnética (RM) do crânio, eletroencefalograma (EEG), tomografia computadorizada (TC) de tórax e abdome. Em paralelo à investigação

diagnóstica, foi iniciado suporte nutricional e familiar, além de tratamento de infecção urinária vigente.

Os resultados dos exames nos possibilitaram a exclusão de doenças paraneoplásicas, além de realização do diagnóstico provável para a forma esporádica da doença de Creutzfeldt Jakob, variante de Heidenhain, pois o EEG e RM de crânio apresentavam padrão típico da doença (Figura 1), além da associação do quadro clínico. A pesquisa da proteína 14.3.3 no LCR aguardava realização.

Com a realização do diagnóstico provável, os familiares foram abordados do prognóstico sombrio da paciente, com a posterior aceitação de priorização de medidas de conforto para a mesma.

Figura 1 - Imagens do exame de ressonância magnética. A imagem mostra alteração de sinal nas sequências FLAR (à esquerda) e DWI (à direita), evidenciando hipersinal em núcleos de base e córtex, com restrição à difusão no DWI.

DISCUSSÃO

As doenças priônicas são um grupo de doenças neurodegenerativas, causadas por uma proteína infectante, o prion, ocorrendo em sua grande maioria das vezes de forma esporádica (85%), podendo também ser de cunho genético (10-15%) ou adquirido (1-5%)^{1,2,5}.

A doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica (DCJe) possui a incidência de 1 a 1.5 de casos/milhão por ano, com uma média de idade em torno dos 60 anos, existindo ampla variação na literatura (12 - 98 anos). É rara em indivíduos abaixo dos 30 anos, não possuindo predileção por gêneros^{1,2,5}.

A sintomatologia tem grande variação, usualmente instalada de maneira subaguda, com raros casos relatados de início agudo. O transtorno cognitivo é sintoma mais prevalente na doença (40%), usualmente ocorrendo de forma rapidamente progressiva, com

amplo dano cognitivo (alteração de memória, disfunção executiva e distúrbio de linguagem)^{1,2,10}. Sintomas cerebelares também são encontrados, usualmente associados à queixa de desequilíbrio, caracterizados como ataxia da marcha. As mioclonias, espasmos musculares breves, involuntários, focais ou generalizados estão presentes em 90% dos pacientes, podendo estar associados a estímulos sonoros ou táteis (startle). Outros sintomas são a alteração do humor (depressão, irritabilidade) e alterações visuais, estas mais raras, podendo ser caracterizadas como diplopia, turvação visual, ou até mesmo como alucinações visuais complexas, que, quando presentes, caracterizam a variante de Heidenhain^{6,7,9}.

O diagnóstico definitivo da doença é feito através da biópsia cerebral do paciente, entretanto, em função do risco de infectividade com o manuseio de material do sistema nervoso central dos pacientes (especialmente meninges, tecido cerebral, líquido e córnea), utilizam-se os critérios diagnósticos do Centers for Disease Control and Prevention - CDC (Quadro 1).

Os achados na RM de crânio podem ser vistos no período inicial da doença, porém, em alguns casos, só aparecerão com a repetição do exame em fase mais avançada. A alteração mais característica (sensibilidade de 91-96%) consiste na restrição à difusão, caracterizada como hipersinal na sequência DWI, observada nos giros corticais e em núcleos da base, sendo as anormalidades na substância branca tipicamente ausentes em tais pacientes. O estudo do líquido usualmente está inalterado, podendo apresentar discreta hiperproteínoorraquia^{3,5,9,10}. Um marcador de que deve ser solicitado em todo caso suspeito de DCJ é a proteína 14.3.3, com sensibilidade de cerca de 90%. Outro exame complementar que auxilia no diagnóstico é o EEG, com seu achado típico (complexo ponta-onda periódico) presente em 2/3 dos pacientes^{4,5,8,11}. Devem ser investigadas outras possibilidades diagnósticas juntamente com a da DCJ, sendo necessária a exclusão de doenças paraneoplásicas e encefalites autoimunes, os principais diagnósticos diferenciais da doença.

