



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Doença de Creutzfeldt-Jakob **A propósito de um caso clínico**

Mário Rui Arrifano Salvador

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof.^a Doutora Luiza Rosado

Covilhã, maio de 2014

Dedicatória

Aos meus pais.
À minha irmã.

Agradecimentos

Aos meus pais e à minha irmã, pela motivação, força e confiança que sempre me transmitiram.

À minha orientadora, Professora Dr.^a Luiza Rosado, pela orientação, compreensão e disponibilidade demonstradas ao longo da realização deste trabalho e pela constante partilha de conhecimentos.

Aos meus amigos, por toda a ajuda e compreensão que sempre demonstraram e pelos momentos de felicidade que, juntos, vivemos.

Resumo

A doença de Creutzfeldt-Jakob é a mais comum das doenças priónicas, resultando da conversão da proteína priónica PrP^c na forma patológica PrP^{sc}, com posterior acumulação nos tecidos, sobretudo no SNC, onde provoca alterações espongiiformes com perda neuronal e possível formação de placas amilóides.

Existem quatro variantes de CJD: a esporádica, a familiar, a iatrogénica e a variante sendo que a esporádica corresponde a aproximadamente 85% dos casos.

A incidência da CJD em Portugal foi, segundo dados de 2004, de 0,1 casos por 100.000 habitantes.

Apesar da baixa incidência, a CJD é uma patologia que apresenta taxa de mortalidade de 100% em todas as variantes. Do início dos sintomas à morte decorrem, em média, 8 meses. O quadro clínico caracteriza-se pela evolução rapidamente progressiva de alterações de personalidade e comportamento, comprometimento de funções corticais e de integração sensoriomotora, com estágio final de mutismo acinético. As mioclonias são típicas dos estágios mais avançados da doença e raras à apresentação clínica.

Uma grande variedade de patologias podem apresentar-se com um quadro de demência rapidamente progressiva e, como tal, mimetizar a CJD, pelo que é fundamental um correto diagnóstico diferencial.

O diagnóstico definitivo da patologia apenas é possível pela observação das alterações espongiiformes e agregados de PrP^{sc} em amostras de tecido cerebral, obtido por biópsia ou autópsia. No entanto, na atualidade, muitas técnicas permitirem um diagnóstico *in vivo* provável, como é o caso da EEG, da RMN e dos biomarcadores do LCR.

A única forma de impedir mortes por CJD é prevenindo a patologia. A prevenção apenas é possível nas variantes adquiridas, vCJD e iCJD.

Atualmente, não existe tratamento para a patologia. Vários fármacos têm sido estudados para impedir a conversão de PrP^c em PrP^{sc}, impedir a acumulação de PrP^{sc} ou para promover a depleção dos agregados de PrP^{sc} e, assim, prevenir ou tratar a CJD. Também a abordagem vacinal com anticorpos anti-PrP foi testada.

Alguns fármacos parecem atrasar a progressão da doença e aumentar a sobrevida, como o pentosano polissulfato sódico. No entanto, até hoje, nenhum se mostrou eficaz no tratamento da doença.

Palavras-chave

Doença de Creutzfeldt-Jakob, doença priónica, PrP^{sc}, demência rapidamente progressiva

Abstract

Creutzfeldt-Jakob disease is the most common prion disease, resulting from conversion of PrP^c in pathological prion protein PrP^{sc} form, with subsequent accumulation in tissues, especially in the CNS, where it causes spongiform changes with neuronal loss and possible formation of amyloid plaques.

There are four CJD variants: sporadic, familial, iatrogenic and variant. Sporadic variant corresponds to approximately 85% of cases.

The incidence of CJD in Portugal was, according to 2004 data, 0.1 cases per 100,000 inhabitants.

Despite the low incidence, CJD is a disease that has a mortality rate of 100% in all variants. On average, patients die 8 months after the onset of symptoms. Clinically, patients present rapid and progressive changes in personality and behavior, involvement of cortical functions and sensorimotor integration, with the final stage of akinetic mutism. Myoclonus are typical in the later stages of the disease and are rare at clinical presentation.

A wide range of diseases may present with a rapidly progressive dementia and, thus, mimic CJD. Therefore it is essential a correct differential diagnosis.

The definitive diagnosis of the disease is only possible by observation of spongiform changes and aggregates of PrP^{sc} in brain tissue samples, obtained by biopsy or autopsy. However, nowadays, many techniques allow a likely *in vivo* diagnosis, as is the case of EEG, MRI and CSF biomarkers.

The only way to prevent deaths from CJD is preventing pathology. Prevention is possible only in the acquired variants, vCJD and iCJD.

Currently, there is no treatment for the disease. Many drugs have been studied to prevent the conversion of PrP^c to PrP^{sc}, prevent the accumulation of PrP^{sc} or to promote depletion of PrP^{sc} aggregates and thus prevent or treat CJD. Also, the vaccine approach with anti-PrP antibodies was tested.

Some drugs appear to delay disease progression and increase survival, such as pentosan polysulfate sodium (PPS). However, to date, none has proven effective in treating the disease.

Keywords

Creutzfeldt-Jakob disease, prion disease, PrP^{sc}, rapidly progressive dementia

Índice

| | |
|--|----|
| 1. Introdução | 11 |
| 2. A proteína priónica | 13 |
| 3. Variantes da Doença de Creutzfeldt-Jakob: etiologia, epidemiologia e quadro clínico | 15 |
| 3.1. Doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica | 15 |
| 3.2. Doença de Creutzfeldt-Jakob familiar | 18 |
| 3.3. Doença de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica | 19 |
| 3.4. Doença de Creutzfeldt-Jakob variante | 20 |
| 4. Diagnóstico | 23 |
| 4.1. Eletroencefalograma | 23 |
| 4.1.1. EEG na sCJD | 24 |
| 4.1.2. EEG na fCJD | 24 |
| 4.1.3. EEG na iCJD | 25 |
| 4.1.4. EEG na vCJD | 25 |
| 4.2. Ressonância Magnética Nuclear | 25 |
| 4.2.1. RMN na sCJD | 25 |
| 4.2.2. RMN na fCJD | 26 |
| 4.2.3. RMN na iCJD | 27 |
| 4.2.4. RMN na vCJD | 27 |
| 4.3. Pesquisa de biomarcadores no LCR | 28 |
| 4.3.1. Biomarcadores do LCR na sCJD | 28 |
| 4.3.2. Biomarcadores do LCR na fCJD | 29 |
| 4.3.3. Biomarcadores do LCR na iCJD | 29 |
| 4.3.4. Biomarcadores do LCR na vCJD | 29 |
| 4.4. Pesquisa de PrP em fluidos biológicos: sangue e urina | 29 |
| 4.5. Pesquisa de PrP ^{Sc} em biópsia de tecido amigdalino | 30 |
| 4.6. Biópsia cerebral e autópsia | 31 |
| 4.7. Testes genéticos | 33 |
| 4.8. Os critérios de diagnóstico por variante de CJD | 34 |
| 5. Diagnóstico diferencial | 35 |

| | |
|--|----|
| 6. Prevenção e perspectivas terapêuticas | 37 |
| 7. Caso clínico | 40 |
| 8. Discussão e conclusão | 47 |
| 9. Bibliografia | 52 |
| 10. Anexos | 58 |
| 10.1. Anexo 1 - Critérios de Diagnóstico da Doença de Creutzfeldt-Jakob da Organização Mundial de Saúde | 58 |

Lista de Figuras

| | |
|--|----|
| Figura 1 - EEG apresentando PSWC trifásicos generalizados numa frequência de aproximadamente 1/s | 23 |
| Figura 2 - Imagens de RMN obtidas em pacientes com sCJD | 26 |
| Figura 3 - Sinal pulvinar em caso de vCJD histologicamente comprovado | 28 |
| Figura 4 - Imunocitoquímica e imunorreatividade em amostras de biópsias amigdalinas de pacientes com vCJD | 30 |
| Figura 5 - Alterações espongiiformes no SNC | 31 |
| Figura 6 - Ilustração esquemática dos desafios diagnósticos na CJD | 32 |
| Figura 7 - EEG realizado ao D9 de Internamento | 42 |
| Figura 8 - Imagens da RMN encefálica realizada ao D13 de Internamento | 44 |
| Figura 9 - EEG realizado ao D35 de Internamento | 45 |

Lista de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela 1 - Mutações do gene PRNP associadas a fCJD | 18 |
| Tabela 2 - Períodos de incubação e apresentação clínica da iCJD por fonte de infecção | 20 |
| Tabela 3 - Critérios neuropatológicos da CJD | 31 |
| Tabela 4 - Fármacos, ação terapêutica e limitação | 38 |
| Tabela 5 - Resultado do doseamento de amônia, realizado ao D9 de Internamento | 42 |
| Tabela 6 - Resultado do EEG realizado ao D9 de Internamento | 42 |
| Tabela 7 - Resultado do EEG realizado ao D15 de Internamento | 43 |
| Tabela 8 - Resultado do EEG realizado ao D22 de Internamento | 44 |
| Tabela 9 - Resultado do EEG realizado ao D30 de Internamento | 45 |
| Tabela 10 - Resultado do EEG realizado ao D35 de Internamento | 45 |
| Tabela 11 - Critérios de diagnóstico de sCJD | 50 |

Lista de Acrónimos

| | |
|-------|---|
| CJD | Doença de Creutzfeldt-Jakob |
| sCJD | Doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica |
| fCJD | Doença de Creutzfeldt-Jakob familiar |
| iCJD | Doença de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica |
| vCJD | Doença de Creutzfeldt-Jakob variante |
| GSSS | Síndrome Gerstmann-Straussler-Scheinker |
| FFI | Insónia Familiar Fatal |
| BSE | Encefalopatia espongiforme bovina |
| PSWC | Complexos periódicos de ondas abruptas |
| RMN | Ressonância Magnética Nuclear |
| MRI | <i>Magnetic resonance imaging</i> |
| EEG | Eletroencefalograma |
| LCR | Líquido cefalorraquidiano |
| CSF | <i>Cerebrospinal fluid</i> |
| hGH | Hormona gonadotrópica humana |
| PMA | <i>Protein misfolding cyclic amplification</i> |
| PLED | Descargas elíptiformes periódicas lateralizadas |
| DWI | <i>Diffusion weighted imagin</i> |
| FLAIR | <i>Fluid attenuated inversion recovery</i> |
| DA | Doença de Alzheimer |
| DFT | Demência frontotemporal |
| DCL | Demência por corpos de Lewy |
| WHO | Organização Mundial de Saúde |
| AVC | Acidente vascular cerebral |
| BHE | Barreira hematoencefálica |
| SU | Serviço de urgência |
| ACP | Auscultação cardiopulmonar |
| ROT | Reflexos osteotendinosos |
| RCP | Reflexo cutâneoplantar |
| PL | Punção lombar |
| PPS | Pentosano polissulfato sódico |

1. Introdução

As doenças priónicas são doenças neurodegenerativas causadas pelo ganho de função patológica por parte de uma proteína normal, a proteína priónica PrP (PrP^C). ⁽¹⁾

A alteração de função desta proteína, por conversão na sua isoforma patogénica (PrP^{Sc}), conduz a perda neuronal, a astrocitose e a alterações espongiiformes no sistema nervoso central (SNC), razão pela qual às doenças priónicas também se pode dar o nome de encefalopatias espongiiformes. ⁽²⁾

A doença priónica mais comum em seres humanos denomina-se doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD), correspondendo a mais de 85% dos casos de doenças priónicas. A incidência anual mundial da CJD varia entre 0,4 a 1,8 casos por milhão e, em Portugal, segundo dados de 2004, a incidência foi de 1 caso por milhão habitantes. A idade média de surgimento é de 61,5 anos, com casos registados entre os 16 anos e os 86 anos. ^(3,4,5)

Apesar da sua baixa incidência, a CJD tornou-se num tema médico proeminente na última década do século XX, devido à possibilidade de ligação causal entre a Encefalopatia Espongiiforme Bovina (BSE, também conhecida como «doença das vacas loucas») e uma nova forma de CJD (a CJD variante, vCJD), o que levou ao receio de uma eventual epidemia de CJD que, entretanto, não se verificou. ^(6,7,8)

A CJD manifesta-se, tipicamente, através da tríade clínica demência, mioclonias e padrão eletroencefalográfico típico (complexos periódicos de ondas abruptas - PSWC - a frequências de 1 a 2 ciclos/segundo) estando ainda presentes outras alterações do foro neurológico como declínio cognitivo, comprometimento de funções corticais e de integração sensoriomotora e alterações do comportamento. ^(9,10,11)

Existem várias formas de CJD patogénicamente distintas. A CJD ocorre esporadicamente em 85% dos casos (sCJD), é familiar em aproximadamente 15% dos casos (fCJD) e é adquirida em menos de 5% (casos da iCJD e da vCJD). Estas várias formas da CJD apresentam diferenças em termos de apresentação clínica, incidência, idade média de surgimento, tempo de evolução e idade média à morte.

O diagnóstico definitivo da CJD assenta na descoberta de PrP^{Sc} no tecido cerebral, juntamente com alterações espongiiformes, astrocitose e perda neuronal, mediante análise histológica obtida por biópsia ou na autópsia. ⁽¹²⁾

No entanto, existem métodos recentes que permitem estabelecer um diagnóstico *in vivo* fiável. Os mais utilizados hoje em dia são a ressonância magnética, o eletroencefalograma e a pesquisa de biomarcadores (nomeadamente a proteína 14-3-3) no líquido cefalorraquidiano. Outras técnicas foram propostas para o diagnóstico precoce de CJD em casos suspeitos, nomeadamente a análise Western-blot de biópsia amigdalina e a técnica PMCA na deteção de priões na urina. ^(13,14)

O diagnóstico da patologia é difícil, uma vez que muitas outras condições clínicas poderão estar por detrás das manifestações clínicas e dos achados laboratoriais. Por exemplo,

o declínio cognitivo associado a mioclonias pode resultar de uma ampla variedade de condições degenerativas mas também de condições vasculares, infecciosas, metabólicas, paraneoplásicas e autoimunes. Também a presença da proteína 14-3-3 no LCR pode ser devida, por exemplo, a condições infecciosas, inflamatórias, vasculares, metabólicas e neoplásicas para além da causa demencial. ^(10,15)

A progressão da patologia é rápida e conduz invariavelmente à morte, que ocorre, geralmente, 8 meses após o início da doença, apesar do tempo de evolução ser bastante variável, dependendo da forma neuropatológica em causa. ⁽³⁾

Atualmente, não existe qualquer tratamento para as formas humanas ou não humanas das doenças priónicas. No entanto, e uma vez que o evento desencadeante da CJD é a acumulação de PrP^{Sc} no encéfalo, têm vindo a ser estudadas abordagens terapêuticas que visam a depleção de PrP^{Sc}, desde o uso de moléculas como polianióes, agentes antibacterianos polienos e poliaminas, que interferem com a progressão celular da PrP, à imunização passiva com anticorpos anti-PrP. ^(16,17,18)

2. A proteína priónica

O agente etiológico das doenças priónicas é a isoforma patológica da proteína priónica normal PrP^c. A PrP^c é uma glicoproteína extracelular solúvel, com massa entre 27 e 36 KDa, que é codificada pelo gene PRNP, localizado no cromossoma 20.

Em mamíferos, a PrP^c apresenta elevada expressão no cérebro, nomeadamente nos neurónios do hipocampo, córtex, tálamo, cerebelo e medula mas estando, também, presente na astrogliia e nos endimócitos. ⁽¹⁹⁾

A PrP^c é também expressa fora do SNC, nomeadamente no sistema linforreticular. ⁽²⁰⁾

Ao nível celular, a proteína é sintetizada no retículo endoplasmático, sendo transportada através do aparelho de Golgi até à superfície da célula.

A meia-vida da proteína priónica na superfície da célula é de cinco horas. Após esse período, ocorre endocitose da proteína, mediada por caveolinas (proteínas integrais de membrana plasmáticas), e degradação em endolisossomas. ⁽²¹⁾

A função biológica da PrP^c não está claramente definida. São muitos os processos em que se crê ela intervém: função como recetor de membrana; regulador da apoptose; transportador ou proteína de ligação a Cu²⁺; molécula efetora em mecanismos de transdução de sinal; reguladora de transmissão sináptica, fator de transcrição. ⁽²²⁾

A presença da isoforma patológica PrP^{sc} é requisito fundamental para o desenvolvimento de doença priónica.

