

Doença de Creutzfeldt-Jakob: Apresentação Atípica de uma Doença Muito Rara



Creutzfeldt-Jakob Disease: Atypical Presentation of a Very Rare Disease

Renato OLIVEIRA^{1,2}, Marta DIAS³, Inês Brás MARQUES¹
Acta Med Port 2020 xxx;33(AOP):xxx-xxx ▪ <https://doi.org/10.20344/amp.13117>

RESUMO

A doença de Creutzfeldt-Jakob, manifesta-se habitualmente como demência rapidamente progressiva. Apresentamos um caso de um doente de 59 anos com quadro súbito de parésia facial central e disartria, seguindo-se mioclonias no hemicorpo esquerdo. A ressonância magnética crânio-encefálica inicial mostrava hipersinal T2 e difusão no caudado e putamen direitos e líquido cérebro-raquidiano com hiperproteinorraquia. A investigação para causas autoimunes, infecciosas e paraneoplásicas foi negativa. Verificou-se um agravamento progressivo nos meses seguintes para hemiplegia esquerda, disfagia, incontinência urinária e posterior mutismo acinético. A ressonância magnética crânio-encefálica mostrou evolução para restrição à difusão dos gânglios da base bilateralmente e múltiplas áreas corticais; A eletroencefalografia mostrou atividade periódica e proteína Tau no líquido cérebro-raquidiano elevada. A análise genética revelou mutação c.598G > A. O falecimento ocorreu após quatro meses de doença. Reportamos um caso de doença de Creutzfeldt-Jakob familiar associada a mutação da proteína priónica, com apresentação clínica e radiológica atípicas, nomeadamente sinais focais com instalação súbita, ausência de defeito cognitivo significativo e alterações imagiológicas unilaterais. Na evolução, a clínica e imagem tornaram-se características, permitindo o diagnóstico.

Palavras-chave: Mutação/genética; Priões/genética; Síndrome de Creutzfeldt-Jakob/diagnóstico; Síndrome de Creutzfeldt-Jakob/genética

ABSTRACT

Creutzfeldt-Jakob disease typically presents as rapidly progressive dementia. We describe the case of a 59-year-old male patient presenting with sudden onset of central facial palsy and dysarthria, followed by myoclonus of his left upper and lower limbs. Initial brain magnetic resonance showed hyperintensity of the right caudate and putamen on diffusion-weighted imaging and T2 sequences. Cerebrospinal fluid analysis showed increased protein count. The workup to investigate autoimmune, infectious and paraneoplastic causes was negative. Symptoms progressively worsened, with left hemiplegia, dysphagia, urinary incontinence, and, later, akinetic mutism. The follow-up brain magnetic resonance scan revealed hyperintensity of bilateral basal ganglia as well as cerebral cortical abnormalities on diffusion-weighted imaging. Electroencephalography showed periodic activity and tau protein levels in the cerebrospinal fluid were elevated. Genetic analysis showed mutation c-598G > A. The patient died four months later. We report a case of familial Creutzfeldt-Jakob disease with atypical clinical and radiological features, namely neurological focal signs with sudden onset, absence of significant cognitive impairment and unilateral radiological findings. With disease progression, characteristic clinical and radiological features led to the diagnosis.

Keywords: Creutzfeldt-Jakob Syndrome/diagnosis; Creutzfeldt-Jakob Syndrome/genetics; Mutation/genetics; Prions/genetics

INTRODUÇÃO

As doenças priónicas, ou encefalopatias espongiiformes transmissíveis, são doenças degenerativas que afetam o sistema nervoso central de animais e humanos¹ (Tabela 1). A proteína priónica normal (PrPC), presente em todas as espécies mamíferas, é codificada pelo gene priónico (PRNP) no cromossoma 20,¹⁻³ desconhecendo-se o seu papel fisiológico. Nestas doenças a proteína priónica é convertida numa forma anormal denominada prião.¹⁻³

A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), forma mais comum de doença priónica humana, é muito rara, com taxa de incidência anual de 1 - 2 casos/milhão a nível global.³ A forma esporádica (sDCJ) corresponde a 80% - 95% dos casos.² Estima-se que 10% a 15% dos casos estejam associados a mutações de PRNP (DCJ familiar/hereditária) e que 1% sejam iatrogénicos, e relacionados com transplantes de dura-máter ou córnea, e com o uso de instrumentos neurocirúrgicos contaminados.² Existe ainda a forma variante relacionada com o consumo de produtos contaminados, atualmente rara.²

