

Atualização em Neurologia

Atualização sobre diagnóstico e tratamento das demências rapidamente progressivas com base na experiência do Serviço



Jamile Seixas Fukuda¹; Matheus Mendes Pires¹; Thiago Gonçalves Fukuda¹; Jamary Oliveira-Filho¹

Palavras-chave: demências rapidamente progressivas, encefalite autoimune, Doença de Creutzfeldt-Jakob

Key words: rapidly progressive dementias, autoimmune encephalitis, Creutzfeldt-Jakob disease

CONCEITO E IMPORTÂNCIA DO TEMA

A demência é um processo neurocognitivo progressivo, usualmente crônico, caracterizado por um declínio nas funções cognitivas do indivíduo, de forma a interferir nas suas atividades de vida diária. Apesar de não existir uma definição formal na literatura, o termo demência rapidamente progressiva (DRP) é utilizado em casos onde o paciente desenvolve demência dentro de 1 a 2 anos da instalação dos sintomas, comumente ocorrendo dentro de semanas ou meses.

Tal tema ainda se constitui um desafio diagnóstico para os médicos em geral, inclusive para os neurologistas, seja por ser relativamente incomum, pouco conhecido e por ter métodos diagnósticos e terapêuticos diferentes das demências lentamente progressivas, que são mais vistas na prática clínica.

O seu diagnóstico correto e precoce é essencial, pois algumas etiologias são passíveis de tratamento, já outras permitem o tratamento da doença de base, reduzindo a progressão do distúrbio cognitivo. Outras etiologias, ainda, irão exigir precauções de segurança na manipulação de fluidos do paciente para evitar a contaminação de terceiros, como, por exemplo, nas doenças priônicas.

As demências consideradas reversíveis sempre devem ser investigadas nesse contexto, como as causadas por hipercalcemia, hipotireoidismo, sífilis, deficiência de B12, dentre outras. Os distúrbios do humor, como a depressão, também podem estar associados a queixas cognitivas e por isso devem ser pensados e frequentemente tratados quando há dúvida diagnóstica.

Por ser uma doença incomum, a frequência das DRPs, de acordo com suas diversas etiologias, é obtida através dos Serviços de referência que registram seus

casos, sendo, portanto, difícil se conhecer sua frequência global.

De acordo com o Centro de Referência em Demência, da Universidade da Califórnia, São Francisco, dentre as causas de DRP, o diagnóstico de doença priônica gira em torno de 62% (todos os tipos), outras doenças degenerativas, 15%; doenças autoimunes, 8%; infecciosas, 4%; e 2 % estavam relacionados a doenças psiquiátricas, câncer, distúrbio tóxico-metabólicos e causas vasculares. Somente 4 % eram de etiologia indeterminada. Ainda neste Serviço, de todas as causas de demência rapidamente progressiva, 17% eram potencialmente tratáveis (50% autoimune, 13% de etiologia infecciosa, psiquiátrica ou relacionada a câncer e 10% tóxico-metabólico). Este centro possui o viés de ter um programa de pesquisa voltado para doença priônica^{1,2}.

Um outro centro especializado em transtorno cognitivo, na Grécia, mostrou que a causa mais comum de demência rapidamente progressiva (27%) era por causas reversíveis (tóxico-metabólica, infecciosa, autoimune, vasculites e hidrocefalia), seguido pela doença de Alzheimer (18%), demência fronto-temporal (16%), Creutzfeldt-Jakob (13%) e outras doenças neurodegenerativas (13%)^{1, 2, 5}.

No US National Prion Disease Pathology Surveillance Center, de 1.106 autópsias, 68% foram diagnosticadas com doença priônica, 17% com condições neurodegenerativas, 3% vascular, 2% imunomediada ou relacionada ao câncer, 1% infecção e tóxico-metabólica e 4% indeterminada^{1,2}.

Apesar das limitações quanto à epidemiologia das demências rapidamente progressivas, as consideradas como causas mais frequentes são: doenças priônicas, encefalites autoimune/paraneoplásica e doenças degenerativas de curso atípico.

