

Creutzfeldt-Jakob Disease in an Internal Medicine Ward: A Case Series

Doença de Creutzfeldt-Jakob numa Enfermaria de Medicina: Uma Série de Casos

Rita Serejo Portugal , Maria Helena F. Silva , André Matos Gonçalves, Ana Rita Sanches , Sónia Cunha Martins , Margarida Sousa Carvalho

Resumo:

A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) é uma doença neurodegenerativa priónica, rara e fatal, que afeta humanos e outros mamíferos, com prevalência global de 1: milhão de habitantes. Ocorre sobretudo entre os 50 e os 70 anos, caracterizando-se por demência rapidamente progressiva. Divide-se em 3 formas principais: esporádica, genética e adquirida. O diagnóstico definitivo faz-se através de exame anatomopatológico cerebral, apesar de se poder fazer diagnóstico altamente provável através de critérios clínicos e exames complementares de diagnóstico.

Apresentamos 3 casos de DCJ diagnosticados numa Unidade Hospitalar. A média de idades foi de 61 anos e todos apresentaram quadro inicial de sintomas comportamentais. A taxa de mortalidade foi de 100% com realização de exame anatomopatológico, que confirmou o diagnóstico de doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica.

A demência rapidamente progressiva com sinais/sintomas atípicos deve ser investigada. Apesar de rara, a doença na forma esporádica tem aumentado, pelo que é necessário maior atenção e reconhecimento.

Palavras-chave: Doença de Creutzfeldt-Jakob/diagnóstico; Doença de Creutzfeldt-Jakob/diagnóstico por imagem; Doença de Creutzfeldt-Jakob/sangue; Proteínas 14-3-3.

Abstract:

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) is a rare and fatal prion neurodegenerative disease that affects humans and other mammals, with a global prevalence of 1: million inhabitants. It occurs mainly between the ages of 50 and 70 and is characterized by rapidly progressive dementia. It is divided into 3 main forms: sporadic, genetic, and acquired. The definitive diagnosis is made through anatomopathological examination of the brain, although a highly probable diagnosis can be made through clinical criteria and complementary diagnostic tests.

We present three clinical cases of CJD diagnosed in a Hospital Unit. The average age was 61 years old, and all

presented initial behavioral symptoms. The mortality rate was 100% with anatomopathological examination, which confirmed the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.

Rapidly progressive dementia with atypical signs/symptoms should be investigated. Although rare, the sporadic form has been increasing, meaning greater attention and recognition are needed.

Keywords: Acitretin; Creutzfeldt-Jakob Syndrome/blood; Creutzfeldt-Jakob Syndrome/diagnosis; Creutzfeldt-Jakob Syndrome/diagnostic imaging; 14-3-3 Proteins.

Pontos-Chave

1. A DCJ esporádica é uma causa rara de demência, com idade de apresentação entre os 50-70 anos e ambos os sexos são igualmente afetados;
2. Os sintomas e sinais neurológicos rapidamente progressivos fazem suspeitar o diagnóstico;
3. O Diagnóstico definitivo exige exame anatomopatológico encefálico, mas um diagnóstico possível/provável pode ser feito com base em critérios clínicos e exames complementares;
4. É uma doença neurodegenerativa progressiva e fatal.

Introdução

A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) é uma doença neurodegenerativa, progressiva e fatal que afeta humanos e outros mamíferos. O mecanismo patofisiológico da doença consiste na formação de uma isoforma alterada da proteína prião. Esta acumula-se na substância cinzenta e é particularmente resistente à ação das proteases.¹

A incidência estimada desta doença é de 1 por milhão. A idade de apresentação situa-se entre 50-70 anos e ambos os sexos são igualmente afetados.² Existem 3 subtipos de DCJ: esporádica, genética e adquirida (dentro deste último podemos incluir Kuru, formas iatrogénicas e variante). O prognóstico da doença é fatal e a maioria dos doentes morre no primeiro ano após início dos sintomas.¹

Neste trabalho apresentamos 3 casos de DCJ, diagnosticados numa enfermaria de Medicina Interna, e fazemos uma revisão da literatura. Pretendemos estudar esta doença,

Serviço de Medicina 5A, Unidade Local de Saúde do Médio Tejo, Unidade de Torres Novas, Torres Novas, Portugal

<https://doi.org/10.60591/crspmi.249>

abordando a clínica, diagnóstico e prognóstico uma vez que, apesar de se tratar de uma doença rara, é fatal.