A sDCJ tem pico de incidência na sétima década de vida, e caracteriza-se por alteração cognitiva rapidamente progressiva associada a sinais neurológicos, mais frequentemente mioclonias e disfunção cerebelosa,⁴ com sobrevivência média de seis meses.² O diagnóstico definitivo consiste na identificação de priões em tecido cerebral *post mortem*. Contudo, é possível fazer o diagnóstico utilizando critérios do Centers for Disease Control and Prevention (CDC), que consideram como critérios alterações no eletroencefalograma (EEG), ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE), e marcadores no líquido cefalorraquidiano (LCR) (Fig. 1).

A DCJ familiar é semelhante à forma esporádica, apresentando-se em idades mais precoces (40 - 50 anos) e com

1. Neurology Department. Hospital da Luz. Lisboa. Portugal.

2. Comprehensive Health Research Centre. Universidade NOVA de Lisboa. Lisboa. Portugal.

3. Neurology Department. Hospital de Santarém. Santarém. Portugal.

✉ Autor correspondente: Renato Oliveira. renato.silva.oliveira@hospitaldaluz.pt

Recebido: 12 de novembro de 2019 - Aceite: 27 de fevereiro de 2020 | Copyright © Ordem dos Médicos 2020



sobrevida ligeiramente maior (até dois anos).² A mutação E200K é a mais comum a nível global.²

Apresentamos um caso de DCJ definitiva em que a marcha diagnóstica foi desafiadora pela apresentação clínica e radiológica atípica.

CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino de 59 anos com antecedentes de hemocromatose, acidente isquémico transitório e glaucoma. Apresentava história familiar em dois tios paternos de morte aos 60 anos por doença neurológica não especificada.

Apresentou-se com disartria e parésia facial de instalação súbita, com melhoria em poucos dias. Após uma semana iniciou movimentos involuntários do membro superior esquerdo (MSE), associados a disartria, ligeira anomia (dificuldade na nomeação de pessoas e objetos) e discalculia (dificuldade no cálculo). Não apresentava febre ou outra sintomatologia. Ao exame neurológico não apresentava alteração significativa das funções nervosas superiores, com disartria ligeira, parésia facial central direita, movimentos mioclónicos do MSE e hemiface esquerda (Tabela 2).

A RM-CE (Fig. 2A) mostrou alteração em T2 e difusão (DWI) no caudado e putamen direitos, sem envolvimento do estriado contralateral. Por manter agravamento, repetiu RM-CE (Fig. 2B) após cinco dias, tendo-se verificado adicional hipersinal em difusão do córtex fronto-parieto-cingular medial. A investigação realizada para identificação de causas autoimunes, infecciosas e paraneoplásica resultou negativa, LCR apresentava aumento da proteína tau e proteína 14.3.3 normal. O EEG revelou atividade lenta parietal direita e frontotemporal bilateral (Tabela 2). Nas duas semanas seguintes, verificou-se agravamento da disartria e surgimento de ataxia da marcha. Colocou-se a possibilidade de encefalite autoimune, tendo sido administrada metilprednisolona endovenosa (1 g durante cinco dias), sem melhoria.

Nos meses seguintes a deterioração neurológica manteve-se progressiva, com evolução para anartria (incapacidade de articulação verbal) e disfagia, hemiparesia esquerda, incontinência urinária e agravamento cognitivo com alteração da memória recente, desorientação temporal e disfunção executiva. Foi realizada nova RM-CE (Fig. 2C), que mostrou restrição à difusão dos gânglios da base bilateralmente e múltiplas áreas corticais, predominantemente córtex frontal e parietal. O EEG identificou atividade periódica de complexos ponta-onda generalizadas com reatividade à estimulação. O doente viria a falecer aos quatro meses de doença.

A análise genética efetuada posteriormente resultou positiva para a mutação c.598G > A (E200K).