ENCEFALITES AUTOIMUNES E SEU MANEJO

“Paciente 56 anos, hipertenso e tabagista importante deu entrada na emergência do Hospital Santa Izabel com quadro progressivo há 2 meses de alteração de memória, distúrbio do comportamento e distonia. Nesse período, o paciente perdeu a capacidade de gerir os próprios bens e de realizar as atividades básicas da vida diária. Durante a investigação foi realizada ressonância magnética do crânio com hipsinal bilateral em hipocampus na sequência de FLAIR/T2 (figura 2). Descartada a encefalite herpética com PCR negativo para os vírus da família herpes. A pesquisa de anticorpos paraneoplásicos foi positiva (Anti-Hu, Anti-Sox 1 e Antianfifisina). Foi realizado imunoterapia (metilprednisolona e imunoglobulina) e realizado PET-Scan de corpo inteiro (figura 2), detectando linfonodo mediastinal e após biopsiado diagnosticado carcinoma de pequenas células de pulmão, sendo fechado diagnóstico de encefalite límbica paraneoplásica”.

As encefalites autoimunes são aquelas em que há um comprometimento do encéfalo secundário à produção de auto anticorpos, sejam eles produzidos por células tumorais ou produzidos por células normais do nosso organismo. Correspondem a 20% das demências em pacientes com menos de 45 anos^{1,7}.

A coleta detalhada da história clínica do paciente, dando ênfase aos primeiros sintomas apresentados, história de uso de medicações, história familiar relevante são essenciais para o correto raciocínio diagnóstico. Em seguida, um exame clínico e neurológico completo, incluindo uma avaliação cognitiva detalhada, deve ser realizado.

A apresentação clínica é bastante variável e pode se manifestar com declínio cognitivo, alterações psiquiátricas que evoluem em dias, semanas ou meses. Crise convulsiva, mioclonias, sintomas extrapiramidais, ataxia e disautonomia também podem ser observados.

Todos os pacientes devem realizar investigação de imagem com ressonância magnética do crânio, que pode demonstrar uma imagem mais típica como hipsinal límbico bilateral em FLAIR/T2 (figura 1) até mesmo uma captação de contraste proeminente nestas topografias (Figura 3). Em um grande percentual dos casos, os exames de imagem podem se apresentar sem alterações.

Para uma correta investigação, um painel de auto anticorpos deve ser solicitado. Os principais são Anti-Hu, anti-Ma2, Anti-CV2, complexo VGKC (LGI1 e Anti-

-CASPR2), antianfifisina, AMPAR, GABAbR, GAD65 e anti-NMDA. Principalmente nos pacientes soronegativos, a pesquisa dos auto anticorpos no líquido deve ser feita para complementar a investigação^{1,7}.

A presença de neoplasia deve ser investigada regularmente nesses pacientes, com realização de exames de imagem no momento do diagnóstico e ao menos uma vez por ano, já que o diagnóstico da encefalite pode preceder o diagnóstico da lesão neoplásica em até 5 anos. Os exames de imagem podem ser tomografias, mamografias, ultrassonografias, sendo o PET-SCAN de corpo inteiro o exame mais sensível para o diagnóstico de neoplasias malignas (Figura 2). A chance de se encontrar um tumor é variável e depende do anticorpo: por exemplo, um tumor é encontrado em 95% das encefalites associadas ao Anti-Hu e Anti-Ma². Já os associados com LGI1, menos de 20% dos pacientes possuem um tumor relacionado⁸.

Ainda no campo da investigação diagnóstica, deve ser lembrado que as encefalites autoimunes podem ocorrer devido à presença de uma doença autoimune sistêmica, portanto, doenças reumatológicas devem ser investigadas no contexto de um paciente com demência rapidamente progressiva.

A encefalopatia associada ao anticorpo antirreceptor NMDA, um dos principais exemplos de encefalite autoimune, ocorre mais frequentemente em crianças e adultos jovens e os sintomas psiquiátricos são comuns na sua instalação. Catatonia, movimentos hipercinéticos como distonia, discinesia orofacial ou coreia, além de crise convulsiva e disautonomia podem fazer parte do quadro.

Quando se pensa em encefalite autoimune, a terapêutica é baseada no tratamento da doença de base (no caso das encefalites paraneoplásicas) e na imunoterapia. No nosso Serviço de neurologia do Hospital Santa Izabel (HSI) utilizamos o seguinte protocolo: realização do corticoide, mais especificamente metilprednisolona de 1g, IV, por 5 dias. Após o corticoide, é realizada imunoglobulina 0,4g/kg/dia por 5 dias. Se não houver melhora após 10 dias da terapia inicial, é realizado um imunossupressor como Ciclofosfamida ou Rituximab (Tabela 1).