A doença priónica resulta da conversão de uma estrutura rica em α -hélice numa configuração β -hélice, convertendo um agregado frouxo e solúvel num agregado rígido e insolúvel. Assim, a forma patológica da proteína priónica apresenta um alto conteúdo de cadeias β (enquanto a PrP^c é rica em cadeias α), apresenta resistência parcial à protease (enquanto a PrP^c é sensível à protease) e tem tendência a formar grandes agregados. ⁽²³⁾

Existem dois modelos que tentam explicar a conversão de PrP^c em PrP^{sc}: o modelo catalítico, segundo o qual a PrP^{sc} tem uma capacidade intrínseca em promover a sua própria produção a partir de PrP^c, originando-se um ciclo vicioso de propagação priónica catalítica e o modelo de polimerização dependente de nucleação, segundo o qual, numa primeira fase, há conversão de monómeros de PrP^c em núcleos oligoméricos e, numa segunda fase, há agregação dos núcleos oligoméricos com formação de polímeros de proteína priónica, a PrP^{sc}. ⁽²⁴⁾

O local de conversão de PrP^c em PrP^{sc} não está bem definido. No entanto, muitos trabalhos evidenciam como provável localização as *rafts* da membrana. Esta suspeita é corroborada pelo facto de a formação de PrP^{sc} ser inibida por fármacos que diminuem o colesterol celular. ^(22,25)

Também o transporte endossómico da PrP^c, desde o aparelho de Golgi até à superfície celular, poderá ser um possível local de conversão em PrP^{sc}. ⁽¹⁾

No que diz respeito à capacidade infecciosa da PrP^{Sc}, a infeção por via intracerebral é a mais efetiva para a contaminação priónica e a via oral a menos efetiva (1 unidade infecciosa/via intracerebral = 125 000 unidades infecciosas/via oral, sendo que uma única unidade infecciosa corresponde a aproximadamente 10⁵ moléculas de PrP^{Sc}).^(21,26)

Sempre que a infeção não ocorre por via intracerebral mas antes por via periférica, o sistema imunitário intervém.

Células imunitárias (mais provavelmente células dendríticas e macrófagos) poderão ser o primeiro local de replicação dos agentes priónicos. A neuroinvasão ocorre através de terminais nervosos presentes nos órgãos linfóides. A presença de PrP^C é requerida para que ocorra propagação no SNP.⁽²¹⁾

Existe um mecanismo, denominado de «barreira de espécies», cuja função é restringir a transmissão da infeção por priões entre diferentes mamíferos. Estudos iniciais propuseram que tal mecanismo residia, principalmente, nas diferenças de estrutura primária da proteína priónica entre a espécie 'dadora' e a espécie 'recetora'. Entretanto, novas evidências indiciam que a estirpe da proteína priónica também poderá exercer um papel importante na transmissão da doença priónica.⁽²⁶⁾

A força desta barreira é variável. Se, entre certas espécies, a doença priónica, mesmo com inoculação, não se transmite, outras espécies há em que essa transmissão ocorre, como aconteceu na década de 1990, em que a ingestão de alimento contaminado com carne de bovinos com BSE levou ao desenvolvimento, no Homem, da vCJD.⁽²¹⁾

Apesar dos grandes avanços na compreensão dos eventos potenciadores da formação e acumulação de PrP^{Sc}, o mecanismo que inicia a conversão de PrP^C em PrP^{Sc} permanece um absoluto mistério.⁽²⁷⁾

3. Variantes da Doença de Creutzfeldt-Jakob: etiologia, epidemiologia e quadro clínico

Em termos etiológicos, podem-se considerar três formas de CJD: a sCJD, a fCJD e a adquirida. ⁽²⁸⁾

Qualquer que seja a forma da CJD, a patogénese das doenças priónicas está sempre associada à formação e acumulação da PrP^{Sc}.

Presume-se que a sCJD resulte da conversão espontânea de PrP^C em PrP^{Sc}. A fCJD deve-se a mutações do gene PRNP na linhagem germinativa. No que diz respeito à CJD adquirida, a aquisição de PrP^{Sc} faz-se por a via iatrogénica (iCJD), como nos casos de transplante cirúrgico, transfusão sanguínea, injeção de hGH (hormona gonadotrófica humana) e instrumentos cirúrgicos contaminados ou por via da ingestão de carne bovina contaminada, como acontece com a vCJD. ⁽¹⁾

3.1. Doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica

A forma clínica mais frequente da CJD é a esporádica (sCJD), correspondendo a 85% do total de casos registados de CJD.

A etiologia da variante esporádica da CJD é desconhecida, suspeitando-se que seja o resultado de uma mutação somática ou de uma conversão estocástica, que converte uma proteína rica em α -hélice (a PrP^C) numa proteína priónica amiloidogénica (a PrP^{Sc}) que se polimeriza em depósitos amilóides, contribuindo para o início da doença. ⁽²⁹⁾

A idade do paciente ao aparecimento da doença é, em média, 60 anos e à morte é, em média, 68 anos. ^(30,31)

Desde o início dos sintomas até à morte decorrem, em média, 4 a 5 meses e a taxa de mortalidade anual por sCJD é de 1,39 casos por milhão (entre 0,8 e 1,61). ⁽¹¹⁾

Em mais de 20% dos casos, a sCJD pode iniciar-se de forma súbita, com episódio de confusão, visão turva, diplopia ou vertigem. No entanto, na maioria dos pacientes, a sCJD tem um início insidioso ao longo de semanas a meses. ^(1,32)

De acordo com Wieser e colaboradores (2006), podemos considerar que a evolução clínica da sCJD se desenrola por 3 estágios sequenciais.

O estágio 1, com duração média de 9 semanas (casos registados de 1 a 52 semanas), corresponde a uma fase prodrómica, presente em 40% dos casos, e que se caracteriza por ansiedade, distúrbios de sono e perda ponderal. Vertigem, cefaleia e outros distúrbios autonómicos (fadiga, náusea) podem, também, ocorrer.

O paciente pode queixar-se de problemas de memória e concentração e os familiares, geralmente, referem períodos de irritabilidade, apatia, paranóia, auto-negligência, comportamento inapropriado, desorientação e labilidade emocional. ⁽⁶⁾

Neste estágio, as mioclonias são raras e ainda não há comprometimento das atividades diárias.

No estágio 2, com duração média de 10 semanas (casos registados de 1 a 104 semanas), ocorre declínio cognitivo e alterações do comportamento (como depressão, agitação e, raramente, agressividade). Surgem sintomas sugestivos de afetação de funções corticais (como desorientação, afasia, apraxia ou agnosia) e de integração sensoriomotora (como visão turva, diplopia, metamorfópsias, alucinações).

Poderão, também, ser evidentes manifestações de envolvimento cerebelar (como distúrbios do equilíbrio e da marcha) e de áreas occipitais do córtex cerebral (como cegueira cortical).

Neste estágio existe já um claro comprometimento das atividades de vida diária apesar de as mioclonias continuarem a ser pouco frequentes.

O estágio 3 corresponde à última fase de evolução da sCJD (fase com duração média de 14 semanas, casos registados de 1 a 116 semanas) e é caracterizado por mioclonias moderadas a severas e por demência.

A psicose é comum na sCJD, apesar de ser pouco frequente como manifestação inicial. Quando um paciente apresenta um quadro de psicose aguda num contexto de demência, devemos considerar sempre como possível diagnóstico a CJD. ⁽³³⁾

Embora menos frequentes, a disfunção piramidal e extrapiramidal podem ocorrer no curso clínico da sCJD, podendo levar a rigidez. Dentro das desordens extrapiramidais pode observar-se distonia, tremores e desordens do movimento (como coreia, atetose ou balismos).

A epilepsia é rara (menos de 10% dos casos), bem como sinais de compromisso do neurónio motor inferior, que estão associados a uma duração longa da doença. ⁽³²⁾

Recentemente sugeriu-se a subdivisão da evolução clínica da sCJD em cinco estágios ao invés dos três descritos. Assim, podemos considerar um quarto estágio caracterizado por movimentos diminuídos e um quinto estágio, terminal, caracterizado por mutismo acinético, em que o paciente é insensível a estímulos externos apesar de manter a alternância de sono-vigília. ^(11,32)

Há autores que defendem que, a par da sCJD clássica, cuja apresentação clínica agora foi descrita, se podem, ainda, considerar duas formas de apresentação clínica da sCJD, ambas raras mas bem definidas: a variante Heidenhain e a variante Brownell-Oppenheimer. ⁽¹¹⁾

A sCJD variante Heidenhain, descrita em 1929 pelo neurologista alemão Adolf Heidenhain⁽³⁴⁾, resulta de uma afetação predominante das áreas occipitais do córtex cerebral. A classificação da sCJD como variante Heidenhain requer que os sintomas visuais sejam os predominantes e que persistam ao longo do curso da doença e que a doença apresente rápida progressão. Esta variante é caracterizada por distúrbios da perceção de cores, alucinações

visuais, defeitos dos campos visuais, cegueira cortical e anosognosia ótica (ou síndrome de Anton). Nas fases iniciais da doença, os pacientes deixam de ler ou ver televisão apesar de um normal exame oftalmológico. ^(35,36,37)

Os pacientes com esta variante apresentam uma idade ao surgimento média de 65 anos e o período de sobrevivência não ultrapassa os 4 meses. ^(35,38)

Na sCJD variante Brownell-Oppenheimer, descrita por Betty Brownell e David R. Oppenheimer em 1965⁽³⁹⁾, há um envolvimento clínico e histológico do cerebelo. Clinicamente caracteriza-se por uma ataxia cerebelar e por uma evolução demencial mais lenta que a variante Heidenhain. A idade de surgimento média desta variante é de 67 anos. ^(32,38,40)

Para além dos fenótipos sCJD clássica, sCJD variante Heidenhain e sCJD variante Brownell-Oppenheimer, Appleby e colaboradores defenderam, em 2009, a existência de mais duas variantes de apresentação clínica caracterizadas por comprometimento cognitivo e por distúrbios do humor: a variante cognitiva e a variante afetiva, respetivamente.

O começo clínico da variante cognitiva caracteriza-se por início de demência, comprometimento da memória, comprometimento de linguagem e/ou desorientação. A apresentação clínica característica, com alteração de funções executivas, declínio cognitivo inespecífico e alterações do sono-vigília, estabelece-se 2 meses após início da sintomatologia. Nesta variante, o tempo médio de sobrevida desde início dos sintomas é superior a 4 meses.

Relativamente à variante afetiva, o início caracteriza-se por depressão, labilidade emocional e ansiedade com surgimento de comprometimento da memória, ansiedade, alterações do sono-vigília, declínio cognitivo inespecífico, ataxia e desorientação, comprometimento de funções executivas e comprometimento da linguagem ao fim um período longo. A idade média de surgimento da patologia é inferior aos 65 anos com um período de sobrevida superior a 6 meses.

Pelo facto da heterogeneidade de apresentação clínica das doenças priónicas levar, frequentemente, a atrasos e erros de diagnóstico, a divisão da sCJD nos subtipos clínicos descritos é uma importante mais-valia por permitir aos clínicos um maior conhecimento acerca de variabilidade de sintomas da sCJD. ⁽³⁸⁾

Em 1999, Parchi e colaboradores realizaram um estudo com vista à classificação da sCJD baseada na análise molecular e fenotípica de 300 pacientes.

Segundo este estudo, os casos de sCJD podem subclassificar-se em função do polimorfismo metionina/valina (MV) no codão 129 do PRNP e em função da digestão anormal da PrP^{Sc} por parte da proteinase K (PK) identificada em Western blot. ⁽⁴¹⁾

Tendo por base o polimorfismo MV no codão 129, identificaram-se 6 subtipos de sCJD: MM1, MM2, MV1, MV2, VV1 e VV2.

Já considerando a classificação segundo a digestão pela proteinase K, e uma vez que à eletroforese a PrP^{Sc} apresenta dois padrões de mobilidade dependentes da massa molecular relativa da área não glicosada da proteína, a sCJD foi classificada como PrP^{Sc} tipo 1 quando essa área apresentou a massa de 21 kd e PrP^{Sc} tipo 2 quando a massa foi de 19 kd. ^(41,42)

Os resultados do estudo evidenciaram que os subtipos ora definidos apresentam, entre si, diferenças no que respeita não apenas à apresentação clínica e curso da doença como, também, ao nível dos achados eletroencefalográficos e neuropatológicos.

3.2. Doença de Creutzfeldt-Jakob familiar

As doenças priónicas de etiologia genética estão associadas a mutações pontuais ou inserções ao nível da região do gene PRNP a ser expressa.

Mais de 20 mutações foram descritas, a maioria das quais correspondendo à substituição de um aminoácido no codão 200.

De entre as doenças priónicas genéticas sobressaem três distúrbios que afetam a espécie humana: a Doença de Creutzfeldt-Jakob familiar, a Síndrome Gerstmann-Straussler-Scheinker e a Insónia Familiar Fatal.

A GSS caracteriza-se por mutações em diversos locais do gene PRNP apesar de se acreditar que a mutação determinante seja a substituição de Pro por Leu no codão 102. ⁽⁴²⁾

No que diz respeito à FFI e à fCJD, ambas se caracterizam por uma mutação no codão 178, com substituição de Asp por Asn. O que define um ou o outro fenótipo é o aminoácido presente na posição 129 do gene: no caso da FFI, o aminoácido é a Met, enquanto na fCJD é a Val. ⁽¹¹⁾

Várias outras mutações foram descritas em paciente com CJD, desde mutações pontuais (*missense*) a inserções com repetição de octapeptídeo (*inserções*) (tabela 1):

Tabela 1 - Mutações do gene PRNP associadas a fCJD. Adaptado de Glatzel et al (2003) ⁽⁸⁾

| Mutações no gene humano PRNP associadas a fCJD | |
|--|--------------------------------------|
| Codão | Alterações na proteína priónica |
| <i>MUTAÇÕES MISSENSE</i> | |
| 178 | Aspartato para asparagina |
| 180 | Valina para isoleucina |
| 200 | Glutamato para lisina |
| 208 | Arginina para histidina |
| 210 | Valina para isoleucina |
| 232 | Metionina para arginina |
| <i>INSERÇÕES</i> | |
| Entre codão 51 e 91 | 1 Octapeptide-repeat (24-bp insert) |
| Entre codão 51 e 91 | 2 Octapeptide-repeat (48-bp insert) |
| Entre codão 51 e 91 | 4 Octapeptide-repeat (96-bp insert) |
| Entre codão 51 e 91 | 5 Octapeptide-repeat (120-bp insert) |
| Entre codão 51 e 91 | 6 Octapeptide-repeat (144-bp insert) |
| Entre codão 51 e 91 | 7 Octapeptide-repeat (168-bp insert) |

Todas as mutações comprovadamente patogénicas irão contribuir para a desestabilização do PrP^C e irão predispor à sua agregação molecular. ⁽²⁶⁾

Em termos epidemiológicos, a fCJD caracteriza-se por uma idade média ao surgimento de 50 a 60 anos e uma duração da patologia de cerca de 6 meses (com casos registados de 2 meses de sobrevida até 41 meses). ⁽⁸⁾

Os sintomas e o curso da fCJD vão depender do tipo de mutação envolvida.

Por vezes, o padrão sintomático é similar ao encontrado na sCJD, nomeadamente: sintomas iniciais depressivos/variações de humor, falhas de memória, retração social e perda de interesse.

No entanto, a rápida progressão da demência e os sintomas neurológicos são distintos. Em semanas, o paciente começa a apresentar instabilidade da marcha e falhas de coordenação motora. Sintomas tardios incluem visão turva ou mesmo cegueira, rigidez dos membros, movimentos brusco e incontinência. Dificuldade em falar, voz arrastada e dificuldades de deglutição poderão, também, ocorrer.

O curso da doença é mais longo que na sCJD e, nalguns casos, o paciente pode sobreviver vários anos após início dos sintomas. ⁽⁴³⁾

A fCJD deve ser suspeitada sempre que um paciente com uma CJD provável tenha um familiar de primeiro grau com um diagnóstico de CJD. ⁽⁶⁾

O diagnóstico requer que haja um distúrbio neuropsiquiátrico progressivo numa paciente com uma mutação patogénica do PRNP.

3.3. Doença de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica

A iCJD corresponde a uma variante da CJD adquirida durante procedimentos médicos e responde por 3 a 4% dos casos de CJD. ⁽¹¹⁾

O primeiro caso relatado data de 1974, quando um paciente recebeu um transplante de córnea a partir de dador cadáver infetado.

Desde então, outras fontes de infeção foram identificadas: eléctrodos de EEG estereotáticos, instrumentos neurocirúrgicos, enxertos de dura-máter e hormonas hipofisárias de dador cadáver e, mais recentemente, derivados de sangue de dadores com vCJD.

As fontes de doença iatrogénica mais comuns são as hormonas hipofisárias e os enxertos de dura-máter provenientes de dadores cadáveres. Os enxertos de dura-máter causaram cerca de 60% dos casos de iCJD quando utilizados em neurocirurgia. ^(44,45)

O período de incubação da iCJD depende do modo de transmissão. O mais curto período foi verificado na iCJD provocada por eléctrodos de EEG profundos contaminados (1,3 anos) ou por instrumentos neurocirúrgicos (1 ano) enquanto o mais longo se registou na iCJD provocada por hormona de crescimento (42 anos). ^(44,11)

Também as manifestações clínicas diferem em função da fonte de infeção (tabela 2).