DISCUSSÃO

Na prática clínica, a DCJ surge mais frequentemente no diagnóstico diferencial de demência rapidamente progressiva. Nalguns casos, pode mimetizar outras doenças neurológicas ou psiquiátricas e os exames complementares iniciais podem não apresentar alterações características. Estima-se que muitos doentes já ultrapassaram dois terços do curso da doença aquando do diagnóstico.³

Os sintomas cognitivos são a forma mais comum de apresentação, seguidos em igual frequência por sintomas cerebelosos, constitucionais e comportamentais (20% cada).² Sintomas de disfunção cortical (por exemplo, afasia, apraxia, *neglect*) ocorrem precocemente em 15% dos casos, e em metade dos casos durante a evolução da doença.² O fenótipo clássico caracteriza-se por demência rapidamente progressiva associada a ataxia e mioclonias. No caso que relatamos, apenas as mioclonias fizeram parte da apresentação clínica inicial, que consistiu em sinais neurológicos focais de instalação súbita, sem defeito cognitivo significativo. Estão descritas outras apresentações atípicas, incluindo *alien-limb*, parésias isoladas de pares cranianos, e variantes clínicas como as variantes visual e cerebelosa.^{1,2,4}

Até ao momento existem cerca de 50 mutações patogénicas do gene *PRNP*, sendo a *E200K* a mais prevalente.⁵ Embora as alterações dos exames complementares sejam semelhantes à sDCJ, existem algumas diferenças clínicas. Crises convulsivas, cefaleia, neuropatia periférica, parésia da superversão do olhar e alterações do sono (predominantemente insónia) são mais frequentemente reportadas em doentes com mutação *E200K*.^{5,6}

Em Portugal, a maioria dos casos reportados são de sDCJ. Numa das maiores séries de casos, no norte de Portugal, apenas dois dos 11 doentes incluídos tinham história familiar de demência, e apenas um cumpria critérios de DCJ familiar. Não se identificaram mutações *PRNP*.⁷

Comparativamente à sDCJ, em que a deteção de proteína 14-3-3 no LCR apresenta alta sensibilidade (90% - 96%), a elevação deste e de outros biomarcadores do LCR é menos frequente nas formas de DCJ geneticamente determinadas,^{2,8} o que vai ao encontro do caso clínico reportado, em que não se detetou proteína 14-3-3 no LCR.

A RM-CE é considerada o exame complementar mais útil na investigação, com sensibilidade global de 92,3%.⁹ As alterações clássicas incluem hipersinal do caudado, putamen ou córtex (ou combinação entre estes) especialmente nas sequências de difusão e FLAIR, mas também em T2. No caso apresentado, a RM-CE inicial mostrou hipersinal em T2 e difusão no caudado e putamen apenas à direita. A maioria dos estudos longitudinais mostra que usualmente as alterações do putamen e caudado são bilaterais e simétricas, apesar de inicialmente o hipersinal envolver apenas parte do putamen. Alguns estudos reportam lesões unilaterais em DWI,^{6,9} numa fase precoce da doença, mas são anedóticos os casos com lesões unilaterais em T2.¹⁰

Na prática clínica deve ser tida em consideração a possibilidade de apresentações atípicas de DCJ, sendo importante

nestes casos a exclusão dos diagnósticos diferenciais. Exames complementares mais sensíveis e específicos, como as recentes técnicas de *real-time quaking-induced conversion* (RT-QuIC) que permitem detetar quantidades pequenas de proteína priónica no LCR e até no epitélio nasal^{11,12}, podem permitir um diagnóstico confirmatório mais precoce.

PROTECÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONSENTIMENTO INFORMADO

Obtido.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter qualquer conflito de interesse relativamente ao presente artigo.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não foi utilizada nenhuma bolsa ou subsídio para a realização do trabalho.