Geralmente, os pacientes apresentam uma melhora cognitiva importante após a realização do tratamento e quanto mais precoce for instituído, melhor resposta terapêutica será obtida. Lembrar que a imunoterapia deve ser evitada quando a suspeita de causa infecciosa ainda existir.

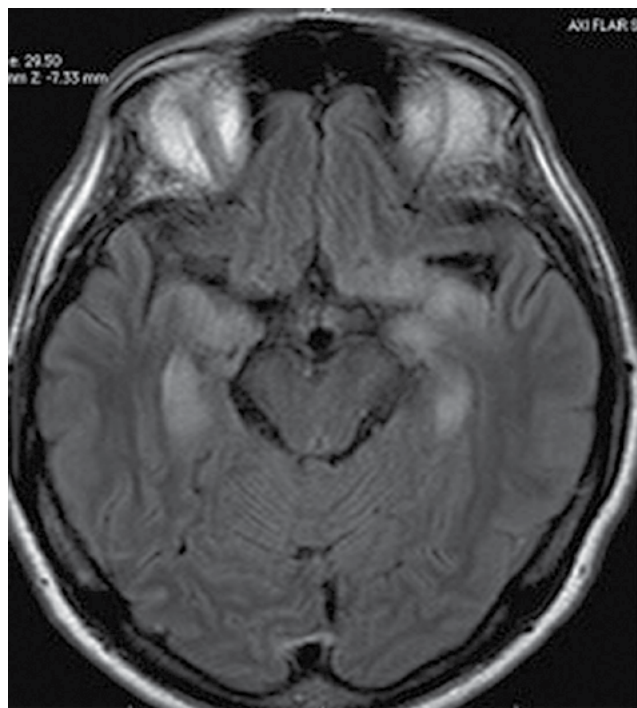


Figura 1 - Ressonância magnética de crânio sequência FLAIR, demonstrando um hipersinal característico em lobo hipocampo bilateralmente.

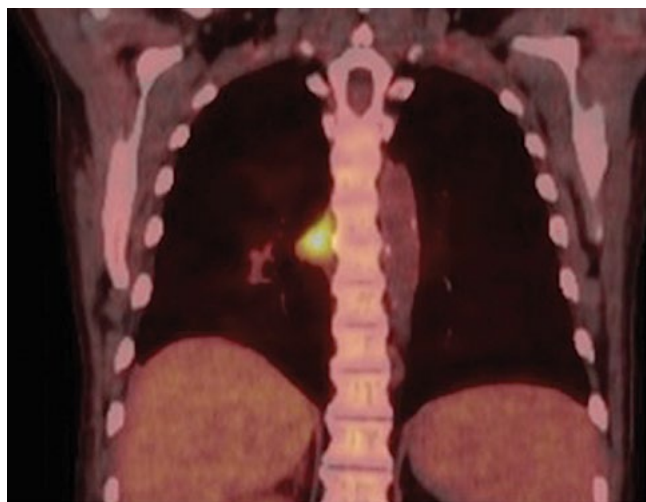


Figura 2 - PET-CT demonstrando uma área de hiper-captção em região de linfonodo mediastinal à direita.

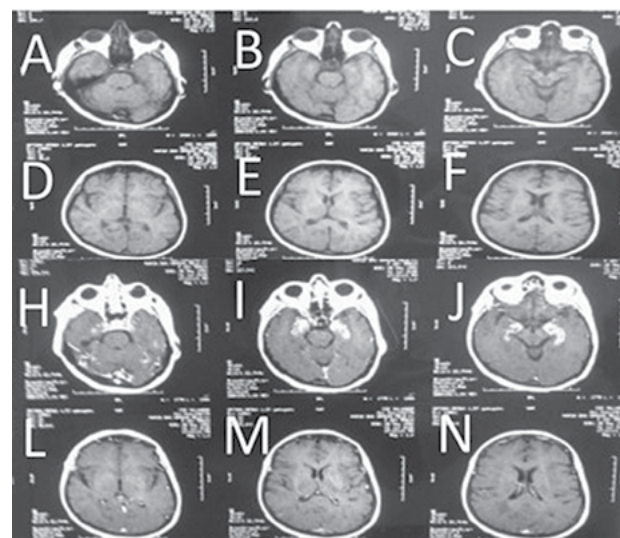


Figura 3 - Paciente de 65 anos que esteve internada com encefalite autoimune em 2015 no Serviço de neurologia do Hospital Santa Izabel, com encefalite límbica. Ressonância magnética do crânio ponderada em T1 sem gadolínio (Sequência A-F) e com gadolínio (Sequência H-N), demonstrando uma importante captação em lobos límbicos bilateralmente.