Tabela 2 - Períodos de incubação e apresentação clínica da iCJD por fonte de infeção. Adaptado de Bronw et al (2012) ⁽⁴⁴⁾

| Fonte da Infeção | Número de casos | Período de incubação médio (meses) | Sinais clínicos (em ordem decrescente de frequência) |
|------------------------------|-----------------|------------------------------------|--|
| Enxertos de dura mater | 228 | 12 | Cerebelar, visual, demência |
| Instrumentos neurocirúrgicos | 4 | 1,4 | Visual, demência, cerebelar |
| Transplante de córnea | 2 | 1,3; 1,7 | Demência, cerebelar |
| Hormona de crescimento | 2 | 1,5; 27 | Demência, cerebelar |
| Hormona de crescimento | 226 | 17 | Cerebelar |
| Gonadotropina | 4 | 13,5 | Cerebelar |
| Concentrado eritrocítico | 3 | 6,5; 7,8; 8,3 | Psiquiátrico, sensorial, demência |

Um dado curioso é que, enquanto a sCJD se inicia comumente com deterioração mental, com desenvolvimento de demência durante o curso da patologia, a iCJD apresenta-se com sinais cerebelares e nenhum dos pacientes desenvolve demência ou, se esta ocorre, é na fase final do curso clínico. ^(11,44)

Também o genótipo PrP pode influenciar a ocorrência de iCJD: homozigotia de Met ou Val no codão polimórfico 129 do gene PRNP pode funcionar como fator de risco quer para o desenvolvimento de iCJD, quer para o desenvolvimento de sCJD. A homozigotia pode, ainda, promover períodos de incubação curtos. ⁽¹¹⁾

Entretanto acredita-se que, no futuro, o surgimento de novos casos de iCJD se limite a casos ocasionais com longos períodos de incubação. De facto, desde o aparecimento dos primeiros casos de iCJD foram desenvolvidos protocolos de segurança, que incluem quer o reconhecimento de indivíduos infetados quer novas estratégias de neutralização do agente infeccioso, que têm vindo a mitigar este tipo de transmissão. (Ver capítulo 6 - Prevenção e Perspetivas terapêuticas)

3.4. Doença de Creutzfeldt-Jakob variante

Estudos bioquímicos e neuropatológicos propuseram uma ligação zoonótica da vCJD à BSE, uma doença príónica observada no gado. ⁽¹⁾

A BSE foi identificada em 1986 pelo sistema britânico de vigilância veterinária. Presume-se que a infeção do gado bovino se tenha iniciado com a alimentação com suplementos proteicos feitos a partir de carne e osso de gado ovino contaminado com PrP^{Sc}. ⁽⁴⁶⁾

Em Julho de 1988, as autoridades britânicas proibiram a alimentação de ruminantes com proteínas de ruminantes, tendo-se registado um pico de BSE em 1992/1993 tendo, depois, havido declínio de novos casos. Estes dados indiciam, assim, um período de incubação da BSE de 5 a 6 anos. ⁽⁴⁷⁾

Entretanto, os primeiros casos de vCJD datam de 1996, tendo sido descritos em 10 adolescentes do Reino Unido.

Suspeita-se que a forma como os jovens britânicos foram expostos à BSE tenha sido similar à forma como o gado bovino adquiriu a infeção a partir do gado ovino. Assim, pensa-se que a medula espinal do gado possa ter sido incluída na carne bovina usada na produção de salsichas e hambúrgueres ou que a carne tenha sido contaminada por tecido cerebral nos talhos. ⁽⁴³⁾

Portanto, a exposição do Homem ao agente da BSE deverá ter-se iniciado na década de 1980 e continuou a aumentar até à interdição, em 1989, do uso de tecido cerebral e da medula espinal de todo o gado em alimentos para humanos e animais. ⁽⁴⁷⁾

Como referido anteriormente, existe uma barreira de espécies que restringe a transmissão priónica entre mamíferos de diferentes espécies de tal maneira que, ao haver passagem priónica de uma espécie A para uma B, nem todos os elementos da espécie B desenvolvem a doença. Esta barreira depende quer da estrutura primária quer da estirpe da proteína priónica. Acontece que o tipo de estirpe priónica da BSE permite, não só, uma transmissão eficiente para uma grande variedade de espécies como mantém as características de transmissão mesmo em caso de passagem por uma espécie intermediária com um gene PRNP distinto. Desta forma se compreende como, a partir de uma doença que afetava o gado se originou uma patologia que afeta a espécie humana, com características similares. ⁽²⁶⁾

Esta possibilidade de transmissão gado-Homem levou ao receio de que se desenvolvesse uma epidemia de vCJD à escala global que, entretanto, não se veio a verificar. ⁽⁸⁾

A vCJD apresenta um longo período de incubação, entre 10 e 16 anos.

Ao início da sintomatologia, os pacientes apresentam, em média, 28 anos (casos registados entre os 16 e os 51 anos) e a duração média da doença é de 14 meses (casos registados com duração entre 9 e 35 meses). ⁽²⁵⁾

A primeira referenciação dos pacientes é, geralmente, para o psiquiatra. Cerca de 60% dos pacientes apresentam-se com sintomatologia psiquiátrica como ansiedade, insónia ou retração enquanto sintomas neurológicos são evidentes em cerca de 35% dos indivíduos à apresentação, com desconforto ou experiências sensoriais dolorosas como os principais sintomas (como disestesia ou dor nos braços ou face).

Aos 2 meses de evolução, cerca de 60% dos pacientes queixam-se de sintomas neurológicos. Mas apenas 4 meses depois há estabelecimento de sinais neurológicos como distúrbios da marcha, discurso arrastado e tremor e só 6 meses depois ocorrem movimentos involuntários (distonia, coreia ou mioclonia), comprometimento cognitivo e ataxia.

Poderá, ainda, surgir labilidade emocional, agressividade, insónia e alucinações visuais e auditivas.

A demência desenvolve-se tardiamente e a morte geralmente ocorre com o paciente já num estado de mutismo acinético. ^(1,26)

Neuropatologicamente, os cérebros dos pacientes apresentam grandes agregados de proteína priónica, alguns dos quais englobados em vacúolos, a que se dá o nome de placas floridas (*florid plaques*). ⁽¹⁾

Estes agregados são abundantes ao nível do córtex cerebral e do córtex cerebelar. Também nesta variante se observam alterações espongiiformes difusas, gliose e perda neuronal, mais severas nos gânglios da base e tálamo. ⁽²⁶⁾

Até à data, todos os casos são homozigotos para a metionina no codão 129 da PRNP.

4. Diagnóstico

O diagnóstico definitivo da maioria das doenças priônicas humanas apenas é possível através do exame neuropatológico do tecido cerebral, obtido por biópsia cerebral ou autópsia.

No entanto, existem métodos recentes que, associados a determinados achados clínicos (nomeadamente demência e mioclonias), permitem estabelecer, de forma fiável, diagnósticos *in vivo* prováveis ou possíveis. É o caso do EEG, da RM e da análise do LCR. ⁽⁴⁸⁾

4.1. Eletroencefalograma

O método mais utilizado na atualidade para estabelecer um diagnóstico provável de CJD é o eletroencefalograma (EEG).

Na CJD, o EEG apresenta complexos periódicos de ondas abruptas (PSWC) típicos (Figura 1).



Figura 1 - EEG apresentando PSWC trifásicos generalizados numa frequência de aproximadamente 1/s. Wieser et al (2006) ⁽¹¹⁾

Morfologicamente, os PSWC consistem em ondas estreitas simples (incluindo ondas bifásicas e trifásicas) ou em complexos que englobam *spikes*, *polispikes* e ondas lentas, com uma duração típica de 100-600 ms, recorrendo a cada 0,5-2 s. Como base, está, geralmente, presente uma atividade generalizada de baixa voltagem. ⁽¹¹⁾

Os PSWC clássicos, bilaterais e difusos, geralmente marcam um estágio progressivo da CJD. Este padrão pode ser precedido por alterações não específicas como lentificação do ritmo ou FIRDA (atividade delta rítmica frontal intermitente). ⁽⁴⁸⁾

Regra geral, os PSWC não estão relacionados com a ocorrência das mioclonias. Segundo Traub e Pedley (1981), as descargas síncronas bihemisféricas (como as PWSC) não implicam um foco ao nível de estruturas profundas da linha média mas sim uma sincronização ao nível do corpo caloso. Pensa-se que as ondas estreitas no EEG serão, assim, o resultado de descargas síncronas corticais enquanto as mioclonias resultam de descargas semelhantes ao nível o tronco cerebral ou medula espinal. ^(11,49)

Os PSWC podem não ser detetáveis se o EEG for feito muito precocemente ou muito tardiamente no curso da doença.

PSWC poderão ocorrer de forma lateralizada ou apresentar uma distribuição unilateral (particularmente em pacientes com iCJD), podendo fazer recordar descargas epileptiformes periódicas lateralizadas (PLED), apesar de estas, ao contrário das PSWC, desaparecerem cerca de 2 semanas depois de lesão aguda, estarem associadas a convulsões epiléticas e de não serem influenciadas por estímulos externos.

Foi sugerido que a ocorrência de PSWC lateralizados pode refletir estágios precoces da doença, quando ainda não existe uma doença cortical difusa e que, com o curso da doença, se evolua para o padrão bilateral típico.

Os PSWC são mais proeminentes durante o período de vigília e tendem a desaparecer durante o sono, para além de que podem ser atenuados por medicação sedativa, sobretudo benzodiazepinas como midazolam e diazepam.

4.1.1. EEG no sCJD

Em pacientes com sCJD, os PSWC são bastante comuns (ocorrem em aproximadamente dois terços dos pacientes) e bastante específicos (ocorrem apenas em 5-7% do pacientes com declínio cognitivo rapidamente progressivo com outras causas).

O EEG apresenta variações características durante o curso da sCJD, variando desde achados não específicos (como lentificação difusa ou FIRDA em estágios iniciais), aos PSWC típicos nas fases médias e tardias da doença, até a traçados arreativos de coma nos registos EEG pré-terminais.

Curiosamente, os complexos PSWC ocorrem em pacientes com subtipos MM e MV mas apenas raramente em pacientes homozigóticos para a valina no codão 129. A razão para este facto permanece desconhecida. Estes complexos também tendem a ocorrer mais frequentemente em pacientes com PrP^{sc} tipo 1. ⁽¹¹⁾

4.1.2. EEG na fCJD

Os PSWC são achados pouco comuns em pacientes com CJD genética. Estes complexos são mais frequentes em pacientes com fCJD (ocorrem em cerca de 10% dos casos) do que nas doenças priónicas genéticas FFI e GSS e não se verificam em pacientes com fCJD por mutações no codão 178, 200 ou 210.

4.1.3. EEG na iCJD

Os achados de EEG em pacientes com iCJD são semelhantes aos encontrados na sCJD.

EEG sequenciais realizados durante o período de incubação em pacientes que adquiriram iCJD através de elétrodos profundos contaminados permitiram verificar uma alteração progressiva na evolução dos EEGs: desde, ao início, lentificação focal progressiva no local de colocação do elétrodo contaminado, passando a atividade teta lenta pontiaguda intermitente nos estágios intermédios e culminando, nos estágios finais, em dispersão dos PSWC com diminuição progressiva da amplitude da EEG. ⁽¹¹⁾

4.1.4. EEG na vCJD

Num estudo publicado em 2000, Will e colaboradores avaliaram, através de EEG, um *cohort* de 33 casos de vCJD e verificaram na maioria dos casos atividade lenta não específica. Cinco dos pacientes apresentaram mesmo traçados de EEG normais apesar dos sinais neurológicos simultâneos. Apenas 2 dos registos EEG foram considerados sugestivos de CJD, apesar de nenhum apresentar os PSWC típicos da sCJD. ⁽⁵⁰⁾

Ademais, consultando os critérios de diagnóstico de vCJD (consultar anexo 10.1), verifica-se que as PSWC não ocorrem nesta variante.

Em 2004, Steinhoff e colaboradores desenvolveram um estudo que comprovou o alto valor diagnóstico do EEG na CJD, com sensibilidade de 64%, especificidade de 91% e valores preditivos positivos e negativos de 95% e 49% respetivamente. ⁽⁵¹⁾

4.2. RMN

As imagens por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) são uma importante ferramenta no diagnóstico precoce de CJD. Neste âmbito pode recorrer-se aos métodos DWI (RM de difusão), que produz imagens *in vivo* de tecidos biológicos ponderadas com as características microestruturais locais da difusão de água, e FLAIR, que anula os efeitos dos fluidos na imagem.

4.2.1. RMN na sCJD

Anormalidades nas imagens de RMN em pacientes com sCJD são conhecidas desde 1988. Finkenstaed e colaboradores descreveram presença de alterações em 79% dos pacientes com sCJD (n=29). ^(52,53)

De entre as alterações encontradas destaca-se um hipersinal ao nível dos gânglios da base, geralmente simétrico apesar de, ocasionalmente, se poder observar um envolvimento assimétrico do corpo estriado. Estas alterações podem ocorrer precocemente, antes mesmo das alterações ao EEG se tornarem evidentes. Este achado apresenta uma sensibilidade de 67% e uma especificidade de 93% para o diagnóstico de sCJD. ⁽⁵⁴⁾

Menos frequentemente, podem observar-se à RMN acentuação do hipersinal na metade anterior do putâmen, aumento na dimensão e número dos espaços de Virchow-Robin, alterações no globo pálido, tálamo e na substância cinzenta periaquedutal e sinal intenso e de expansão no córtex cerebral e cerebelar.

Na sCJD, a atrofia cortical é um achado tardio à RMN e o grau da atrofia está relacionado com a duração da doença. Hipersinal da substância branca pode ser visto, também, ao nível do *centrum semiovale*, quer na sCJD quer na vCJD. ⁽⁵²⁾

Na seguinte imagem apresentam-se alguns exemplos de alterações à RMN em pacientes com CJD (Figura 2):

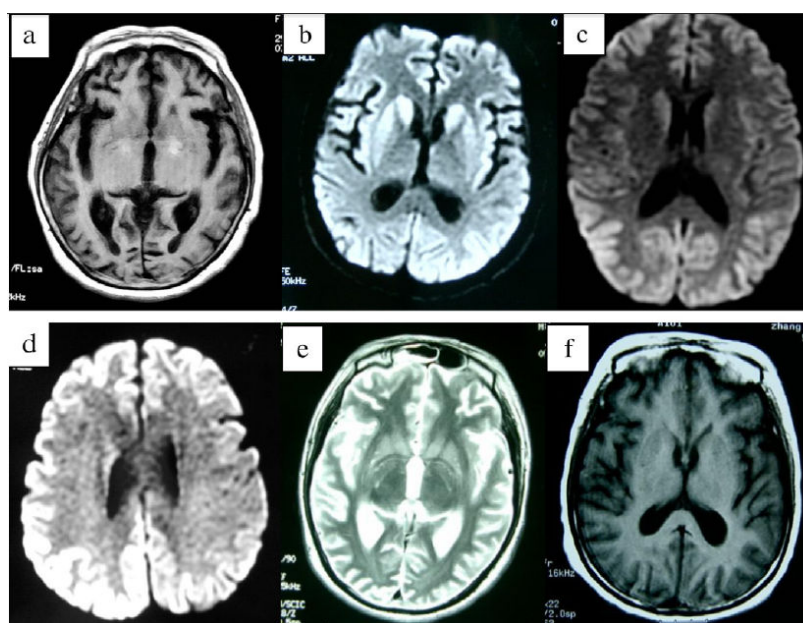


Figura 2 - Imagens de RMN axiais de pacientes com sCJD. (a) sinal de intensidade aumentada nos gânglios da base (FLAIR); (b) hipersinal nos gânglios da base, insula bilateral e córtex frontal e occipital (DWI); (c) hipersinal no córtex occipital bilateralmente (DWI); (d) hipersinal por todo o córtex (DWI); (e) sinal de intensidade aumentada nos gânglios da base (T2-weighted); (f) ligeira atrofia cerebral (T1-weighted). Tian et al (2010) ⁽¹²⁾

4.2.2. RMN na fCJD

O número de mutações capaz de levar ao desenvolvimento de fCJD é muito elevado. No entanto, dois estudos permitem perceber o papel da RM no diagnóstico de fCJD em três tipos específicos de mutações.

Num estudo levado a cabo por Nitrini e colaboradores (2001), foram estudados dois pacientes, um com mutação no codão 183 e outro com mutação no codão 210. Em ambos, imagens em DWI mostraram um hipersinal no estriado bem como em áreas corticais da ínsula e dos lobos frontal e parietal, bilateralmente. ⁽⁵⁵⁾

Em 2013, Teresawa e colaboradores avaliaram um paciente com mutação no codão 180. Imagens iniciais em DWI revelaram um hipersinal no córtex occipital direito. Três meses depois, registou-se um ligeiro aumento de achados anormais e, 8 meses depois, verificou-se uma expansão da área do hipersinal no lobo temporal. ⁽⁵⁶⁾

4.2.3. RMN na iCJD

Até à atualidade, estudos realizados em pacientes com iCJD concluíram que as imagens de RMN são, frequentemente, normais ou apresentam atrofia difusa não específica.