REFERÊNCIAS

1. Head MW, Ironside JW. Review: Creutzfeldt-Jakob disease: prion protein type, disease phenotype and agent strain: CJD and prion agent strain. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2012;38:296-310.
2. Geschwind MD. Prion diseases. *Continuum.* 2015;21:1612-38.
3. Kojima G, Tatsuno BK, Inaba M, Velligas S, Masaki K, Liow KK. Creutzfeldt-Jakob disease: a case report and differential diagnoses. *Hawaii J Med Public Health J Asia Pac Med Public Health.* 2013;72:136-9.
4. Takada LT, Kim MO, Cleveland RW, Wong K, Forner S, Gala I, et al. Genetic prion disease: experience of a rapidly progressive dementia center in the United States and a review of the literature. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2017;174:36-69.
5. Gao LP, Shi Q, Xiao K, Wang J, Zhou W, Chen C, et al. The genetic Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation: analysis of clinical, genetic and laboratory features of 30 Chinese patients. *Sci Rep.* 2019;9:1836.
6. Ukisu R, Kushihashi T, Kitanosono T, Fujisawa H, Takenaka H, Ohgiya Y, et al. Serial diffusion-weighted MRI of Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Roentgenol.* 2005;184:560-6.
7. Silva AM, Pires MM, Leite AJ, Honavar M, Mendes A, Correia M, et al. Estudo retrospectivo da doença de Creutzfeldt-Jakob diagnosticada no norte de Portugal entre 1993-2002: características demográficas, clínicas e neuropatológicas. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61:950-6.
8. Collins S, Boyd A, Fletcher A, Gonzales M, McLean C, Byron K, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: diagnostic utility of 14-3-3 protein immunodetection in cerebrospinal fluid. *J Clin Neurosci.* 2000;7:203-8.
9. Collie DA, Sellar RJ, Zeidler M, Colchester AC, Knight R, Will RG. MRI of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging features and recommended MRI protocol. *Clin Radiol.* 2001;56:726-39.
10. Murata T, Shiga Y, Higano S, Takahashi S, Mugikura S. Conspicuity and evolution of lesions in Creutzfeldt-Jakob disease at diffusion-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2002;23:1164-72.
11. Green AJ. RT-QuIC: a new test for sporadic CJD. *Pract Neurol.* 2019;19:49-55.
12. Orrú CD, Bongiani M, Tonoli G, Ferrari S, Hughson A, Groveman B, et al. A test for Creutzfeldt-Jakob disease using nasal brushings. *N Engl J Med.* 2014;371:519-29.

Tabela 1 – Encefalopatias espongiformes transmissíveis - Doenças Priónicas Humanas e seus acrónimos, e correspondentes doenças priónicas animais.

Doenças humanas priónicas	Encefalopatias espongiformes transmissíveis animais
DCJ esporádica DCJ iatrogénica DCJ familiar ou genética DCJ variante	Tremor epizootico Tremor epizootico atípico
Síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker	Encefalopatia espongiforme dos visons
Insónia fatal esporádica Insónia fatal familiar	Doença crónica emaciante
Prionopatia variavelmente sensível à protease	Encefalopatia espongiforme bovina
Kuru	Encefalopatia espongiforme dos felinos
Angiopatia amilóide cerebral de proteína priónica	

DCJ; doença de Creutzfeldt-Jakob

Tabela 2 – Resumo das características clínicas, laboratoriais e radiológicas ao longo do curso da doença

Sexo/ Idade	♂, 59 anos		
Tempo de sintomas até ao diagnóstico	1 mês		
Clínica inicial/ evolutiva	Disartria Parésia facial central direita Mioclonias* Discalculia	Hemiplegia esquerda Disfagia	Incontinência urinária Mutismo acinético
Laboratorialmente	Proteína Tau > 1700 Proteína 14.3.3 negativa		
Diagnóstico diferencial	Estudo negativo para causas autoimunes, infecciosas, paraneoplásicas, incluindo: - VS, PCR, autoimunidade sistémica (ANA, SSA/B, ANCA, SAF, anti-Tiroideus), Anti-Hu, e anticorpos associados a encefalites auto-imunes (NMDA, LGI1, AMPA, GABA, CASPR2); - LCR: bandas oligoclonais, exames culturais, exame citológico, pesquisa de vírus neurotrópicos; - TC tóraco-abdomino-pélvica		
Evolução radiológica (restrição à difusão - RM-CE)	Núcleo caudado e putamen direito	Córtex fronto-pareto-cingular medial e pericentral à direita	Gânglios da base bilateralmente e múltiplas áreas corticais
Evolução eletroencefalográfica (EEG)	Atividade lenta difusa		Atividade periódica complexos ponta-onda
Tempo de sintomas até à morte	4 meses		

EEG: eletroencefalograma; LCR: líquido céfalo-raquidiano; RM-CE: ressonância magnética crânio-encefálica; ♂: sexo masculino; *Mioclonias: movimentos mioclónicos do membro superior esquerdo desencadeados pela extensão do punho e mioclonias rítmicas da hemiface esquerda com expansão aos músculos da região cervical ipsilateral desencadeados pela contração voluntária dos músculos da hemiface esquerda.