DOENÇAS PRIÔNICAS

"Paciente masculino, 75 anos, internado no HSI, no ano de 2014, com relato de um quadro progressivo de alteração cognitiva e ataxia cerebelar com progressão de 3 meses. Trazia ressonância de crânio sem anormalidades e EEG com lentificação difusa da atividade cerebral. Realizou investigação para demências rapidamente progressivas, que foram negativas inclusive com pesquisa de neoplasias ocultas, realizou imunoterapia sem resposta. Evoluiu com piora progressiva do quadro cognitivo, mioclonias difusas e crises convulsivas frequentes. Após 2 meses repetiu RM do crânio (figura 4) com restrição à difusão em núcleos da base e córtex cerebral bilateral configurando uma provável doença priônica."

Doenças priônicas (DP) são um grupo de doenças neurodegenerativas causadas por uma "proteína infectante", chamada Prion, e pode ocorrer em diversas espécies, como caprino, ovino, bovino e na espécie humana. A DP humana pode ser classificada em 3 grupos: esporádica (85%), genética (10 – 15%) e adquirida (1 – 3%). A forma esporádica é representada pela Doença de Creutzfeldt-Jakob. A forma genética é representa-

da pela Doença de Creutzfeldt-Jakob genética, Gerstmann-Straussler-Scheinker e Insônia Familiar Fatal. A forma adquirida inclui Kuru, Doença de Creutzfeldt-Jakob iatrogênica e a Variante da Doença de Creutzfeldt-Jakob^{4,28}.

A Doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica, considerada a mais frequente das DP, possui a incidência de 1 a 1.5 por milhão por ano. A média de idade da instalação dessa doença gira em torno dos 68 anos, variando entre 12 até 98 anos. É raro em indivíduos mais jovens que 30 anos e não possui predileção por gêneros. A apresentação clínica é bastante variável. Na maioria dos casos, a instalação é subaguda, embora, em alguns casos raros, no início, os sintomas podem ser agudos ou até mesmo mimetizar um acidente vascular cerebral. Em 40% dos pacientes, o sintoma inicial é o distúrbio cognitivo (alteração de memória, disfunção executiva e distúrbio de linguagem). Sintomas cerebelares estão presentes como sintomas iniciais em 20% dos casos, bem como alteração do comportamento (irritabilidade, depressão). Alterações visuais (como visão turva, diplopia) estão presentes em 10 a 15% dos casos. Sintomas extrapiramidais (parkinsonismo, distonia, mioclonia e coreia) e sintomas piramidais também podem estar presentes durante a evolução da doença. Mioclonia está presente em 90% dos casos e está associada à presença de complexos periódicos no eletroencefalograma. Na maioria dos casos, os pacientes evoluem com mutismo acinético. A duração da doença está em torno de 4 a 6 meses e a morte ocorre dentro de 1 ano em 90% dos casos. A ressonância magnética de crânio, atualmente, é o método mais preciso não-invasivo no diagnóstico da Doença de Creutzfeldt-Jakob, com sensibilidade de 91 a 96% e especificidade de 92 a 94%^{28,29}. Alterações na ressonância podem ser vistas no período inicial da doença, porém, em alguns casos, essas alterações só aparecerão com a repetição do exame. A alteração mais característica consiste na restrição à difusão (caracterizada como hipersinal na sequência DWI) nos giros corticais de forma serpentina e em núcleos da base. Anormalidades em substância branca estão tipicamente ausentes na Doença de Creutzfeldt-Jakob. O estudo do líquido se apresenta normal, na maioria dos casos. Um discreto aumento de proteína pode ser visto. Pode ainda ser solicitado no líquido a pesquisa de marcadores como a proteína 14-3-3 e tau-t, porém o valor clínico desses marcadores ainda é incerto, devido à grande variabilidade de acurácia nos estudos. A recomendação da Academia Americana de Neurologia é de solicitar a proteína 14-3-3 quando existir uma forte suspeita de

Doença de Creutzfeldt-Jakob. O típico achado no EEG (complexo ponta-onda periódico) ocorre em 2/3 dos pacientes e nos estágios mais tardios da doença^{28,29,30}.