Num estudo de 1996, levado a cabo por Santos e colaboradores, foram estudados doente com iCJD através de imagens de RMN de baixo campo e em nenhum foi encontrado mais do que atrofia cerebral progressiva.

No entanto, os últimos estudos de RMN de maior campo magnético mostram novos achados, nomeadamente hipersinal simétrico ao nível dos gânglios da base, tálamo, córtex e substância branca periventricular com ou sem anormalidades na substância cinzenta.

O facto de Santos e colaboradores (1996) terem desenvolvido o seu estudo em estágios iniciais da doença pode explicar os achados subtis e pouco usuais, apenas visíveis usando uma janela muito estreita.

Um dado que importa reter é que, apesar da frequência de alterações da substância cinzenta, em todos os casos em que a histologia foi especificamente relatada, a ausência de sinais de lesão cortical na RMN não indica ausência de patologia no córtex. ⁽⁵⁷⁾

4.2.4. RMN na vCJD

Estudos levados a cabo no final do século XX/início do século XXI permitiram concluir que existem sinais nas imagens de RMN que podem servir de importante ferramenta de diagnóstico da vCJD.

Em 1999, Coulthard e colaboradores publicaram um estudo onde compararam os resultados da RMN de paciente com vCJD com os de um grupo controlo sem anormalidades neurológicas. Os pacientes com vCJD apresentaram, em relação aos pacientes-controlo, um sinal de maior intensidade ao nível do tálamo dorsomedial (aparência de «taco de hóquei»), tálamo posterior (ou núcleo pulvinar) e região periaquedutal e, entre si, um aumento significativo da intensidade do sinal no tálamo posterior relativamente ao tálamo anterior. ⁽⁵²⁾

Já em 2000, Zeidler e colaboradores publicaram um estudo onde confirmaram que um hipersinal simétrico na área pulvinar do tálamo em imagens de RMN é fortemente sugestivo do diagnóstico de vCJD.

Estas alterações foram chamadas de «sinal pulvinar», encontrado em 79% dos casos histologicamente confirmados. (figura 3)

Também poderão ser observados hipersinal na substância cinzenta periaquedutal e talâmica medial e ausência de atrofia cerebral.

Este estudo permitiu, ainda, calcular os valores de sensibilidade e especificidade das alterações radiológicas na RMN para o diagnóstico de vCJD, respetivamente 78% e 95%. ⁽⁵⁸⁾

Assim, atualmente, o sinal pulvinar é o melhor indicador de diagnóstico não invasivo da vCJD, apesar de ele poder estar presente na hipertensão intracraniana benigna, síndrome de Alpers, encefalite pós-infecciosa e na doença da arranhadela de gato. ⁽⁵⁸⁾

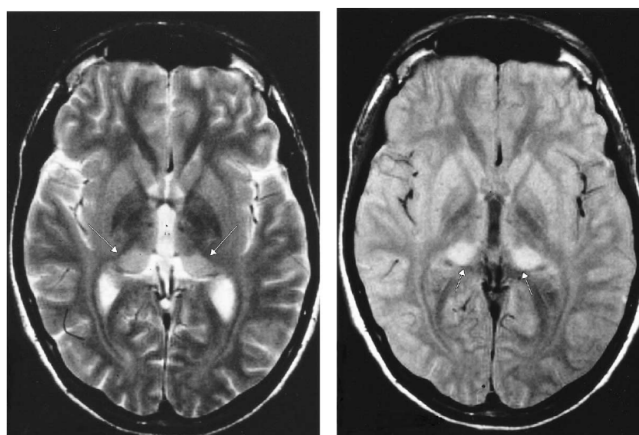


Figura 3 - Sinal pulvinar em caso de vCJD histologicamente comprovado; Direita: RM axial T2-weighted apresentando hipersinal no núcleo pulvinar do tálamo (setas); Esquerda: estas alterações são mais notadas em 'proton-density-weighted images'. Zeidler et al (2000) ⁽⁵⁸⁾

4.3. Pesquisa de biomarcadores no LCR

Até agora, um grande número de biomarcadores foi investigado como auxiliar no diagnóstico diferencial de sCJD e vCJD. Estes incluem, entre outros, NSE (*neuron-specific enolase*, enolase neuronal específica), proteína Tau, S-100 β , amiloide β (A β_{1-42}) e a proteína 14-3-3.

Estudos confirmaram que a detecção da proteína 14-3-3 no LCR é o melhor biomarcador de CJD quando a média de duração da doença é inferior a 1 ano.

Infelizmente, a proteína 14-3-3 apresenta uma baixa sensibilidade quando a duração da sCJD, vCJD, fCJD ou iCJD excede 1 ano. ⁽⁵⁹⁾

4.3.1. Biomarcadores do LCR na sCJD

Em paciente com sCJD, a análise do LCR através de eletroforese permitiu identificar a presença da proteína 14-3-3.

No entanto, verificam-se resultados falsos-positivos em pacientes com encefalite viral, doença paraneoplásica ou enfarte, em paciente com encefalite de Hashimoto, encefalopatia metabólica e esclerose lateral amiotrófica que podem mimetizar sCJD e, também, em pacientes com outros tipos de demência com evolução inferior a 1 ano.

Nos pacientes com sCJD com duração da doença superior a 1 ano regista-se uma baixa sensibilidade (70%).

Apesar de tudo, múltiplos estudos confirmaram que a detecção da proteína 14-3-3 por *Western-blot* foi o melhor biomarcador de sCJD com sensibilidade e especificidade médias de 92%. ⁽⁵⁹⁾

4.3.2. Biomarcadores do LCR na fCJD

Nos casos de fCJD, nomeadamente nas mutações que mimetizam a sCJD (por exemplo E200K, V200I), a pesquisa da proteína 14-3-3 apresenta valores de sensibilidade e especificidade similares aos verificados na sCJD.

Por outro lado, nas mutações que resultam em longa duração de doença (ex: inserção de octapeptídeo, D178N, M129), a proteína 14-3-3 foi, na maioria dos casos, ausente. ⁽⁵⁹⁾

Num estudo recente, de 2011, Meiner e colaboradores verificaram que os biomarcadores Tau e 14-3-3 do LCR estão elevados quer nos casos de fCJD quer nos casos de sCJD. No entanto, segundo os mesmos autores, a pesquisa de Tau apresenta maior especificidade que a pesquisa da proteína 14-3-3, recomendando-se, por isso, uma maior utilização. ⁽⁶⁰⁾

4.3.3. Biomarcadores do LCR na iCJD

Diversos estudos confirmaram a presença de proteína 14-3-3 no LCR de pacientes com iCJD.

Nos trabalhos de Caboclo e colaboradores (2002), Brown (citado por Caboclo) e Appleby e colaboradores (2013) verificou-se que pacientes que adquiriram iCJD por tratamento com hormona de crescimento apresentaram positividade para a presença da proteína 14-3-3 no LCR. ^(61,62)

Kim e colaboradores (2011) relataram o caso de um paciente que adquiriu iCJD por enxerto de dura máter e que veio a apresentar a proteína 14-3-3 no LCR. ⁽⁶³⁾

4.3.4. Biomarcadores do LCR na vCJD

Todos os biomarcadores identificados no LCR de pacientes com sCJD foram pesquisados em pacientes com vCJD mas nenhum apresentou sensibilidade ou especificidade suficientes para se considerarem como teste diagnóstico.

Apenas se se associar a determinação da Tau à deteção de 14-3-3 por Western-blot ou por ELISA se consegue um VPP é elevado (92%) apesar de um baixo VPN (84%).

4.4. Pesquisa de PrP em fluidos biológicos: sangue e urina

Em 2005, Castilla e colaboradores aplicaram a tecnologia PMCA a amostras de sangue de um grupo de roedores sintomáticos infetados com PrP^{Sc}. Esta técnica, ao amplificar a PrP^{Sc}, permitiu a deteção da proteína priónica nas amostras de sangue com sensibilidade de 89% e especificidade de 100%. ⁽⁶⁴⁾

No entanto, a aplicação desta tecnologia para pesquisa de PrP^{Sc} em amostras de sangue humano em fase pré-sintomática é difícil pois, como notaram Brown e colaboradores (2001), o nível de infetividade detetado no SNC de humanos é muito inferior ao detetado no

SNC de roedores, o que faz supor que, ao nível do sangue periférico, essa relação se mantenha. ⁽⁶⁵⁾

De acordo com Gonzalez-Romero e colaboradores (2008), a proteína priónica é excretada na urina a uma concentração dez vezes inferior à registada no sangue. ⁽¹⁴⁾

No entanto, a PrP^{Sc} presente na urina mantém a sua propriedade infecciosa, daí que, mesmo a baixas concentrações, a urina pode ser uma possível fonte de doença subclínica ou mesmo originar doença priónica fatal. ⁽⁶⁶⁾

No seu estudo, Gonzalez-Romero e colaboradores aplicaram a tecnologia PMCA a amostras de urina de roedores infetados com PrP^{Sc} em fase sintomática, permitindo a deteção de PrP^{Sc} com sensibilidade de 80% e especificidade de 100%.

Entretanto, estudos adicionais serão necessários para se aferir com mais precisão a sensibilidade e especificidade da técnica PMCA na deteção de PrP^{Sc} na urina. ⁽¹⁴⁾

4.5. Pesquisa de PrP^{Sc} em biópsia de tecido amigdalino

A proteína PrP^{Sc} é encontrada em elevadas concentrações no Sistema Nervoso, podendo também ser encontrada, em níveis mais baixos de infetividade, em órgãos linfóides, nervos periféricos, músculo esquelético, rins, glândulas mamárias, mucosa olfativa e LCR.

Nos estudos de Hill e colaboradores (1997 e 1999) e de Siddique e colaboradores (2005) foram analisadas, quanto à presença de PrP^{Sc}, amostras amigdalinas de pacientes com CJD obtidas por biópsia ou autópsia (figura 4).

Em todos os estudos se verificou positividade das amostras nos pacientes com vCJD, sem que em nenhuma outra variante se tenha verificado presença de PrP^{Sc}.

Segundo Siddique e colaboradores, a biópsia amigdalina permite diagnóstico *in vivo* de vCJD com sensibilidade e especificidade de 100%.

Portanto, pode-se considerar a biópsia amigdalina como um teste de extrema especificidade e sensibilidade para o diagnóstico de vCJD mas não de outros tipos de CJD. ^(13,20,67)

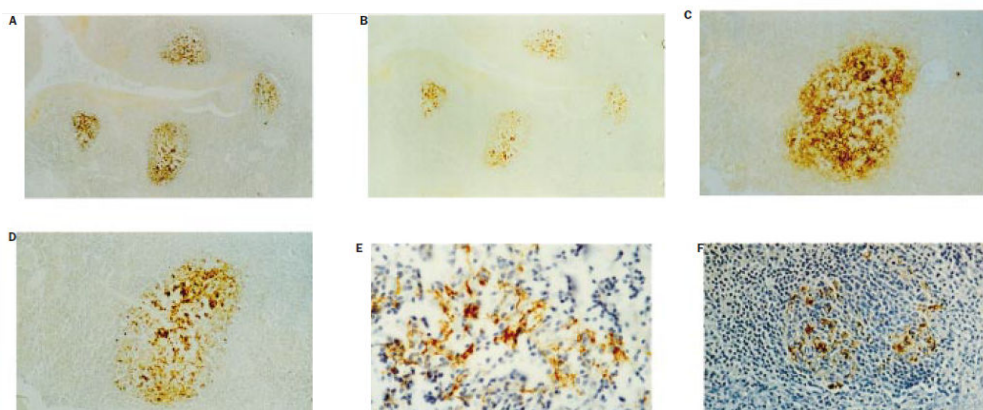


Figura 4 - Imunocitoquímica (A-D) e imunorreatividade PrP (E,F) em amostras de biópsias amigdalinas de paciente com vCJD. Hill et al (1999) ⁽²⁰⁾

4.6. Biópsia cerebral e autópsia

O diagnóstico definitivo de CJD apenas pode ser estabelecido mediante exame histológico de tecido cerebral obtido por biópsia ou autópsia.

A Organização Mundial de Saúde, no documento '*WHO recommended standards and strategies for surveillance, prevention and control of communicable diseases*' estabeleceu os critérios de diagnóstico neuropatológico das quatro variante da Doença de Creutzfeldt-Jakob (tabela 3):

Tabela 3 - critérios neuropatológicos da Doença de Creutzfeldt-Jakob ⁽⁶⁸⁾

| | |
|------------------------|--|
| sCJD, iCJD, fCJD | <ul style="list-style-type: none">• Encefalopatia espongiforme no córtex cerebelar e/ou substância cinzenta subcortical E/OU• Encefalopatia com PrP imunorreactiva (tipos: placas e/ou sináptico difuso e/ou perivacuolar) |
| vCJD | <ul style="list-style-type: none">• Encefalopatia espongiforme com deposição abundante de PrP, em particular múltiplas placas fibrilares de PrP rodeadas por halo de vacúolos espongiformes (placas floridas, ou placas tipo margaridas) e outras placas de PrP, e depósitos de PrP pericelulares amorfos ou perivasculares especialmente proeminentes na camada molecular cerebelar |

A seguinte imagem exemplifica as alterações que podem ser encontradas no tecido cerebral de paciente com CJD (figura 5):

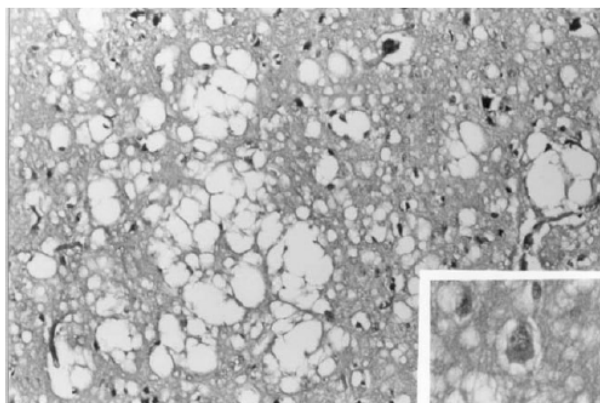


Figura 5 - Alterações espongiformes no SNC. **Imagem Maior:** alterações espongiformes no córtex cerebral (paciente do sexo masculino, de 53 anos, duração da doença 6 meses; H&E, x120. **Imagem Menor:** vacúolos polineuronais em associação com alterações espongiformes no neurópilo (paciente do sexo feminino, de 35 anos, duração da doença 6 meses); H&E, x320. Mahadevan et al (2002) ⁽⁶⁹⁾

O grau e a extensão destas alterações neurológicas são variáveis e tendem a progredir no decorrer na doença, daí que estabelecer o diagnóstico *in vivo* de CJD por via de pequenas amostras de tecido cerebral nas biópsias pode ser difícil se a área cerebral com alterações histomorfológicas não for biopsada. Entretanto, a imunohistoquímica e a análise por Western-blot têm ajudado a contornar este problema mesmo perante pequenas amostras. ⁽⁶⁹⁾

A biópsia

Segundo Tanwani e colaboradores (2003), a biópsia cerebral apresenta uma precisão de 97% no estabelecimento do diagnóstico de CJD. ⁽⁴⁾

A decisão médica de realização de biópsia cerebral não é fácil.

Muitos neurocirurgiões ou hospitais recusam-se a realizar biópsias cerebrais em pacientes com possível CJD devido ao risco de transmissão da doença aos profissionais de saúde envolvidos ou a futuros doentes.

Para além disso, e uma vez que as imagens por RMN e os biomarcadores do LCR permitiram uma grande melhoria na capacidade de diagnóstico de uma provável CDJ, os riscos de realizar uma biópsia cerebral em paciente com suspeita de CJD frequentemente superam os benefícios. ⁽⁷⁰⁾

A autópsia

É fortemente recomendado que as famílias dos pacientes permitam a realização da autópsia por inúmeras razões.

Desde logo porque, para muitas famílias, a confirmação da CJD pela autópsia é uma forma de comprovar a irreversibilidade da doença, o que transmite alguma paz de espírito aos familiares pois é o reconhecimento de que nada mais havia a fazer para salvar a vida do seu familiar. Também no campo da pesquisa científica a autópsia é importante, uma vez que a CJD é uma doença rara e a colheita de tecidos infetados é de vital importância para que a pesquisa nessa área possa evoluir. A análise do tecido cerebral na autópsia permite, também, uma vigilância contínua, especialmente no que diz respeito a novas manifestações atípicas da doença ou a novas formas de doença priónica de transmissão animal-Homem que possam surgir.