Casos Clínicos

CASO 1

Doente do sexo feminino, 57 anos, com antecedentes pessoais conhecidos de hipertensão arterial, história de tireoidectomia 5 anos antes por carcinoma papilar e história de histerectomia total 1 ano antes. Foi internada a partir da consulta de Neurologia onde era seguida por quadro de demência rapidamente progressiva com 6 meses de evolução. Os sintomas iniciais foram confusão mental, desorientação temporo-espaçial, redução da fluidez verbal e parafasias. Progressivamente apresentou maior dificuldade em funções executivas, leitura e escrita com interferência nas suas atividades de vida diária e laboral. Quatro meses depois apresentava ataxia, defeitos na aprendizagem e na memória anterógrada e retrógrada. Este quadro era acompanhado de alterações do comportamento, nomeadamente episódios de irritabilidade e agitação psicomotora. Verificou-se depois evolução clínica para estado comatoso e crises convulsivas de difícil controlo.

Os testes laboratoriais realizados para exclusão de doenças neoplásicas, infecciosas e auto-imunes não mostraram alterações relevantes, incluindo a análise do líquido cefalorraquidiano (LCR). O eletroencefalograma (EEG) realizado mostrava atividade epileptiforme com alguma periodicidade, sobre uma atividade de base difusamente lenta. A RM-CE apresentava alteração de sinal difuso da substância branca de predomínio temporo-occipital bilateral, com envolvimento também do córtex frontal antero-lateral, associada a moderada atrofia cerebral de predomínio cortical. Por suspeita de DCJ foi pedido pesquisa de proteína 14-3-3 no LCR, que foi positiva. A doente faleceu 7 meses após início do quadro. Foi realizada autópsia encefálica no centro de referência, o serviço de Anatomia patológica do Hospital da ULS São João, com estudo macroscópico cerebral que não revelou atrofia cerebral. O estudo histopatológico mostrou perda neuronal ligeira no cerebelo, moderada no córtex frontal, temporal e parietal e acentuada no occipital, áreas de astrocitose e vacuolização intracitoplasmática do parênquima cerebral. O estudo imuno-histoquímico com anticorpo para a proteína priónica mostrou imunorreatividade intensa. Assim, aspetos morfológicos sugestivos de doença de Creutzfeldt-Jakob, de tipo esporádico.

CASO 2

Doente do sexo masculino, 76 anos, com história pessoal de diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão arterial, cardiopatia isquémica e doença de Paget. Quadro clínico iniciado cerca de quatro meses antes do internamento, com declínio cognitivo rapidamente progressivo e alteração da visão. Dois meses antes do internamento, já se identificava

alteração da memória e do comportamento. Este quadro foi acompanhado de períodos de agitação psicomotora flutuante. Durante o internamento apresentou mioclonias e espasticidade nos 4 membros.

Realizou estudo analítico alargado, para exclusão de causas neoplásicas, infecciosas e auto-imunes, sem alterações relevantes. Análise do LCR mostrou ligeira proteinorráquia, mas sem alterações da glicose ou no exame citológico.

Em tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE) realizada era visível atrofia encefálica infra e supra-tentorial, sem outras alterações de relevo neste exame. O EEG apresentava atividade periódica difusa de complexos trifásicos. Neste doente não foi possível realizar ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE) bem como pesquisa de proteína 14-3-3 no LCR.