Outras doenças priônicas:

Doença de Gerstmann-Straussler-Scheinker, um exemplo de doença priônica genética, é caracterizada por ataxia progressiva subaguda e/ou parkinsonismo com instalação tardia do distúrbio cognitivo. O início dos sintomas, geralmente, ocorre em torno dos 40 aos 60 anos e a duração da doença é em torno de 5 anos²⁸.

Insônia Familiar Fatal, também um outro exemplo de doença priônica genética, é uma condição rara que se apresenta com insônia severa e progressiva, disautonomia, distúrbios motores e cognitivos. O início dos sintomas geralmente surge com 40 a 60 anos e o tempo de duração da doença gira em torno dos 15 meses.

Kuru é um exemplo de doença priônica adquirida. Está restrita na localidade de Nova Papua Guiné e sua transmissão é através do hábito do canibalismo. A apresentação clínica é caracterizada por ataxia cerebelar pura com relativa preservação da cognição. A prática do canibalismo parou na década de 50. Desde então, a incidência do Kuru foi reduzida drasticamente²⁸.

A Doença de Creutzfeldt-Jakob iatrogênica já foi descrita em mais de 400 casos em todo o mundo. Sua incidência também vem diminuindo, provavelmente devido a uma maior vigilância e por conta de descontaminação eficaz dos equipamentos médicos²⁸.

Atualmente, não existe um tratamento que modifique a progressão da doença priônica e o uso de medicações sintomáticas é a única opção disponível.

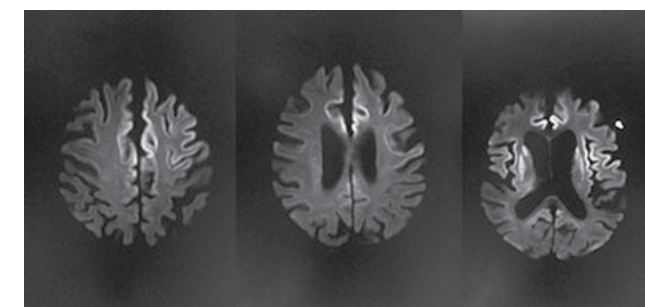


Figura 4 - Ressonância magnética do crânio mostrando sinais de restrição à difusão em núcleos da base bilateralmente e córtex cerebral.

OUTRAS CAUSAS

Demências usualmente de progressão crônica

Usualmente, as demências degenerativas apresentam-se de forma lenta e progressiva, culminando em déficit cognitivo importante somente após alguns anos de doença. Entretanto, em algumas situações, tal grupo de doenças pode evoluir de modo acelerado, sendo classificado como DRP.

A demência de Alzheimer raramente progride rapidamente, porém apresentações não-usuais podem ser confundidas com a doença de Creutzfeldt-Jacob, notadamente se associada com angiopatia amiloide cerebral, sendo caracterizada por uma DRP na vida adulta.

De modo semelhante, outras doenças que tipicamente apresentam a demência de forma progressiva, como a demência frontotemporal (incluindo suas variantes), doença dos corpúsculos de Lewy, a doença de Parkinson, degeneração corticobasal e a paralisia supranuclear progressiva também podem, cada uma com suas características cardinais, seguir um curso atípico em relação à velocidade de progressão da demência, também sendo importantes diagnósticos diferenciais nesse grupo de doenças.

Infecciosas

O manejo de DRP de causa infecciosa se resume basicamente em suspeição clínica, investigação etiológica e tratamento do agente infeccioso causal. Deve ser levado em consideração as características do paciente, a apresentação clínica e gravidade do quadro, de forma a ser instituído o tratamento de forma mais precoce possível, mesmo que os resultados de sorologias, estudo do líquido ou outros exames complementares ainda não tenham resultado. Quanto mais precoce o tratamento, melhor será a sua resposta e menor a morbidade associada à infecção do sistema nervoso central. Uma triagem para HIV, sífilis, doença de Lyme, herpes é fundamental, por serem causas conhecidas de demência rapidamente progressiva, potencialmente reversíveis se diagnosticadas e tratadas precocemente. Infecções fúngicas oportunistas, como aspergilose e criptococose podem se apresentar como demência rapidamente progressiva, ocorrendo tipicamente em pacientes imunocomprometidos.