DCJ esporádica:			
Demência rapidamente progressiva		Patologia neuropsiquiátrica + RT-QuIC positivo no LCR ou outros tecidos	Diagnóstico neuropatológico, imunoistoquímico e/ou confirmação de PrP mutante
2 de 4: - Mioclonias - Alterações visuais/ cerebelosas - Sinais piramidais/ extra-piramidais - Mutismo acinético			
Sem diagnóstico alternativo			
< 2 anos de evolução	1 resultado positivo: - EEG compatível - RM-CE compatível - Proteína 14-3-3 no LCR		
DIAGNÓSTICO POSSÍVEL	DIAGNÓSTICO PROVÁVEL	DIAGNÓSTICO PROVÁVEL	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
DCJ familiar:			
- DCJ definitiva/ provável + DCJ definitiva/ provável em familiar 1º grau e/ou - Doença neuropsíquica + mutação gene PrP específica			

Figura 1 – Critérios do Centers for Disease Control and Prevention para o diagnóstico de doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ)

DCJ: doença de Creutzfeldt-Jakob; EEG: eletroencefalograma; LCR: líquido cérebro-raquidiano; PrP: proteína priónica; RM-CE: ressonância magnética crânio-encefálica; RT-QuIC: real-time quaking-induced conversion

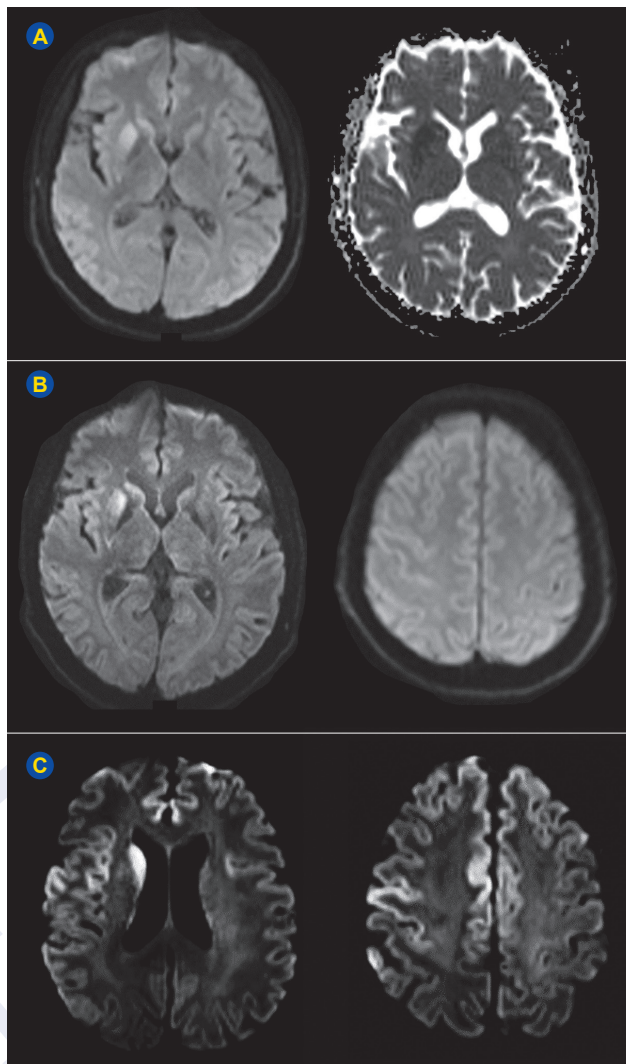


Figura 2 – Evolução radiológica. Evolução das lesões com restrição à difusão na RM-CE ao longo do curso da doença. (A) Alteração em T2 e difusão no caudado e putamen direito. Sem envolvimento do estriado contralateral; (B) Restrição à difusão no caudado e putamen direito, com discreto hipersinal em difusão do córtex fronto-parieto-cingular medial e pericentral a direita. (C) Restrição à difusão dos gânglios da base bilateralmente e múltiplas áreas corticais; RM-CE – ressonância magnética crânio-encefálica.