Progressivamente verificou-se agravamento do quadro com diminuição do estado de consciência.

O doente faleceu por pneumonia nosocomial. Por diagnóstico provável de DCJ esporádica, após falecimento foi realizada autópsia encefálica no centro de referência. No exame macroscópico não se verificou atrofia cerebral marcada. No exame microscópico observou-se perda neuronal ligeira a moderada no córtex temporal e occipital, com maior afeção do córtex visual, acompanhado de áreas de gliose e vacuolização do parênquima cerebral; o exame imuno-histoquímico foi também compatível com doença de Creutzfeldt-Jakob, forma esporádica.

CASO 3

Doente de 52 anos, sexo feminino, com antecedentes pessoais de hipertensão arterial, dislipidemia, artrite reumatóide sob corticoterapia e tireoidite auto-imune.

Os sintomas iniciaram-se cerca de 2 anos antes do internamento, com quadro de alteração do comportamento e declínio cognitivo (dificuldades na memória verbal e visual, diminuição da capacidade de aprendizagem, acentuada disfunção executiva e menos fluência verbal). Três meses depois, referia início de dificuldade na linguagem oral e escrita, acompanhada de quadro de perturbação depressiva. Um ano depois a doente apresentava incapacidade para a marcha, alteração do estado de consciência, rigidez articular ligeira a moderada e mioclonias frequentes pelo que foi internada no Serviço de Medicina Interna para estudo.

Nesta altura realizou RM-CE com evidência de atrofia cerebral cortico-subcortical. Por agravamento progressivo rápido após o internamento, não foi realizada punção lombar (PL) com pesquisa de proteína 14-3-3.

Tendo em conta a suspeita de DCJ, foi realizada autópsia encefálica no centro de referência, que mostrou hipocampo com presença rara de tranças neurofibrilares e ausência das mesmas noutras regiões cerebrais, e estudo imuno-histoquímico com anticorpo para proteína priónica mostrou hiperreatividade marcada do tipo perivacuolar e em placa no

Tabela 1: Resumo das características clínicas, laboratoriais e imagiológicas dos casos clínicos apresentados.

	Caso 1	Caso 2	Caso 3
Sexo / Idade	♀, 57 anos	♂, 76 anos	♀, 52 anos
Tempo de sintomas até ao diagnóstico	6 meses	4 meses	2 anos
Estudo do líquido	Proteína 14.3.3 positiva	-	-
Imagiologicamente	Sinal difuso da substância branca e atrofia cortical cerebral	Atrofia encefálica infra e supra-tentorial	Atrofia cerebral cortico-subcortical
Eletroencefalograma	Atividade epileptiforme com alguma periodicidade, sobre uma atividade de base difusamente lenta	Atividade periódica difusa de complexos trifásicos	-
Exame anatomopatológico	Compatível com DCJ esporádico	Compatível com DCJ esporádico	Compatível com DCJ esporádico
Tempo sintomas até morte	7 meses	4 meses e meio	2 anos e 1 semana

♀ sexo feminino; ♂ sexo masculino.

neocórtex e em placa e granular na camada molecular do cerebelo, embora focal. Em conclusão, os aspetos morfológicos, assim como imunofenótipos, eram sugestivos de doença de Creutzfeldt-Jakob, do tipo esporádico, com expressão predominante no neocórtex e sistema límbico.

Na Tabela 1 apresentamos um resumo das características clínicas, laboratoriais e imagiológicas de cada caso previamente apresentado.