Tóxico-metabólica:

De forma análoga às DRP relacionadas às infecções do sistema nervoso central, o cerne do tratamento das DRP de etiologia tóxico-metabólica será o reconheci-

mento do fator causal e seu tratamento, seja repondo alguma substância crucial ao funcionamento do sistema nervoso central, seja atenuando o efeito tóxico de determinada substância no organismo.

Exemplo clássico é o caso da encefalopatia de Wernicke, causada pela deficiência aguda de tiamina (vitamina B1) no nosso organismo, com o paciente podendo apresentar a tríade clássica da doença, caracterizada por confusão mental, ataxia e oftalmoplegia. Outras causas importantes de serem investigadas são a encefalopatia hepática, por deficiência de vitamina B12, porfiria intermitente aguda e doença de Wilson.

De maneira simplificada, o tratamento dependerá do distúrbio específico. Desta forma, o fundamental será o diagnóstico precoce do distúrbio em questão, de forma a instituir o tratamento o mais precocemente possível.

CONCLUSÃO

As demências rapidamente progressivas constituem um grande desafio diagnóstico por serem relativamente incomuns na prática clínica diária da maioria dos neurologistas e clínicos e devido ao grande leque de diagnóstico diferencial existente. O sucesso do tratamento depende do diagnóstico correto e precoce, e a procura por causas potencialmente tratáveis deve ser o principal objetivo durante a investigação desses casos. Porém, mesmo nos casos de demência rapidamente progressiva não tratáveis, existem medicações sintomáticas que visam uma melhor qualidade de vida para esses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Paterson RW1, Takada LT, Geschwind MD. Diagnosis and treatment of rapidly progressive dementias. *Neurol Clin Pract*. 2012 Sep;2(3):187-200.
2. Geschwind MD, Haman A, Miller BL. Rapidly progressive dementia. *Neurol Clin* 2007;25:783-807.
3. Geschwind MD, Shu H, Haman A, Sejvar JJ, Miller BL. Rapidly progressive dementia. *Ann Neurol* 2008;64:97-108.
4. Geschwind MD. Clinical trials for prion disease: difficult challenges, but hope for the future. *Lancet Neurol* 2009;8:304-306.
5. Papageorgiou SG, Kontaxis T, Bonakis A, Karahalios G, Kalfakis N, Vassilopoulos D. Rapidly progressive

dementia: causes found in a Greek tertiary referral center in Athens. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23:337-346.

6. Chitravas N, Jung RS, Kofskey DM, et al. Treatable neurological disorders misdiagnosed as Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2011;70:437-444.

7. Rosenfeld MR, Dalmau J. Update on paraneoplastic and autoimmune disorders of the central nervous system. *Semin Neurol* 2010;30:320-331.

8. Pittock SJ, Kryzer TJ, Lennon VA. Paraneoplastic antibodies coexist and predict cancer, not neurological syndrome. *Ann Neurol* 2004;56:715-719.

9. Graus F, Saiz A, Lai M, et al. Neuronal surface antigen antibodies in limbic encephalitis: clinical-immunologic associations. *Neurology* 2008;71:930-936.

10. Greenlee JE. Treatment of paraneoplastic neurological disorders. *Curr Treat Options Neurol* 2010;12: 212-230.

11. Pruitt AA. Immune-mediated encephalopathies with an emphasis on paraneoplastic encephalopathies. *Semin Neurol* 2011;31:158-168.

12. Titulaer MJ, Sofiotti R, Dalmau J, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2011;18:19-e3.

13. Rosenbloom MH, Smith S, Akdal G, Geschwind MD. Immunologically mediated dementias. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009;9:359-367.

14. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol* 2010;9:776-785.

15. Geschwind MD, Tan KM, Lennon VA, et al. Voltage-gated potassium channel autoimmunity mimicking Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2008;65:1341-1346.