No entanto, também existem barreiras à realização de autópsia. O receio de transmissão de priões aos profissionais de saúde envolvidos é uma delas e uma outra prende-se com a relutância familiar, comum a vários contextos, em realizar autópsias. ⁽⁷⁰⁾

Tanwani e colaboradores enumeraram uma série de barreiras que frequentemente são levantadas por familiares, patologistas, neurocirurgiões e funerárias aquando das tentativas de realizar biópsias cerebrais e autópsias (figura 6):

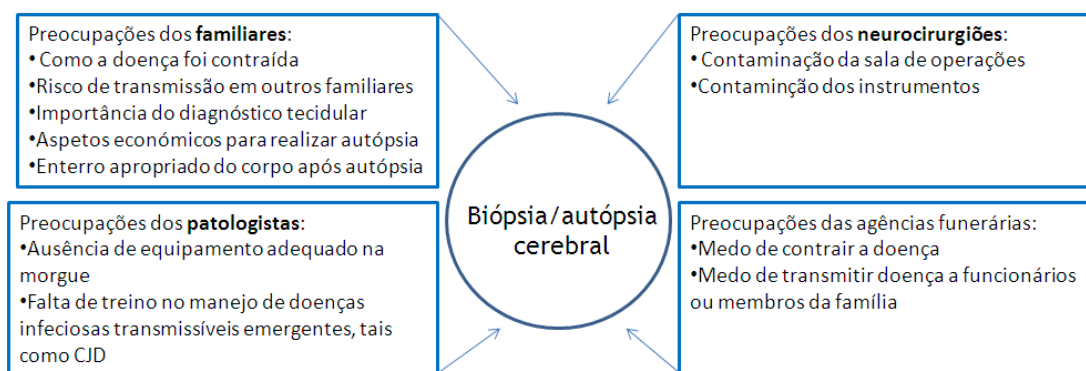


Figura 6 - Ilustração esquemática dos desafios diagnósticos na CJD. Adaptado de Tanwani et al (2003) ⁽⁴⁾

Do estudo de Tanwani e colaboradores emanou, também, uma lista de recomendações que, se seguidas, podem ajudar no diagnóstico de CJD, facilitar a relação médico-paciente-família e auxiliar nos cuidados apropriados de paciente com CJD e seu enterro após realização da autópsia. Entre as recomendações destacam-se:

- programas de educação médica acerca de CJD (fisiopatologia, transmissão, clínica, diagnóstico, abordagem terapêutica) para médicos de família, cirurgiões e patologistas.
- precauções na realização de biópsia cerebral, autópsia e manuseio de tecidos e fluidos de pacientes com suspeita de CJD.
- Métodos de descontaminação e esterilização de instrumentos e salas de operação e autópsia e tratamento dos profissionais de saúde após exposição a piões.
- Enterro apropriado do corpo do paciente falecido com CJD.
- Morgues adequadamente equipadas e patologistas adequadamente treinados.
- Treino adequado do pessoal de enfermagem.
- Promover encontros dos familiares com os profissionais de saúde para percepção da ansiedade e receios dos familiares.
- Fornecer literatura com informações atuais e pesquisas acerca de doença à família
- Desenvolver *guidelines* consensuais destinadas a funerárias para um correto enterro.

4.7. Testes genéticos

A proteína priônica humana resulta da expressão do gene PRNP. As formas hereditárias de CJD caracterizam-se, assim, pela presença de mutações nesse gene, detetáveis aquando de estudos do DNA do indivíduo afetado.

Filhos biológicos e irmãos de indivíduos com fCJD têm um risco de 50% de apresentar mutações no referido gene e netos de indivíduos com fCJD terão um risco de 25%.

Por isso, indivíduos em risco de fCJD podem ser submetidos a teste genético préssintomático para verificar se possuem, ou não, mutações no gene PRNP.

Até à realização do teste genético, os pacientes em risco vivem na incerteza, uma vez que a probabilidade de apresentarem negatividade para a mutação é igual à probabilidade de apresentarem positividade.

Não existem *guidelines* específicas para a utilização de testes genéticos na CJD.

No entanto, pode tentar-se contornar o problema consultando as *guidelines* da *Huntington's Disease Society of America* para os testes genéticos da Doença de Huntington.

Assim, considera-se como *standard* dos cuidados médicos o acompanhamento em consultas de aconselhamento genético dos indivíduos que queiram realizar o teste genético. Nestas consultas pretende-se que o paciente compreenda o impacto que o seu padrão genético pode ter na sua vida.

Segundo as *guidelines* actuais para a Doença de Huntington, os testes genéticos apenas podem ser realizados quando o paciente tem idade superior a 18 anos e participa em consultas de aconselhamento genético (que têm como grande objetivo determinar a preparação e a capacidade emocional do indivíduo para ouvir o resultado do teste). ^(70,71)

4.8. Os critérios de diagnóstico por variante da CJD

Nem todos os métodos referidos anteriormente são requeridos para o estabelecimento de diagnóstico de CJD definitivo, provável ou possível.

No documento “*WHO recommended standards and strategies for surveillance, prevention and control of communicable diseases*”, a Organização Mundial de Saúde apresenta os critérios de diagnóstico para cada uma das formas da doença - a esporádica, a iatrogénica, a familiar e a variante (consultar anexo 10.1).

5. Diagnóstico diferencial

Quando um paciente se apresenta com demência rapidamente progressiva, mioclonias e PSWC ao EEG, o diagnóstico de provável CJD é, geralmente, considerado. ⁽¹⁰⁾

No entanto, a baixa incidência da CJD, a inespecificidade da apresentação clínica precoce, a variabilidade na duração da doença e a falta de reconhecimento desta condição clínica entre profissionais de saúde faz com que o diagnóstico de CJD seja difícil, contribuindo para que esta patologia continue a ser subdiagnosticada. ⁽⁷²⁾

Um correto diagnóstico diferencial é, por isso, fundamental.

Um dos maiores desafios que os médicos encontram no diagnóstico diferencial de CJD prende-se com a grande variedade de patologias que se apresentam com um quadro de demência rapidamente progressiva e, como tal, mimetizam a CJD. Acresce a isto o facto de a CJD ser uma doença de baixa incidência se comparada com as outras formas de demência rapidamente progressiva.

Nos trabalhos de Zerr e Poser (2002), Patterson e colaboradores (2012) e Kojima e colaboradores (2013) enumeram-se condições médicas que, com frequência, são erradamente diagnosticadas como CJD.

Como diagnóstico diferencial de sCJD, esses trabalhos destacam a Doença de Alzheimer, a Demência por Corpos de Lewy e a Demência Fronto-Temporal. Quanto ao diagnóstico diferencial de vCJD são destacadas a encefalite vírica, a encefalomielite paraneoplásica e a depressão.

Na DA o declínio cognitivo decorre ao longo de um período superior a uma década e vão surgindo, gradualmente, alterações comportamentais e de personalidade e comprometimento das atividades de vida diária.

No entanto, em alguns casos, pode apresentar-se de forma rapidamente progressiva, os pacientes podem apresentar mioclonias, PSWC ao EEG e presença de 14-3-3 no LCR, daí que a confusão com sCJD seja, nestes casos, frequente.

A diferença residirá nos achados imagiológicos. Na sCJD, as imagens de RM demonstram um sinal hiperintenso bilateral no núcleo caudado e putâmen e ausência de atrofia, enquanto na DA existe atrofia cortical difusa.

Também a idade de início dos sintomas permite a distinção das patologias. A incidência de DA vai aumentando com a idade, enquanto o início de sCJD raramente ocorre após os 80 anos. ⁽⁷³⁾

A DCL apresenta-se com quadro de demência progressiva, flutuações da função cognitiva, alucinações visuais e sinais extrapiramidais.

A evolução tende a ser mais lenta que na sCJD, com uma esperança de vida de 5-8 anos. Mioclonias e PSWC poderão estar presentes. ⁽⁷⁴⁾

A imagiologia ajuda na distinção entre DCL e sCJD. À RM, os pacientes com DCL geralmente não apresentam sinal hiperintenso no núcleo caudado ou putâmen, ao contrário da sCJD. ⁽⁷³⁾

A DFT apresenta-se alterações do comportamento e personalidade em estágios precoces da doença, com possível desenvolvimento de sinais extrapiramidais (rigidez, tremor, acinesia). À RMN apresentará atrofia do lobo frontal e/ou temporal. ⁽⁷³⁾

As encefalites víricas, provocadas por herpes simples vírus, vírus da encefalite japonesa, ou HIV apresentam-se com início agudo de febre, cefaleia, confusão e, por vezes, convulsões e o comprometimento da memória tem uma evolução mais rápida que a sCJD. ⁽⁷³⁾

A similaridade com sCJD prende-se, sobretudo, com a multifocalidade e rapidez de instalação dos sintomas. ⁽⁷²⁾

Dentro das doenças paraneoplásicas que podem mimetizar sCJD, destaca-se a encefalomielite paraneoplásica (PEM) que se associa, frequentemente, a cancro do pulmão (80% dos casos) e pode envolver múltiplas áreas do sistema nervoso. A apresentação clínica inclui comprometimento cognitivo, alterações da personalidade e comportamento, depressão, ansiedade, alucinações e convulsões. A distinção entre PEM e sCJD é feita por análise do LCR. A proteína 14-3-3 pode ser encontrada na PEM mas os sinais inflamatórios (população celular e proteínas aumentadas) raramente se observam na sCJD.

É possível que a apresentação clínica precoce da CJD consista apenas em sintomas psiquiátricos e, quando assim acontece, frequentemente se faz um diagnóstico errado de depressão. ⁽⁷⁵⁾

A depressão é pouco usual na sCJD mas é uma característica da vCJD. De facto, a primeira referência dos pacientes com vCJD é, geralmente, para o psiquiatra e cerca de 60% dos pacientes apresentam-se com sintomatologia psiquiátrica como ansiedade, insónia ou retração. ⁽¹⁾

Por isso, CJD deve ser considerada no diagnóstico diferencial de pacientes que apresentem sinais neurológicos focais associados a sintomatologia psiquiátrica. Nestes casos, o exame neurológico, a EEG e a RM ajudarão no diagnóstico destes pacientes. ⁽⁷⁶⁾

Apesar de não figurar nas principais causas de erros de diagnóstico de CJD, o acidente vascular cerebral (AVC) pode, por vezes, mimetizar CJD.

Há dois casos clínicos japoneses de pacientes com CJD mas cuja apresentação clínica inicial fez suspeitar evento cerebrovascular. Num dos casos, verificou-se instalação aguda de hemiparesia e alteração do estado de consciência enquanto num outro se registaram hemiparesia e alterações de personalidade, concentração e memória com evolução de 2 semanas. ^(77,78)

6. Prevenção e perspectivas terapêuticas

Como é óbvio, apenas é possível prevenir o surgimento das duas variantes adquiridas da CJD (a vCJD e a iCJD) uma vez que etiologia de sCJD não é sequer conhecida e a fCJD resulta de mutações genéticas herdadas impossíveis de alterar no nível atual da ciência.

A prevenção da transmissão de CJD nos países europeus apenas foi verdadeiramente levada a sério quando, em 1996, foram descritos os primeiros casos de vCJD no Reino Unido e em França.

Desde então, como prevenção da vCJD, implementaram-se medidas de controlo da carne bovina, exportação de gado e controlo dos produtos contendo matéria bovina e foi estabelecida regulação de segurança alimentar, incluindo a retirada de produtos de risco do mercado alimentar.

O leite e derivados foram deixados de fora da regulamentação por não se crer que apresentem risco de transmissão do agente da BSE. ⁽⁷⁹⁾

Duas formas frequentes de aquisição de iCJD são os transplantes de órgãos, tecidos ou fluidos humanos infetados e a contaminação por instrumentos cirúrgicos.

Em 1997 a WHO elaborou um relatório (*'Report of a WHO Consultation on Medicinal and other Products in Relation to Human and Animal Transmissible Spongiform Encephalopathies'*) onde fez uma série de recomendações com vista à minimização deste tipo de transmissão priónica. ⁽⁸⁰⁾

Segundo essas orientações, deve-se:

- vedar a doação de sangue e derivados aos indivíduos tratados com hormona de crescimento ou gonadotropina obtidas de hipófise humana, aos indivíduos com história familiar de CJD, GSS ou FFI e aos indivíduos que receberam transplante de dura máter;
- evitar obtenção de hormona de crescimento e de gonadotropina a partir de hipófises humanas;
- evitar recorrer a enxertos de dura-máter; se não houver alternativa, apenas se deve utilizar dura-máter de doadores cuidadosamente rastreados e depois de sujeita a tratamentos de inativação priónica;
- nos transplantes de córnea, seleccionar cuidadosamente os doadores e, durante o procedimento, utilizar equipamento devidamente esterilizado.

Os priões resistem aos métodos de descontaminação e esterilização convencionais, especialmente em superfícies de aço inoxidável. Detergentes neutros (especialmente não-iónicos), dióxido de cloro, alcoóis, permanganato de potássio, peróxido de hidrogénio, aldeídos, radiação ultravioleta e óxido de etileno não são efetivos.

Assim, para redução da infetividade dos agentes priónicos recomenda-se uso de (1):

- Autoclave a 134° C por, no mínimo, 18 minutos num positivo de carga porosa ou
- Autoclave gravitacional, a temperaturas *standard* por 1h ou
- Imersão de instrumentos em 1mol/L de hidróxido de sódio ou concentrado de hipoclorito de sódio por 1h.

Não existe, atualmente, qualquer tratamento curativo para as formas humanas ou não humanas das doenças priónicas.

Uma vez que a acumulação de PrP^{Sc} no encéfalo é um marco essencial na patogenia das doenças priónicas, as estratégias que vêm sendo estudadas e testadas nas últimas décadas para o seu tratamento têm esta proteína como alvo principal. ⁽¹⁾

As pesquisas assentam em três vertentes que poderão levar à depleção de PrP^{Sc}: prevenção da conversão de PrP^C em PrP^{Sc}, por estabilização da PrP^C; interferência na interação entre PrP^C e PrP^{Sc}; reversão da PrP^{Sc} a um estado sensível à protease. ⁽¹⁷⁾

Existem inúmeras moléculas que interagem com a PrP^{Sc}, interferindo com a sua propagação celular. É o caso de polianiões, de agentes antibacterianos polienos, de tetrapirróis e poliaminas. No entanto, todos têm utilidade limitada devido à sua baixa biodisponibilidade no SNC, por fraca passagem na barreira hemato-encefálica (BHE), e pela sua significativa toxicidade. ⁽¹⁶⁾

Na tabela 4 apresentam-se alguns dos fármacos recentemente estudados para tratamento de doenças priónicas, com a respetiva ação terapêutica e limitações ao seu uso.

Tabela 4 - Fármacos, ação terapêutica e limitação ⁽¹⁶⁾

| Fármaco | Ação terapêutica | Limitações |
|---|---|---|
| Derivados tricíclicos da acridina (como a quinacrina) | - Inibição da acumulação de PrP ^{Sc} <i>in vitro</i> | - Não tem efeito sobre a resistência à protease da PrP pré-existente - Não previne a formação de PrP ^{Sc} |
| Fenotiazidas | - Inibição da acumulação de PrP ^{Sc} <i>in vitro</i> | - Não tem efeito sobre a resistência à protease da PrP pré-existente - Sem efeito detectável em modelo animal |
| Iododoxorrubicina | - Reduz a resistência da PrP à acção da proteinase - Atenuação da infecciosidade da PrP <i>in vitro?</i> | - É tóxica no SNC - Apresenta fraca passagem pela BHE |
| Tetraciclina | - Apresentam perfil toxicológico seguro | |

| | | |
|--|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none">- Alguns derivados são activos no SNC- <i>In vivo</i> e <i>in vitro</i>, reduzem a resistência da PrP^c à proteinase K- <i>In vitro</i>, reduzem a infectividade da PrP^{Sc} | |
|--|--|--|

Em 2001, num ensaio laboratorial em ratos, Enari e colaboradores verificaram que a utilização de anticorpos contra PrP^c não apenas previne a infeção das células suscetíveis como cura, cronicamente, as culturas celulares infectas com PrP^{Sc}.⁽¹⁶⁾

Também em 2003, White e colaboradores chegaram a conclusões similares, ao verificarem que a replicação de príões pode ser suprimida de forma efetiva através de imunização passiva, com a ressalva de que, uma vez ultrapassado o período de incubação e iniciados os sinais clínicos, a imunização com anticorpos anti-PrP já não surte efeito.⁽¹⁸⁾

Estes achados sugerem, assim, que a vacinação com anticorpos anti-PrP, com consequente ativação do sistema imunitário, pode interferir na patogénese das doenças priónicas, apesar de serem necessárias investigações adicionais que permitam estabelecer mais claramente o balanço entre os riscos e os benefícios desta abordagem terapêutica.⁽¹⁶⁾

Na última década do século XX, estudos em animais demonstraram que um fármaco venotrópico, o pentosano polissulfato sódico (PPS), tem capacidade de prolongar o tempo de sobrevivência de animais com doença priónica quando administrado diretamente no cérebro, por cateter, antes do início dos sintomas ou, melhor ainda, logo após a inoculação. No entanto, apresenta vários efeitos adversos como convulsões e hematomas cerebrais para além de que não tem efeito curativo.