Discussão

A apresentação clínica da DCJ é muito variável, tendo a maioria dos casos um início subagudo. A concentração de priões na DCJ varia pelo corpo de um indivíduo afetado, sendo mais elevada no cérebro e na zona posterior do olho (retina e nervo ótico),³⁻⁵ resultando em sintomas neurológicos e visuais.^{1,2}

Como já referido existem 3 subtipos de DCJ: esporádica (a discutida neste artigo), genética e adquirida (dentro deste último podemos incluir Kuru, formas iatrogénicas e variante). Apesar de neste artigo se descreverem casos do subtipo esporádico, de salientar que na forma variante a transmissão pode acontecer pelo consumo de carne ou subprodutos de bovinos contaminados com encefalite espongiiforme, no entanto, o risco é muito baixo com o consumo de músculo, pois este praticamente não tem tecido nervoso; nestes casos o tempo de incubação é muito variável, frequentemente compreendido entre 9 e 13 anos.

No que diz respeito a fatores de risco para desenvolvimento da doença, vários estudos epidemiológicos foram feitos, mas estes ainda não foram identificados. Apesar de os 3 casos descritos apresentarem algum grau de imunossupressão, não está

descrito na literatura qualquer evidência entre imunossupressão e desenvolvimento desta doença. O contato físico com doentes com DCJ não apresenta qualquer risco de contágio, e não são necessárias precauções adicionais. Contudo, o manuseamento do LCR, assim como biópsias do sistema nervoso central, exige cuidados especiais: todos os materiais e instrumentos devem ser descontaminados consoante os protocolos estabelecidos (uma vez que as medidas de esterilização de rotina não são adequadas para a correta descontaminação de DCJ).¹⁰

No que diz respeito à forma de apresentação, sabe-se que 30% dos casos de DCJ esporádica, que é a forma mais comum da doença (85%-90%), se iniciam com alterações comportamentais e cognitivas, 30% com sinais neurológicos focais (como perda da acuidade visual, ataxia cerebelar, afasia ou défices motores). Nos casos apresentados, todos os doentes começaram com sintomas cognitivos/comportamentais, apesar de um apresentar também sintoma neurológico focal (diminuição da acuidade visual). Mioclonias também foram descritas como um dos sinais mais frequentes de DCJ esporádica, no entanto, estes doentes apenas apresentaram este sintoma em fases mais tardias da doença. A depressão também está descrita na literatura,³ sintoma também presente num dos doentes apresentados.

Estes 3 casos demonstram algumas das manifestações clínicas que podem ocorrer no aparecimento ou durante a evolução clínica desta doença. Nos casos apresentados, a idade dos doentes encontra-se dentro dos grupos etários referidos na literatura para DCJ esporádica³ e verificamos que a doença é tão prevalente no sexo feminino como no masculino.

O diagnóstico definitivo requer exame anatomopatológico do tecido cerebral (através de biópsia ou durante

autópsia). Uma vez que a biópsia é um exame invasivo, a maioria das vezes pode ser feito diagnóstico altamente provável utilizando critérios clínicos, com auxílio de exames complementares de diagnóstico.

Os critérios mais comumente utilizados são os propostos pela Organização Mundial de Saúde (OMS).⁴ Estes critérios não têm em consideração os achados da RM-CE. Critérios mais recentes (Tabela 2) consideram o papel importante que a RM-CE tem para o diagnóstico da DCJ esporádica. De acordo com critérios de Zerr *et al*, da Universidade de Edimburgo e pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC),⁵⁻⁷ o diagnóstico de DCJ provável requer a presença de declínio cognitivo rapidamente progressivo e pelo menos 2 dos 4 sintomas/sinais seguintes: mioclonias, alterações visuais ou cerebelares, sinais piramidais ou extrapiramidais, mutismo acinético. Para além disto, estes critérios devem ser acompanhados de 1 de 3 exames complementares. Para o diagnóstico de DCJ possível é necessário que haja declínio cognitivo rapidamente progressivo, pelo menos 2 critérios do Grupo II e uma duração da doença inferior a 2 anos. O diagnóstico definitivo é sempre feito com recurso a exame anatomopatológico. Na nossa série de casos, todos os doentes cumprem os critérios estabelecidos pela OMS em 1998, por Zerr *et al* em 2009, pela Universidade de Edimburgo em 2017 e pelo CDC em 2018.