16. Lai M, Hughes EG, Peng X, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol* 2009;65:424-434.

17. Dalmau J, Graus F, Villarejo A, et al. Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 2004; 127:1831-1844.

18. Flanagan EP, Caselli RJ. Autoimmune encephalopathy. *Semin Neurol* 2011;31:144-157.

19. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell

surface proteins. *Neurology* 2011;77:179-189.

20. Mckeon A, Lennon VA, Pittock SJ. Dementia: immunotherapy-responsive dementias and encephalopathies. *Continuum* 2010;16:80-101.

21. Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091-1098.

22. Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63-74.

23. Lyons MK, Caselli RJ, Parisi JE. Nonvasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis as a cause of potentially reversible dementia: report of 4 cases. *J Neurosurg* 2008;108:1024-1027.

24. Josephson SA, Papanastassiou AM, Berger MS, et al. The diagnostic utility of brain biopsy procedures in patients with rapidly deteriorating neurological conditions or dementia. *J Neurosurg* 2007;106:72-75.

25. Psimaras D, Carpentier AF, Rossi C. Cerebrospinal fluid study in paraneoplastic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:42-45.

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

27. 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.

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

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

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

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

TABELAS

Tabela 1 - Protocolo de tratamento da encefalite autoimune.

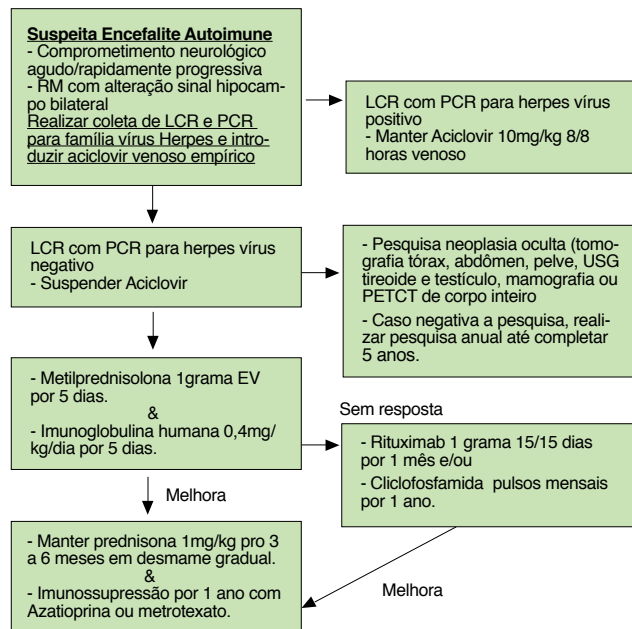


Tabela 2 - Diagnóstico Diferencial das Demências Rapidamente Progressivas

Vascular	Infeccioso
Demência vascular/ AVC estratégico, CADASIL, Encefalopatia Hipóxico-isquêmica	Sífilis, Demência do HIV, Leucoencefalopatia multifocal progressiva, Panencefalite esclerosante subaguda, Doença de Wipple, Doença de Lyme
Neurodegenerativo	Tóxico/metabólico
Demência de Alzheimer, Demência semântica, Afasia progressiva primária, Variante comportamental da Demência Frontotemporal, Demência dos corpúsculos de Lewy, Degeneração corticobasal, Paralisia supranuclear progressiva, Demência de Parkinson	Deficiência de B12, Deficiência de Tiamina, Deficiência de Niacina, Deficiência de Folato, Encefalopatia urêmica, Doença de Wilson, Encefalopatia hepática, Porfíria, Metais pesados (arsênico, lítio, mercúrio, bismuto)
Autoimune	Doenças priônicas
Encefalite límbica, Encefalopatia anti-VGKC, Vasculite de SNC, Sarcoidose, Lupus (cerebritelúptica, Doença Celíaca	Doença de Creutzfeldt-Jacob, Doença de Creutzfeldt-Jacob familiar, Doença de Creutzfeldt-Jacob esporádica, Doença de Kuru, Insônia fatal familiar, Doença de Gerstmann-Straussler-Scheinker
Neoplásico	latrogênico
Metástases em SNC, Linfoma primário de SNC, Linfoma intravascular, Granulomatose linfomatoide	Mielinólise pontina, Hipoglicemia induzida por insulina
	Outros
	Hidrocefalia de pressão normal, Doenças mitocondriais, Doença de Kuf

1- Serviço de Neurologia do Hospital Santa Izabel

Endereço para correspondência:
jamileseixas@yahoo.com.br