Em 2003, o fármaco foi administrado a dois pacientes com vCJD. Registou-se um aumento significativo da sobrevida dos pacientes, apesar de outras variáveis poderem ter contribuído para tal aumento da sobrevida como um nível de cuidados médicos muito avançado. Por isso, no geral, não se considera que o PPS apresente claros benefícios terapêuticos na CJD.⁽⁷⁰⁾

Recentemente, Karapetyan e colaboradores (2013) levaram a cabo um estudo em que avaliaram as ações de vários fármacos aprovados para uso humano em roedores com doença priónica. Nesse estudo, o imunossupressor tacrolimus e o anti-histamínico astemizol apresentaram efeitos contra agentes priónicos, nomeadamente a redução dos níveis totais de PrP na célula por parte do tacrolimus e a estimulação da autofagia e prolongamento do tempo de sobrevida dos roedores por parte do astemizol.

Segundo os autores, os resultados permitem considerar o uso de tacrolimus e astemizol para tratamento de CJD e como profilaxia nas doenças priónicas familiares.⁽⁸¹⁾

A eficácia de qualquer tipo de tratamento a aplicar será tanto maior quanto mais precocemente se fizer o diagnóstico da doença priónica, de modo a aplicar os tratamentos antes da ocorrência de danos neurológicos irreversíveis.⁽²⁶⁾

7. Caso clínico

História de admissão

M.N.L.S., doente do sexo feminino, 68 anos é levada ao serviço de urgência do Hospital A pelo filho por quadro de mutismo e recusa alimentar com 2 dias de evolução.

Trata-se de uma paciente que, segundo o filho, sempre teve uma personalidade autoritária que condicionou uma relação difícil com os familiares.

Há cerca de um mês, após discussão com a filha, inicia quadro de apatia, lentificação e dificuldades mnésicas que evoluíram rapidamente, com comprometimento das atividades básicas de vida diária. A fluência verbal diminuiu consideravelmente e iniciou quadro de instabilidade da marcha, com necessidade de auxílio para caminhar. Os familiares notaram, também, início de tremor cefálico.

Desde há duas semanas que está praticamente acamada tendo apresentado, nos últimos dois dias, recusa alimentar.

Apresenta antecedentes pessoais de depressão, diabetes mellitus tipo II, hipertensão arterial e hipotireoidismo. Há mais de 20 anos que lhe foi diagnosticada distímia. Há cinco anos esteve internada no serviço de Psiquiatria do Hospital A por ideação suicida,

Como medicação habitual, o filho declara mirtazapina, venlafaxina, ginkgo biloba, diazepam, memantina e levotiroxina.

À avaliação no SU, a doente não responde a estímulos verbais, não cumpre ordens mas contraria movimentos. Os membros não caem desamparados, havendo maior controlo dos membros superiores quando colocados sobre a face da doente.

Ao exame físico, a auscultação cardiopulmonar e o exame abdominal são normais. Apresenta tensão arterial de 135/69 mmHg, frequência cardíaca de 105 bpm, saturação O₂ de 91% e temperatura auricular de 37,9 °C.

No S.U. foram requisitados hemograma, bioquímica, gasimetria e análise de urina.

O hemograma e a bioquímica apresentam-se normais com exceção de discreto aumento da glicemia, da AST e da ALT. A gasimetria demonstra um pH sanguíneo ligeiramente aumentado, com pCO₂ e pO₂ diminuídos, HCO₃⁻ normal e lactato aumentado. A urina II demonstra presença de hemoglobina (+) e glicose (++) , sendo a urocultura negativa.

Após avaliação pela Psiquiatria, Neurologia e Medicina Interna, conclui-se como diagnóstico de admissão provável mutismo psicogénico, pelo que é internada no serviço de Psiquiatria do Hospital A, com a prescrição da seguinte terapêutica:

- Olanzapina 15 mg id;
- Mirtazapina 15mg id;
- Haloperidol 5mg/1ml sol. Inj. (1ml) SOS;
- Levotiroxina sódica 0,025mg id.

Evolução no Internamento de Psiquiatria

O internamento no Serviço de Psiquiatria dura 8 dias.

Ao longo desse período, a paciente foi medicada com olanzapina (que iniciou numa dose de 15mg id, reduzindo-se gradualmente para 5mg id), mirtazapina 15mg id, haloperidol 5mg/1ml sol. Inj. (1ml) SOS, levotiroxina sódica 0,025mg id e metformina 1000mg 2/d.

Apesar da terapêutica anti-depressiva instituída e dos respetivos ajustes, não há melhoria, registando-se agravamento progressivo do quadro de mutismo.

A TAC crânio-encefálica realizada ao **D2** de internamento é inconclusiva, não existindo “alterações valorizáveis que indiquem lesão aguda, isquémica ou hemorrágica”.

Ao **D5** de Internamento, por agravamento progressivo do quadro, é pedida reavaliação pela Neurologia e pela Medicina Interna.

Ao **D6** de Internamento, na avaliação pela Medicina Interna, a paciente apresenta-se vigíl, não colaborante, verbalizando pouco e de forma impercetível. Hemodinamicamente está estável e encontra-se apirética. ACP e exame abdominal sem alterações. Sem edemas periféricos. Apresenta espasticidade do membro superior direito.

O resultado de uma nova TAC CE, realizada a D5, continua a ser inconclusivo para o caso.

São requisitadas análises: hemograma, bioquímica, coagulação, função tiroideia e urina II.

Verifica-se uma glicemia muito aumentada (281 mg/dL). Regista-se diminuição da AST em relação ao resultado anterior mas um aumento da GGT. A PCR encontra-se aumentada (7,13 mg/dL). A TSH encontra-se aumentada com T3L e T4L normais. A urina II demonstra positividade para leucócitos (++) , glicose (+++) e hemoglobina (++) .

Ao **D8** de Internamento a paciente é avaliada pela Neurologia.

Encontra-se sentada no cadeirão, de olhos abertos. Tenta verbalizar mas os vocábulos são incompreensíveis. Apresenta tremor cefálico distónico e assimetria facial com apagamento de sulco nasolabial à esquerda. É difícil avaliar a força muscular dos membros pela falta de colaboração da doente. Os reflexos osteo-tendinosos (ROT) estão presentes e são simétricos. Apresenta mioclonias multissegmentares.

O quadro clínico sugere, assim, demência rapidamente progressiva com mioclonias. A paciente é transferida para o serviço de Neurologia, com alteração do diagnóstico para «síndrome demencial rapidamente progressivo com mioclonias multissegmentares» e são pedidos os seguintes meios complementares de diagnóstico: amónia e eletroencefalograma (EEG).

Evolução no Internamento de Neurologia

Ao **D9** de Internamento, a paciente mantém-se bem acordada, mas com discurso não percetível. Apresenta mioclonias multissegmentares exuberantes, que se exacerbam com a

mobilização. Parece haver uma diminuição de força muscular à direita. Registam-se ROT vivos, com RCP em flexão bilateralmente.

A amónia é normal (tabela 5) mas o EEG regista desorganização e lentificação difusa acentuada da atividade de base com atividade paroxística, sobretudo ao nível do hemisfério esquerdo anterior (figura 7) (tabela 6). Tal padrão indicia disfunção cerebral pelo que se recomenda controlo evolutivo dentro de dias.

Tabela 5 - Resultado do doseamento da amónia, realizado ao D9 de Internamento

| | Resultado | Valores de Referência |
|---------------|-------------|-----------------------|
| Amónia | 34,0 umol/L | 9,0 - 35,0 |

Tabela 6 - Resultado do EEG realizado ao D9 de internamento

| EEG | |
|------------------|---|
| Conclusão | O padrão descrito indica disfunção cerebral difusa ou multifocal, mais acentuada em área anterior do hemisfério esquerdo. Sugere-se controlo evolutivo dentro de alguns dias. |

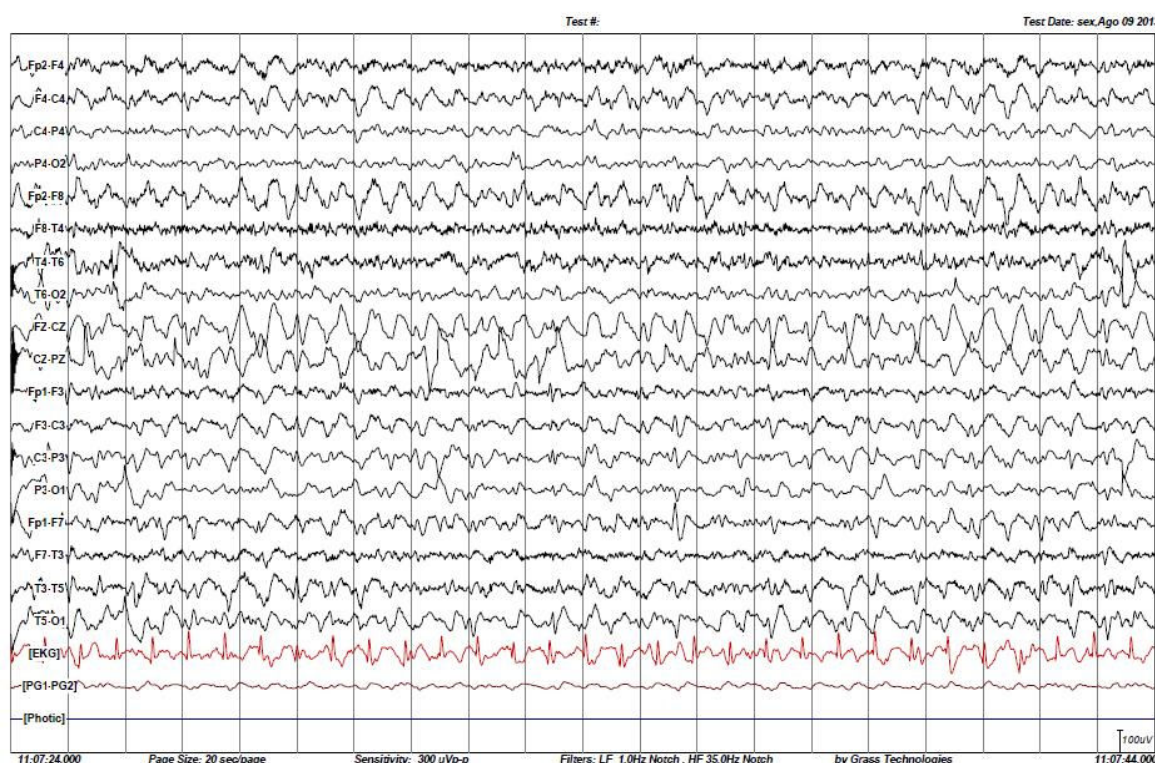


Figura 7 - EEG realizado ao D9 de internamento

É, ainda, agendada RMN com sedação e é pedida bateria de análises (hematologia, bioquímica, função tiroideia, marcadores tumorais, doenças infecciosas e autoimunidade).

Ao D12 de Internamento, a doente mantém o mesmo estado clínico. Está apirética, com tensão arterial normal. Por se notarem alterações urinárias é pedida urina II e

urocultura. Também se constata dejeções diarreicas com cheiro fétido e muco, pelo que é requisitada coprocultura e pesquisa de toxina de *clostridium difficile*.

Entre os resultados das últimas análises requisitadas destacam-se aumento da VS, aumento da TSH com T3L e T4L normais, aumento ligeiro de anticorpos anti-TG. Serologia negativa para HIV, HBV e HCV.

O resultado do teste RPR, da eletroforese de proteínas séricas e da autoimunidade permanecem pendentes.

Ao **D13** de Internamento, o quadro é clinicamente sobreponível, notando-se diminuição da frequência de dejeções diarreicas.

É realizada RMN e repetido EEG. O EEG revela “atividade de base acentuadamente lenta e desorganizada, mais lenta no hemisfério esquerdo e presença de ondas abruptas bi ou trifásicas com periodicidade 0,5 a 1,0 do longo de parte do registo”.

Os achados apoiam o diagnóstico de encefalopatia espongiiforme subaguda (tabela 8). Sugere-se, por isso, repetição dentro de dias.

Tabela 7 - Resultado do EEG realizado ao D15 de internamento

| EEG | |
|-----------|---|
| Conclusão | Nota-se agravamento da alteração da atividade de base e presença de atividade periódica com periodicidade curta - apoia o diagnóstico de encefalopatia espongiiforme subaguda. Sugere-se repetir o registo dentro de alguns dias. |

A pesquisa de toxina de *clostridium difficile* é negativa, aguardando-se, ainda, o resultado das restantes análises requisitadas.

Realizou RMN e foi introduzida na terapêutica *Saccharomyces boulardii* 250mg, 3id e enoxaparina sódica 40mg, subcutânea, id.

Ao **D16** de Internamento a urina II evidencia presença de leucócitos (+), nitritos e hemoglobina (++) na urina. A urocultura identifica infeção do trato urinário por *E. coli* multissensível pelo que se inicia amoxicilina + ácido clavulânico, 2g, id, endovenoso

A RMN encefálica demonstra “discreta acentuação do hipossinal em T1 dos núcleos caudados e putámen anterior com igual acentuação do hipersinal em T2 e Flair, acentuação essa que se verifica também na difusão. Existe também restrição a difusão a nível cortical parieto-occipital bilateral de predomínio esquerdo e a nível de alguns sulcos corticais frontais também com leve predomínio esquerdo”, achados estes compatíveis com Doença de Creutzfeldt-Jakob (figura 8).

Também se verifica “atrofia fronto-temporal bilateralmente, lesões isquémicas de localização cortico-medular com predomínio fronto-parietal e insular, sobretudo à direita, sugestivas de lesões isquémicas em contexto de microangiopatia provavelmente hipertensiva”, achados sugestivos de demência fronto-temporal.

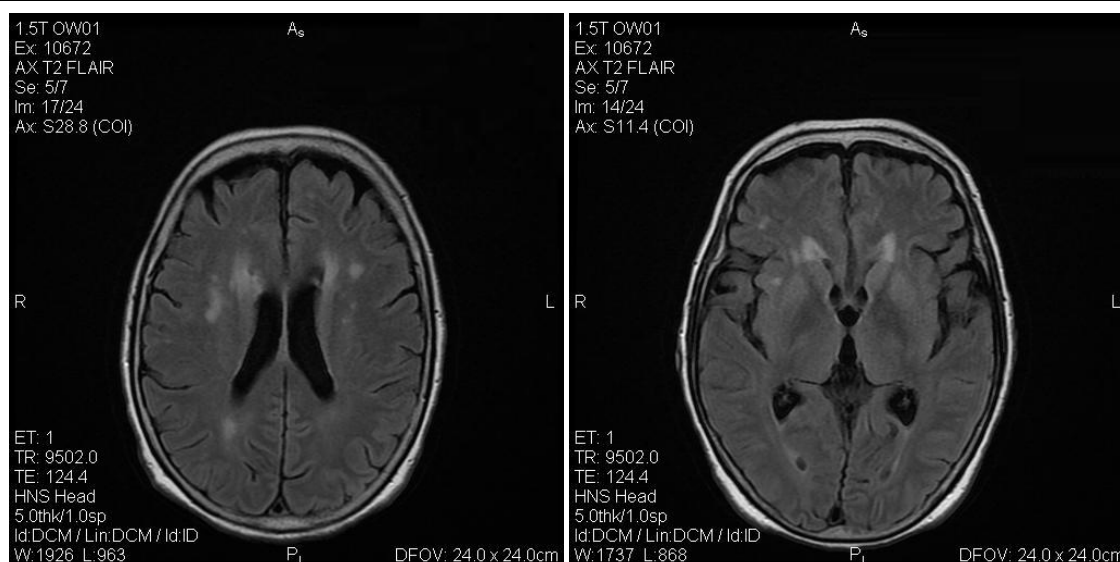


Figura 8 - Imagens da RMN encefálica realizada ao D13 de Internamento

Ao **D20** de Internamento é realizada PL que revela LCR sem células, com glicorráquia e proteinorráquia normais, aguardando-se o resultado do doseamento da proteína 14-3-3.

O estudo citoquímico e microbiológico é normal.

Ao **D22** de Internamento, com estado clínico da doente inalterado, é repetida EEG (tabela 8), que revela “atividade periódica por ondas trifásicas com intervalo de 0,5 a 0,7 segundos, mantendo-se a assimetria descrita nos exames anteriores, com predomínio da atividade periódica e lenta no hemisfério esquerdo”. Uma vez mais, os achados suportam a hipótese clínica de CJD.

Tabela 8 - Resultado do EEG realizado ao D22 de internamento

| EEG | |
|------------------|--|
| Conclusão | A evolução das alterações no EEG, com atividade periódica agora quase contínua e deterioração da atividade de base ao longo de 3 exames (de 09 a 22/08) suporta a hipótese clínica de encefalopatia espongiforme subaguda. |

Regista-se agravamento clínico nos dias subsequentes.

A paciente apresenta-se mais prostrada, com maior recusa alimentar, havendo dificuldades na alimentação e hidratação da doente pelo que se prescreve soro fisiológico. Verificam-se, também, mioclonias multifocais muito frequentes, acentuadas por estímulos tácteis e verbais. A paciente não verbaliza nem parece entender ordens. Ocasionalmente orienta o olhar para o examinador por período breve.