No que diz respeito aos exames complementares de diagnóstico:

1) A quantificação da proteína 14-3-3 no líquido cefalorraquidiano é muito útil, apresentando elevada sensibilidade (90%-96%)⁸ na forma esporádica. Uma punção lombar deve ser realizada em casos suspeitos, sobretudo para excluir outras doenças tratáveis. Uma vez que a proteína 14-3-3 é uma proteína neuronal normal, que pode ser

encontrada elevada na maioria dos casos de DCJ esporádica, deve ser reforçada a ideia de que este teste pode ser positivo numa variedade de doenças neurológicas; a especificidade do exame para DCJ depende muito do contexto clínico. Além disso, um teste negativo não pode excluir completamente esta doença. Nos casos apresentados previamente apenas num foi possível determinar a presença desta proteína no LCR.

- 2) Na maioria dos casos, o eletroencefalograma mostra atividade periódica, generalizada e síncrona em algum estadios da doença. Apesar de estas alterações não serem patognomónicas desta doença, são muito sugestivas quando há contexto clínico e são mais habituais em estadios mais avançados da doença. Dois dos casos apresentados na nossa série apresentavam EEG sugestivo da doença.
- 3) A ressonância magnética cerebral é indicada em todos os casos suspeitos, sendo o exame mais sensível em estadios iniciais da doença (sensibilidade 92,3%).⁷ Na DCJ esporádica podem ser observadas algumas alterações características, particularmente alterações de hipsinal em DWI (evidenciando restrição à difusão), FLAIR e T2 nas regiões do córtex cerebral, corpo estriado, cabeça do núcleo caudado e putámen. Estas alterações não são específicas de DCJ e podem ser confundidas com eventos cerebrovasculares, vasculites ou leucoencefalopatia posterior reversível. A DWI é a sequência mais sensível para deteção de lesões associadas a DCJ, nomeadamente para alterações corticais ou do estriado. Na nossa série de casos, apenas dois deles realizaram RM-CE, sendo que não apresentavam as alterações típicas de DCJ, apresentando apenas atrofia cortical.
- 4) Alguns estudos mostraram que um nível elevado de proteína Tau no líquido (>1150 picogram/mL) tem uma

Tabela 2: Critérios do Centers for Disease Control and Prevention para o diagnóstico de doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica.

	DCJ esporádica
Grupo I	Demência rapidamente progressiva
Grupo II	A - Mioclonias B - Alterações visuais ou cerebelosas C - Sinais/Sintomas piramidais ou extrapiramidais D - Mutismo acinético
Grupo III	A - EEG com ondas periódicas complexas B - Proteína 14-3-3 positiva no LCR C - Alterações típicas na RM-CE
DCJ possível	Grupo I + 2 critérios do Grupo II + duração <2 anos, sem diagnóstico alternativo
DCJ provável	Grupo I + 2 critérios do Grupo II + IIIA e/ou IIIB
DCJ definitiva	Grupo I + confirmação neuropatológica, imunohistoquímica ou bioquímica

DCJ=doença de Creutzfeldt-Jakob; EEG=eletroencefalograma; LCR: líquido cefalorraquidiano

sensibilidade e especificidade superiores quando comparada com proteína 14-3-3, para o diagnóstico de DCJ. No entanto, ambos os testes estão associados a um número significativo de falsos negativos e falsos positivos.

- 5) 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 podem permitir um diagnóstico confirmatório mais precoce.

No que diz respeito aos nossos casos clínicos, reforçamos que alguns exames complementares de diagnóstico não foram realizados (como descrito em cada um dos casos) por não se encontrarem disponíveis no nosso Centro Hospitalar.