O paciente usualmente evolui com o desfecho de morte em cerca de 1 ano em 90% dos casos, usualmente de complicações infecciosas. Atualmente não existem tratamentos específicos para a DCJ. O suporte familiar é indispensável, bem como o esclarecimento de informações pertinentes sobre a doença e explicação do prognóstico sombrio atrelado ao diagnóstico, sendo o trabalho da equipe multiprofissional e da equipe de Cuidados Paliativos imprescindível.

Quadro 1. Doenças, sinais e sintomas facciosos descritos em casos de TFIO

Critérios diagnósticos para Creutzfeldt-Jakob esporádica do Centers for Disease Control and Prevention	
Definitivo	Deteção de proteína priônica protease-resistente ou fibrilas associadas ao scrapina neuropatologia, técnica de imunoenensaio e/ou Western Blot.
Provável	Sem achados de diagnósticos alternativos e demência progressiva com pelo menos 2 (i) – (iv) e um de (a) – (c).
Possível	Sem achados de diagnósticos alternativos e demência progressiva menos de 2 anos e pelo menos 2 de (i) – (iv) e um de (a) – (c).
(i) Mioclonias (ii) Transtornos visuais ou cerebelares (iii) Sinais pirais ou extrapiramidais (iv) Mutismo acinético (a) Complexo ponta-onda periódico no EEG (b) Presença da proteína 14.3.3 no líquido com doença durando menos de 2 anos (c) Sinal elevado nos núcleos caudado e/ou putame nas sequências de RM diffusion-weightedimaging(DWI) ou fluidattenuatedinversionrecovery (FLAIR)	

REFERÊNCIAS

1. Vitali P, Maccagnano E, Caverzasi E, et al. Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. *Neurology* 2011;76:1711–1719.

2. Takada LT1, Geschwind MD. Prion Diseases. *Semin Neurol.* 2013 Sep;33(4):348-56. doi: 10.1055/s-0033-1359314. Epub 2013 Nov 14.

3. Kojima, Gotaro et al. “Creutzfeldt-Jakob Disease: A Case Report and Differential Diagnoses.” *Hawai’i Journal of Medicine & Public Health* 72.4 (2013): 136–139. Print.

4. Geschwind MD, Haman A, Miller BL. Rapidly progressive dementia. *NeurolClin* 2007;25:783–807.

5. Geschwind MD. Clinical trials for prion disease: difficult challenges, but hope for the future. *Lancet Neurol* 2009;8:304–306.

6. Geschwind MD. Dementia: rapidly progressive dementia: prion diseases and other rapid dementias. *Continuum* 2010;16:153–175.

7. Green A, Sanchez-Juan P, Ladogana A, et al. CSF analysis in patients with sporadic CJD and other transmissible spongiform encephalopathies. *Eur J Neurol* 2007;14:121–124.

8. Patrícia, Coral, Germiniani, Francisco M. B., & Silvado, Carlos E.. (2005). Creutzfeldt-Jakob’sdisease: case reportwithemphasisontheelectroencephalographicfeatures. *JournalofEpilepsyandClinicalNeurophysiology*, 11(4), 189-192.

9. Arruda, Walter Oleschko, Bordignon, Kelly C.,

Milano, Jerônimo B., & Ramina, Ricardo. (2004). Doença de Creutzfeldt-Jakob forma Heidenhain: relato de caso com achados de ressonância magnética e DWI. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 62(2a), 347-352.

10. Meissner B, Kallenberg K, Sanchez-Juan P, et al. MRI lesion profiles in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2009;72:1994–2001.

11. Steinhoff BJ, Zerr I, Glatting M, Schulz-Schaeffer W, Poser S, Kretschmar HA. Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2004;56:702–708.

1- Serviço de Neurologia Clínica do Hospital Santa Izabel

Endereço para correspondência: matheuspires@yahoo.com.br