É pedido EEG de controlo. Aguarda-se o resultado do doseamento da proteína 14-3-3.

Ao **D30** de Internamento os familiares informam que não autorizam realização de autópsia no caso de a paciente falecer.

O EEG continua a “revelar atividade periódica praticamente contínua, projeção bilateral com predomínio anterior, intervalo de 0,5 a 0,7 segundos”. Observa-se “atenuação da atividade de base” e “assimetria mais discreta” que nos exames anteriores (tabela 9):

Tabela 9 - Resultado do EEG realizado a D30 de internamento

| EEG | |
|-----------|--|
| Conclusão | As características e evolução continuam a apoiar a hipótese de encefalopatia espongiforme subaguda |

Ao D33 de Internamento verifica-se agravamento clínico, com respiração ruidosa e estado agónico. Pelo stress respiratório inicia morfina 10mg/1mL de solução, 1 a 3ml/h, em perfusão.

As análises pendentes desde D12 (eletroforese das proteínas séricas, RPR e autoimunidade) ficam disponíveis, não apresentando alterações.

O quadro clínico evolui em agravamento progressivo.

Ao D35 de Internamento é solicitado novo EEG (figura 9) (tabela 10) cujo resultado é sobreponível ao anterior, apontando para CJD.

Tabela 10 - Resultado do EEG realizado a D35 de internamento

| EEG | |
|-----------|---|
| Conclusão | Traçado sobreponível ao exame anterior, evidencia atividade trifásica periódica a 0,5/s, quase contínua. Amplitudes sensivelmente reduzidas em comparação com o exame anterior. |



Figura 9 - EEG realizado ao D35 de Internamento

Ao longo do internamento a paciente mantém tendência de prostração progressiva dentro da evolução prevista de uma Doença de Creutzfeldt-Jakob, registando-se agravamento das mioclonias e maior dificuldade respiratória ao **D43** de internamento, razão pela qual se inicia diazepam 10mg/2mL de solução em perfusão e morfina 10mg/1mL de solução, 1 a 3ml/h, em perfusão e é tomada a decisão de não reanimação cardiopulmonar em caso de paragem cardiorrespiratória.

Nos dias seguintes verifica-se agravamento progressivo do estado clínico, com secreção, dispneia e cianose.

Ao **D48** de Internamento, às 12h15, constata-se paragem cardiorrespiratória irreversível, procedendo-se à certificação do óbito e comunicação da família.

O doseamento da proteína 14-3-3 no LCR apenas fica disponível sete dias após a morte da paciente, verificando-se positividade da proteína, corroborando a suspeita de CJD.

8. Discussão e conclusão

Apesar da baixa incidência, a CJD é uma patologia que conduz inevitavelmente à morte, com taxa de mortalidade de 100% em todas as variantes.

Do início dos sintomas à morte decorrem, em média, apenas 8 meses. O quadro clínico caracteriza-se pela evolução rapidamente progressiva de alterações de personalidade e comportamento, comprometimento de funções corticais e de integração sensoriomotora, com estágio final de mutismo acinético. As mioclonias são típicas nos estágios mais avançados da doença e raras à apresentação clínica.

O diagnóstico definitivo da patologia apenas é possível pela observação das alterações espongiiformes e agregados de PrP^{Sc} em amostras de tecido cerebral, obtido por biópsia ou autópsia.

No entanto, muitas técnicas permitem um diagnóstico *in vivo* provável. É o caso do EEG, da RMN e dos biomarcadores do LCR.

No geral, a sensibilidade e especificidade destes métodos nas diferentes variantes da patologia são elevadas, de tal modo que eles figuram nos critérios de diagnóstico de CJD estabelecidos pela WHO, a par das manifestações clínicas típicas referidas.

Em qualquer caso, a tríade demência, mioclonias e EEG típico (com PSWC) deve sugerir ao médico a suspeita de CJD.

Em níveis mais baixos de infetividade do que os registados no SNC, é possível detetar PrP^{Sc} noutros tecidos e fluídos biológicos como os tecidos linforreticulares, o sangue e a urina.

Desse modo, novas técnicas emergiram como possível meio de rastreio e/ou diagnóstico da patologia nomeadamente a aplicação da técnica PMCA a amostras de sangue e urina ou a pesquisa de PrP^{Sc} em amostras de biópsia amigdalina.

São necessários estudos adicionais que permitam aferir com maior precisão a sensibilidade e especificidade da pesquisa de PrP^{Sc} no sangue e urina por PMCA mas, no que diz respeito à biópsia amigdalina, está provada a sua elevada sensibilidade e especificidade no diagnóstico de vCJD, não sendo, no entanto, válida para o diagnóstico das outras variantes.

Os testes genéticos são frequentes em patologias degenerativas hereditárias como a Doença de Huntington. O objetivo é identificar pacientes cujo património genético aumente o risco de desenvolver a doença e capacitá-los para a compreensão do impacto que esse padrão genético pode ter ao longo da vida. Recomenda-se a sua aplicação em paciente com história familiar de fCJD.

A grande variabilidade da apresentação clínica de CJD e a sua baixa incidência contribuem para que ela seja uma patologia subdiagnosticada na atualidade. De facto, os erros de diagnóstico são frequentes pois muitas patologias podem mimetizar CJD. É o caso das demências rapidamente progressivas e da depressão. Muitas vezes, apenas a ausência de

resposta à terapêutica instituída e os resultados de exames complementares permitem corrigir o diagnóstico.

A única forma de impedir mortes por CJD é prevenindo a patologia. A prevenção apenas é possível nas variantes adquiridas (iCJD e vCJD).

Os primeiros casos de vCJD ocorreram em 1996, no Reino Unido, e resultaram da ingestão de carne bovina contaminada. Desde essa data que as autoridades sanitárias do Reino Unido e europeia em geral implementaram restrições ao comércio e transformação de carne bovina. A não progressão para uma epidemia de vCJD parece comprovar a eficácia destas medidas.

A iCJD tende a ser adquirida, sobretudo, a partir de instrumentos cirúrgicos contaminados e de transplantes de órgão, tecidos ou fluidos contaminados. Regulamentação neste âmbito foi criada, com recomendações acerca de esterilização do material para eliminação de príões e também com indicações acerca da restrição à doação de órgãos, tecidos e fluidos.

Atualmente, não existe tratamento para a patologia. Vários fármacos têm sido estudados para impedir a conversão de PrP^c em PrP^{sc}, impedir a acumulação de PrP^{sc} ou para promover a depleção dos agregados de PrP^{sc} e, assim, prevenir ou tratar a CJD. Também a abordagem vacinal com anticorpos anti-PrP foi testada.

Alguns fármacos parecem atrasar a progressão da doença e aumentar a sobrevida, como o PPS. No entanto, até hoje, nenhum se mostrou eficaz no tratamento da patologia.

O caso clínico apresentado relata a admissão e posterior internamento de uma paciente que se apresentou no SU do Hospital A com quadro de mutismo e recusa alimentar com dois dias de evolução. Ao longo do mês anterior vinha apresentado apatia, lentificação e dificuldades mnésicas em agravamento, com afetação da marcha. Nas últimas semanas estava praticamente acamada. Apresentava já um longo historial psiquiátrico, com internamento 5 anos antes por ideação suicida.

O quadro clínico é sugestivo de demência rapidamente progressiva. Neste âmbito, e recordando o capítulo do diagnóstico diferencial desta dissertação, várias hipóteses de diagnóstico podem ser colocadas perante a apresentação clínica, nomeadamente DA, DCL, DFT ou encefalite.

No entanto, os achados clínicos permitem excluir algumas destas patologias.

Desde logo, a evolução rapidamente progressiva do quadro de apatia, lentificação, dificuldades mnésicas, comprometimento da linguagem e da marcha dificilmente fazem supor DA ou DCL, doenças que tipicamente evoluem de forma lenta e gradual ao longo de anos.

Também a encefalite, patologia que causa quadros de comprometimento neurológico rapidamente progressivo, se poderá excluir pela ausência de sinais como febre, cefaleia, fotofobia ou convulsões.

Já a demência fronto-temporal é uma patologia cujas características se adequam ao quadro clínico apresentado. Estão presentes alterações precoces de personalidade e

comportamento bem como sinais extrapiramidais, como tremor. No entanto, esta patologia não foi considerada.

A instalação aguda do quadro clínico logo após discussão com a filha poderia sugerir evento cerebrovascular. No entanto, a ausência de hemiparesia, um sinal cardinal na suspeita de AVC, fez considerar outro diagnóstico.

No caso clínico apresentado, após abordagem no serviço de urgência, com avaliação pela Medicina Interna, Neurologia e Psiquiatria, a doente foi internada no serviço de psiquiatria do Hospital A com o diagnóstico de provável mutismo psicogénico.

A razão pela qual se considerou um diagnóstico psiquiátrico em detrimento do diagnóstico de demência rapidamente progressiva deve-se, provavelmente, ao longo historial de patologia psiquiátrica da paciente e ao facto de a apatia, a lentificação e as dificuldades mnésicas serem frequentes num quadro depressivo - nomeadamente na pseudodemência.

Entretanto, a ausência de resposta à terapêutica anti-depressiva durante uma semana e a presença de sinais neurológicos como mioclonias, levaram à alteração da hipótese de diagnóstico de «mutismo» para «síndrome demencial rapidamente progressiva com mioclonias multissegmentares».

Só posteriormente, com recurso a EEG, RMN e doseamento da proteína 14-3-3 no LCR foi possível esclarecer a causa do quadro clínico apresentado. Os resultados desses exames permitiram não apenas concluir o diagnóstico de provável CJD como também permitiram reconhecer qual a variante de CJD mais provável neste caso, a sCJD.

A evolução dos cinco EEG realizados, demonstrou achados compatíveis com sCJD: atividade periódica com periodicidade curta (isto é, PSWC), em agravamento progressivo.

Na RMN observaram-se alterações de sinal dos núcleos da base e do córtex, sugestivas de sCJD.

O doseamento da proteína 14-3-3 foi requisitado aquando da realização de punção lombar mas o seu resultado apenas foi comunicado ao hospital já depois da morte da paciente. O doseamento foi positivo o que é, também, sugestivo de sCJD.

Deve-se ressaltar o facto de a RMN realizada pela paciente apresentar sinais típicos de DFT. Assim, às manifestações clínicas típicas de DFT juntar-se-ia evidência imagiológica da doença. Nesse sentido, poder-se-ia especular até que ponto todo o quadro clínico não seria resultado de uma demência fronto-temporal não diagnosticada. No entanto, tal hipótese de diagnóstico não foi levantada no início e os restantes exames complementares posteriores apontaram sempre para outro diagnóstico - a CJD.

É importante recordar que a exclusão das outras variantes (iCJD, fCJD e vCJD) não está dependente apenas das evidências eletroencefalográficas, imagiológicas ou laboratoriais. Fatores epidemiológicos também ajudam a essa distinção.

Desde logo, apesar da apresentação clínica de CJD com sintomatologia depressiva ser típica da vCJD, o início de doença aos 68 anos, a par da presença de PSWC ao EEG e a ausência de «sinal pulvinar» na RMN, contribui para a exclusão desta variante.

A iCJD é, também, um diagnóstico improvável pois não há história pessoal de transplantes de órgãos, tecidos ou fluidos nem de neurocirurgia.

Por outro lado, a ausência de relato de familiar com CJD faz supor que não se tratará de um caso de fCJD.

No anexo 10.1. apresenta-se o documento da WHO que identifica os critérios de diagnóstico das 4 formas de CJD: sCJD, iCJD, gCJD e vCJD.

Como se sabe, o diagnóstico definitivo depende da análise histopatológica de tecido cerebral, obtido por biópsia ou autópsia. No caso apresentado, a biópsia cerebral não foi pedida e a autópsia não foi autorizada pela família, restando apenas a possibilidade de diagnóstico *in vivo* provável ou possível e nunca definitivo.

Analisando as tabelas, facilmente se comprova que o caso clínico apresentado preenche os critérios de **Doença de Creutzfeldt Jakob esporádica provável** (tabela 11):

Tabela 11 - Critérios de diagnóstico de sCJD

| sCJD | | |
|---|--|----------|
| Caso possível | <ul style="list-style-type: none"> • Demência progressiva E • EEG típico ou não realizado E • Duração <2 anos E • Pelo menos dois dos seguintes: mioclonia, distúrbio visual ou cerebelar, disfunção piramidal e/ou extrapiramidal, mutismo acinético | |
| Caso provável (na ausência de um diagnóstico alternativo após investigação de rotina) | <ul style="list-style-type: none"> • Demência progressiva | Presente |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Pelo menos 2 dos 4 seguintes: mioclonia, distúrbio visual ou cerebelar, disfunção piramidal e/ou extrapiramidal, mutismo acinético COM: | Presente |
| | <ul style="list-style-type: none"> • EEG típico (complexo trifásicos periódicos generalizados, 1/segundo), independentemente da duração da doença E/OU | Presente |
| | <ul style="list-style-type: none"> • Doseamento de 14-3-3 positivo no LCR e duração clínica até à morte <2 anos | Presente |
| Caso definitivo | <ul style="list-style-type: none"> • Confirmação neuropatológico E/OU • Confirmação de PrP (imunocitoquímica ou Western Blot) E/OU • Presença de fibrilhas de proteína priónica patológica | |

Na discussão deste caso clínico prevalece uma questão: porque não se considerou, logo de início, a hipótese de CJD?

Se atentarmos aos sinais e sintomas apresentados pela paciente, quer previamente à admissão no SU, quer ao longo do internamento, verificamos um quadro clínico sugestivo de sCJD. A discussão com a filha poderia ser já um sinal de alteração do comportamento desenvolvendo-se, depois, quadro de apatia, lentificação e dificuldades mnésicas, manifestações clínicas típicas do estágio 1 da sCJD. O estágio 2 é, também, bem discernível, caracterizado pelo aparecimento de comprometimento de funções executivas, nomeadamente afasia, e instabilidade da marcha, com comprometimento das atividades básicas de vida diária. Ao longo do internamento verifica-se o estágio 3, com mioclonias moderadas a severas e um quadro cada vez mais claro de demência.

Vários fatores podem ter contribuído para a não consideração de CJD logo no início.

Desde logo devido ao historial de doença psiquiátrica da paciente. Existindo uma doença de base, qualquer apresentação clínica que possa ser explicada por essa doença é, à partida, considerada. Daí a suspeita inicial de mutismo de causa psicogénica.

Para além disso, a incidência de CJD é muito baixa (em 2004 em Portugal foi de aproximadamente 0,1 casos por 100.000) enquanto a depressão é uma patologia muito comum (prevalência em Portugal de 7,9% em 2013), sendo natural o diagnóstico inicial de patologia depressiva. ^(5,81)

Uma outra possível explicação poderá ser a falta de reconhecimento da CJD entre profissionais de saúde. ⁽⁷²⁾

Concluindo, apesar da baixa incidência de CJD, a evolução dramática da patologia deveria fazer merecer maior atenção por parte da comunidade médica e científica. Sobretudo quando trabalhos recentes como o de Patterson e colaboradores (2013) concluem da falta de reconhecimento da CJD entre profissionais de saúde.

Neste sentido, o trabalho de Tanwani e colaboradores (2003) deve ser levado seriamente em conta. As suas recomendações, que incluem o desenvolvimento de programas de educação médica acerca de CJD para médicos e família do paciente mas também precauções, métodos de descontaminação e esterilização e treino adequado do pessoal de enfermagem no manejo de pacientes e/ou peças contaminadas com PrP^{Sc}, poderão servir de base às entidades de saúde nacionais e mundiais para desenvolvimento de guidelines que promovam os conhecimentos médicos da CJD e, assim, conduzam, por um lado, a uma maior prevenção da patologia e, por outro, a uma taxa de diagnósticos corretos mais elevada.