Conclusão

Em Portugal, a maioria dos casos reportados é de DCJ esporádica. Numa das maiores séries de casos em Portugal (11 doentes), a maioria dos doentes apresentava a forma esporádica da doença.^{8,9} Esta doença deve ser considerada em doentes com mais de 50 anos, que apresentem quadro de demência rapidamente progressiva associada a mioclonias, sintomas visuais e ataxia, acompanhadas por sinais de disfunção piramidal ou extrapiramidal. Apesar do diagnóstico definitivo ser histopatológico, temos disponíveis exames complementares de diagnóstico que nos permitem obter diagnóstico provável da doença. Na prática clínica devemos sempre considerar a possibilidade de apresentações atípicas de DCJ, sendo importante excluir a mesma em doentes com quadro de demência rapidamente progressiva. ■

Declaração de Contribuição

RSP, MHFS, AMG – Redação do manuscrito

ARS, SCM – Revisão das versões do manuscrito e revisão crítica do conteúdo

MSC – Revisão crítica do conteúdo

Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada

Contributorship Statement

RSP, MHFS, AMG - Writing the manuscript

ARS, SCM - Review of manuscript versions and critical revision of content

MSC - Critical revision of content

All authors approved the final version to be published.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Consentimento: Consentimento do doente para publicação obtido.
Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship.

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Patient Consent: Consent for publication was obtained.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Revista SPMI Case Reports 2024. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC 4.0. Nenhuma reutilização comercial.

© Author(s) (or their employer(s)) and SPMI Case Reports 2024. Re-use permitted under CC BY-NC 4.0. No commercial re-use.

Autor Correspondente/Corresponding Author

Rita Serejo Portugal - ritadsaportugal@gmail.com

Serviço de Medicina 5A, Unidade Local de Saúde do Médio Tejo, Unidade de Torres Novas, Torres Novas, Portugal

Recebido / Received: 2024/06/03

Aceite / Accepted: 2024/11/06

Publicado / Published: ahead of print: 2024/11/14

Publicado / Published: 2024/12/09

REFERÊNCIAS

- Uttley L, Carroll C, Wong R, Hilton DA, Stevenson M. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20:e2-e10. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30615-2.
- Herrán G, Herrera A, Burbano B, Serrano-Dueñas M, Yépez M, Madera R, et al. Case series of Creutzfeldt-Jacob disease in a third-level hospital in Quito. *BMC Neurol*. 2018;18:55. doi: 10.1186/s12883-018-1061-0
- Knight R. Creutzfeldt-Jakob disease: a rare cause of dementia in elderly persons. *Clin Infect Dis*. 2006;43:340-6. doi: 10.1086/505215.
- WHO.int [Homepage na Internet]. WHO recommended standards and strategies for surveillance, prevention and control of communicable diseases;1998, [consultado a 1 de março de 2022]. Disponível em: <https://www.who.int/zoonoses/diseases/Creutzfeldt.pdf>.
- Zerr I, Kallenber K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jacob disease. *Brain*. 2009;132:2659-68. doi: 10.1093/brain/awp191
- The University of Edinburgh [Homepage na Internet]. Criteria for diagnosis of sCJD; 2017. [consultado a 1 de março de 2022]. Disponível em: https://www.cjd.ed.ac.uk/sites/default/files/criteria_0.pdf.
- CDC.gov [Homepage na Internet]. CDC's Diagnostic Criteria for Creutzfeldt-Jacob Disease (CJD); 2018. [consultado a 1 de março de 2022]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/prions/cjd/diagnostic-criteria.html>.
- Oliveira R, Dias M, Marques IB. Doença de Creutzfeldt-Jakob: apresentação atípica de uma doença muito rara. *Acta Med Port*. 2021;34:619-23. doi: 10.20344/amp.13117
- 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. doi: 10.1590/S0004-282X2003000600012
- Blättler T. Implications of prion diseases for neurosurgery. *Neurosurg Rev*. 2002;25:195-203. doi: 10.1007/s101430100170.