9. Bibliografia

1. Collins S, Lawson V, Masters C. Transmissible spongiform encephalopathies. *The Lancet*. 2004 Janeiro; 363.
2. Ross R. Web site de MedMerits Corporation. [Online].; 2013 [cited 2013 Outubro 18]. Available from: http://www.medmerits.com/index.php/article/prion_disease.
3. Prince L, Mann D, Reilly T. Creutzfeldt-Jakob Disease: an emergency department presentation of a rare disease. *The Journal of Emergency Medicine*. 2005 Agosto; 3.
4. Tanwani L, Furman C, Ritchie C. Diagnostic Challenges in Creutzfeldt-Jakob Disease: Case Report. *The Southern Medical Association*. 2003 Janeiro.
5. Portal de Saúde Pública. Portal de Saúde Pública. [Online].; 2005 [cited 2014 Janeiro 4]. Available from: <http://www.saudepublica.web.pt/04-prevencaodoenca/dtdomanual/inf.crtz.jacob.htm>.
6. Weber T, Otto M, Bodemer M, Zerr I. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease and related human spongiform encephalopathies. *Biomed and Pharmacother*. 1997; 51.
7. Shi Q, Gao C, Zhou W, Zhang BY, Chen , Jian-Ming , et al. Surveillance for Creutzfeldt-Jakob disease in China from 2006 to 2007. *BMC Public Health*. 2008 Abril; 8.
8. Glatzel M, Ott PM, Linder T, Gebbers JO, Gmür A, Wüst W, et al. Human Prion Disease: epidemiology and integrated risk assessment. *The Lancet*. 2003 Dezembro; 2.
9. Moellentine C, Rummans T. The Varied Neuropsychiatric Presentations of Creutzfeldt-Jakob Disease. *Psychosomatics*. 1999 Junho; 40.
10. Chao S, Han Y. Creutzfeldt-Jakob Disease: A Case Report Emphasizing the Differential Diagnosis. *Journa of Experimental and Clinical Medicine*. 2012 Janeiro.
11. Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2006 Janeiro.
12. Tian H, Zhang J, Lang S, Wang X. MRI sequence findings in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2010 Janeiro; 17.
13. Hill A, Zeidler M, Ironside J, Collinge J. Diagnosis of New Variant of Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. *The Lancet*. 1997 Janeiro.
14. Gonzalez-Romero D, Barria MA, Leon P, Morales R, Soto C. Detections of infectious prions in urine. *Federations of European Biochemical Societies*. 2008 Julho; 582.

15. Mocellin R, Velakoulis D, Gonzales M, Lloyd J, Tomlinson B. Weight loss, falls and neuropsychiatric symptoms in a 56-year-old man. *Lancet Neurology*. 2005 Junho; 4.
16. Caramelli M, Ru G, Acutis P, Forloni G. Prion Diseases Current Understanding of Epidemiology and Pathogenesis, and Therapeutic Advances. *CNS Drug* 2006. 2006; 20.
17. Enari M, Flechsig E, Weissmann C. Scrapie prion protein accumulation by scrapie-infected neuroblastoma cells abrogated by exposure to a prion protein antibody. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001.
18. White AR, Enever P, Tayebi M, Mushens R, Linehan J, Brandner S, et al. Monoclonal antibodies inhibit prion replication and delay the development of prion disease. *Nature*. 2003 Março; 80-83.
19. Roucou X, Gains M, LeBlanc AC. Neuroprotective Functions of Prion Protein. *Journal of Neuroscience Research*. 2004 Agosto; 75.
20. 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 tonsil biopsy samples. *The Lancet*. 1999.
21. Dormont D. Prion diseases: pathogenesis and public health concerns. *Federation of European Biochemical Societies Letters*. 2002.
22. Griffoni C, Toni M, Spisni E, Bianco MC, Santi S, Riccio M, et al. The Cellular Prion Protein: Biochemistry, Topology, and Physiologic Functions. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2003.
23. Poser CM. Notes on the history of the prion diseases. Part II. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2002.
24. Ng SBL, Doig AJ. Molecular and chemical basis of prion-related diseases. *Chemical Society Reviews*. 1997.
25. Wechselberger C, Wurm S, Pfarr W, Hoglinger O. The Physiological Functions of Prion Protein. *Experimental Cell Research*. 2002.
26. Collinge J. Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis. *Annual Review of Neuroscience*. 2001.
27. Ma J, Lindquist S. Conversion of PrP to a self-perpetuating PrP^{Sc}-like conformation in the cytosol. *Science*. 2002 Novembro: p. 1785-1788.
28. Center, National Prion Disease Pathology Surveillance. Web site da CJD Surveillance National Prion Disease Pathology Surveillance Center. [Online]. [cited 2013 Novembro 7]. Available from: <http://www.cjdsurveillance.com/aboutnpsd.html>.

29. Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Kasper DL, JLL. Harrison Medicina Interna. 18th ed.: McGraw Hill; 2010.
30. Brown P, Gibbs CJ, 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. *Annals of Neurology*. 1994.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention. [Online].; 2010 [cited 2014 Janeiro 7. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/vcjd/prevention.htm>.
32. Brandel JP. Clinical aspects of human spongiform encephalopathies, with the exception of iatrogenic forms. *Biomed and Pharmacother*. 1999.
33. Li X, Lapid MI, Burton MC, Josephs KA. Psychoses as the presenting manifestation of Creutzfeldt-Jakob disease in an elderly male. *General Hospital Psychiatry*. 2011.
34. B B, DR O. An ataxic form of subacute presenile polioencephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatr*. 1965; 28(350-361).
35. Kropp S, Schulz-Schaeffer WJ, Finkenstaedt M, Riedemann C, Windl O, Steinhoff BJ, et al. The Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease. *Archives of Neurology*. 1999.
36. Arruda WO, Bordignon KC, Milano JB, Ramina R. Doença de Creutzfeldt-Jakob forma Heidenhain Relato de caso com achados de ressonância magnética e DWI. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2004.
37. Evrim O, Sari A. Of Illusions, Hallucinations and Creutzfeldt-Jakob Disease (Heidenhain's Variant). *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2005.
38. Appleby BS, Appleby KK, Crain BJ, Onyike CU, Wallin MT, Rabins PV. Characteristics of Established and Proposed Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Variants. *Archives of Neurology*. 2009.
39. A H. Klinische und anatomische Untersuchungen ttber eine eigenartige organische Erkrankung des Zentralnervensystems in Praesenum. *Zeitschrift für die gest Neurologie Psychiatrie*. 1929; 118(49-114).
40. Poon MA, Stuckey S, Storey E. MRI evidence of cerebellar and hippocampal involvement in Creutzfeldt-Jakob disease. *Diagnostic Neuroradiology*. 2001.
41. Uro-Coste E, Cassard H, Simon S, Lugan S, Bilheude J, Perret-Liaudet A, et al. Beyond PrPres Type 1/Type 2 Dichotomy in Creutzfeldt-Jakob Disease. *PLoS Pathogens*. 2008.
42. Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, et al. Classification of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Based on Molecular and Phenotypic Analysis of 300

- Subjects. *Annals of Neurology*. 1999.
43. Web site da Alzheimer Europe. [Online].; 2009 [cited 2013 Novembro 7. Available from: <http://www.alzheimer-europe.org/Dementia/Other-forms-of-dementia/Infectious-Diseases/Human-Prion-Diseases>.
44. Brown P, Brandel JP, Sato T, Nakamura Y, MacKenzie J, Will RG, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob Disease, Final Assessment. *Emerging Infectious Diseases*. 2012.
45. Zerr I, Brandel J, Masullo C, Wientjens D, Silva R, Zeidler M, et al. European surveillance on Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study for medical risk factors. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2000.
46. Sternbach G, Dibble CL, Varon J. From Creutzfeldt-Jakob Disease to Mad Cow Epidemic. *The Journal of Emergency Medicine*. 1977.
47. Will R. New variant Creutzfeldt- Jakob disease. *Biomed and Pharmacother*. 1999.
48. Wieser H, Schwarz U, Blattler T, Bernoulli C, Sitzler M, Stoeck K, et al. Serial EEG findings in sporadic and iatrogenic Creutzfeldt–Jakob disease. *Clinical Neurophysiology*. 2004.
49. Traub R, Pedley T. Virus-induced electrotonic coupling: hypothesis on the mechanism of periodic EEG discharges in Creutzfeldt-Jakob disease. *Annals of Neurology*. 1981.
50. Will R, Zeidler M, Stewart G, Macleod M, Ironside J, Cousens S, et al. Diagnosis of New Variant Creutzfeldt-Jakob Disease. *Annals of Neurology*. 2000.
51. Steinhoff B, Zerr I, Glatting M, Schulz-Schaeffer W, Poser S, Kretzschmar H. Diagnostic Value of Periodic Complexes in Creutzfeldt–Jakob Disease. *Annals of Neurology*. 2004.
52. Collie DA, Sellar RJ, Zeidler M, Colchester ACF, Knight R, Will RG. MRI of Creutzfeldt-Jakob Disease: Imaging Features and Recommended MRI Protocol. *Clinical Radiology*. 2001.
53. Finkenstaedt M, Szudra A, Zerr I, Poser S, Hise J, Stoebner J, et al. MR imaging of Creutzfeldt Jakob disease. *Radiology*. 1996 Junho; 3.
54. Schröter A, Zerr I, Henkel K, Tschampa H, Finkenstaedt M, Poser S. Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Archives of Neurology*. 2000 Dezembro; 12.
55. Nitrini R, Mendonça R, Huang N, LeBlanc A, Livramento J, Marie S. Diffusion-weighted MRI in two cases of familial Creutzfeldt–Jakob disease. *Journal of the Neurological Sciences*. 2001.
56. Terasawa Y, Fujita K, Izumi Y, Kaji R. Early detection of familial Creutzfeldt-Jakob disease on diffusion-weighted imaging before symptom onset. *Journal of the Neurological Sciences*.

- 2013.
57. Santos J, Corbalón J, Martínez-Lage J, Guillén J. CT and MRI in iatrogenic and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: as far as imaging perceives. *Diagnostic Neuroradiology*. 1996.
58. Zeidler M, Sellar R, Collie D, Knight R, Stewart G, Macleod M, et al. The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *The Lancet*. 2000.
59. Van Everbroeck B, Boons J, Cras P. Cerebrospinal fluid biomarkers in Creutzfeldt–Jakob disease. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2004.
60. Meiner Z, Kahana E, Baitcher F, Korczyn A, Chapman J, Cohen O, et al. Tau and 14-3-3 of genetic and sporadic Creutzfeldt–Jakob disease patients in Israel. *Journal of Neurology*. 2011.
61. Caboclo L, Huang N, Lepski G, Livramento J, Buchpiguel C, Porto C, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease following human growth hormone therapy: case report. *Arquivos de Neuropsiquiatria*. 2002.
62. Kim H, Do J, Cho H, Jeon Y, Park S, Ma H, et al. Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease: The First Case in Korea. *The Korean Academy of Medical Sciences*. 2011.
63. Appleby B, Lu M, Bizzi A, Phillips M, Berri S, Harbison M, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob Disease from commercial cadaveric human growth hormone. *Emerging Infectious Diseases, CDC*. 2013.
64. Castilla J, Saá P, Soto C. Detection of prions in blood. *Nature Medicine*. 2005.
65. Brown P, Cervenáková L, Diringer H. Blood infectivity and the prospects for a diagnostic screening test in Creutzfeldt-Jakob disease. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2001.
66. Kariv-Inbal Z, Ben-Hur T, Grigoriadis N, Engelstein R, Gabizon R. Urine from scrapie-infected hamsters comprises low levels of prion infectivity. *Neuro-degenerative diseases*. 2006.
67. Siddique D, Kennedy A, Tholilas D, Wroe S, Stevens J, Wadsworth J, et al. Tonsil Biopsy In The Investigation Of Suspected Variant Creutzfeldt-Jakob Disease - A Cohort Sludy Of 50 Patients. *Oral Platform Abstracts*. 2005.
68. World Health Organization. World Health Organization. [Online].; 2014 [cited 2014 Janeiro 15]. Available from: <http://www.who.int/zoonoses/diseases/variantcid/en/index.html>.
69. Mahadevan A, Shankar S, Yasha T, Santosh V, Sarkar C, Desai A, et al. Brain biopsy in Creutzfeldt–Jakob disease: evolution of pathological changes by prion protein immunohistochemistry. *Neuropathology and Applied Neurobiology*. 2002.

70. Bechtel K, Geschwind M. Ethics in prion disease. *Progress in Neurobiology*. 2013.
71. Hereditary Disease Foundation. Hereditary Disease Foundation. [Online].; 1994 [cited 2014 Janeiro 3]. Available from: <http://www.hdfoundation.org/html/hdsatest.ph>.
72. Paterson R, Torres-Chae C, Kuo A, Ando T, Nguyen E, Wong K, et al. Differential Diagnosis of Jakob-Creutzfeldt Disease. *Archives of Neurology*. 2012.
73. Kojima G, Tatsuno B, Inaba M, Velligas S, Masaki K, Liow K. Creutzfeldt-Jakob Disease: A Case Report and Differential Diagnoses. *Hawai'i Journal of Medicine & Public Health*. 2013.
74. Van Everbroeck B, Dobbeleir I, De Waele M, De Deyn P, Martin J, Cras P. Differential diagnosis of 201 possible Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Journal of Neurology*. 2004.
75. Jiang T, Moses H, Gordon H, Obah E. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Presenting as Major Depression. *Southern Medical Journal*. 1999.
76. Kurne A, Ertuğrul A, Anil Yağcıoğlu A, Demirci E, Yazici K, Kansu T. Creutzfeldt-Jakob disease: a case that initiated with psychiatric symptoms. *Turkish journal of psychiatry*. 2005.
77. Ko K, Lau W, Cheng W, Kwan M, Yip L. Creutzfeldt-Jakob disease with initial right hemiparesis masquerading as a stroke. *Hong Kong Medical Journal*. 2010.
78. Kamogawa K, Toi T, Okamoto K, Okuda B. A case of Creutzfeldt-Jakob disease with stroke-like episode as an initial symptom. *Japanese Journal of Geriatrics*. 2009.
79. World Health Organization. World Health Organization. [Online].; 1997 [cited 2014 Janeiro 3]. Available from: <http://www.who.int/biologicals/publications/en/BTSE97mar24.pdf>.
80. Karapetyan Y, Sferrazza G, Zhou M, Ottenberg G, Spicer T, Chase P, et al. Unique drug screening approach for prion diseases identifies tacrolimus and astemizole as antiprion agents. *PNAS*. 2013.
81. Programa Nacional para a Saúde Mental. Portugal, Saúde Mental em números - 2013. Lisboa: Direção Geral da Saúde; 2013. Report No.: 2183-0665.

10. ANEXOS

10.1. Anexo 1 - Critérios de diagnóstico da Doença de Creutzfeldt-Jakob da Organização Mundial de Saúde ⁽⁶⁸⁾

| sCJD | |
|---|--|
| Caso possível | <ul style="list-style-type: none"> • Demência progressiva E • EEG típico ou não realizado E • Duração <2 anos E • Pelo menos dois dos seguintes: mioclonia, distúrbio visual ou cerebelar, disfunção piramidal e/ou extrapiramidal, mutismo acinético |
| Caso provável (na ausência de um diagnóstico alternativo após investigação de rotina) | <ul style="list-style-type: none"> • Demência progressiva • Pelo menos 2 dos 4 seguintes: mioclonia, distúrbio visual ou cerebelar, disfunção piramidal e/ou extrapiramidal, mutismo acinético COM <ul style="list-style-type: none"> • EEG típico (complexo trifásicos periódicos generalizados, 1/segundo), independentemente da duração da doença E/OU • Doseamento de 14-3-3 positivo no LCR e duração clínica até à morte <2 anos |
| Caso definitivo | <ul style="list-style-type: none"> • Confirmação neuropatológico E/OU • Confirmação de PrP (imunocitoquímica ou Western Blot) E/OU • Presença de fibrilhas de proteína priónica patológica |

| iCJD | |
|-----------------|---|
| Caso provável | <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome cerebelar progressivo num recetor de hormonas hipofisárias de cadáver OU <ul style="list-style-type: none"> • Provável CJD com risco iatrogénico reconhecido |
| Caso definitivo | <ul style="list-style-type: none"> • CJD definitivo com um risco iatrogénico reconhecido |

| fCJD | |
|---------------|--|
| Caso provável | <ul style="list-style-type: none"> • Provável CJD MAIS CJD provável ou definitivo confirmado em familiar de 1º grau E/OU • Distúrbio neuropsiquiátrico MAIS mutação PRNP |

| | |
|--|--|
| Caso definitivo | <ul style="list-style-type: none"> • CJD DEFINITIVO com mutação PRNP reconhecida E • TSE definitivo ou provável em familiar de 1º grau |
| Nota: Para propósitos de vigilância, esta definição inclui GSS e FFI | |

| vCJD | | |
|---|-----|--|
| Caraterísticas | I | <ul style="list-style-type: none"> • Distúrbio psiquiátrico progressivo • Duração da doença >6 meses • Investigações de rotina não sugestivas de diagnóstico alternativo • Sem história de potencial exposição iatrogénica • Sem evidência de forma familiar de TSE |
| | II | <ul style="list-style-type: none"> • Sintomas psiquiátricos precoces (depressão, ansiedade, apatia, abstinência, delírios) • Sintomas sensoriais dolorosos persistentes (dor e/ou disestesia) • Ataxia • Coreia/distonia ou mioclonia • Demência |
| | III | <ul style="list-style-type: none"> • EEG desconhecido ou que não apresenta aparência típica de CJD • Sinal pulvinar bilateral simétrico na RMN (relativamente a outros núcleos da substância cinzenta profunda) |
| | IV | <ul style="list-style-type: none"> • Biópsia amigdalina positiva |
| <p>Nota: A biópsia amigdalina não é recomendada rotineiramente nem em casos de EEG típico de sCJD mas é útil em casos suspeitos em que os achados clínicos são compatíveis com vCJD e a RMN não demonstra sinal pulvinar bilateral. A biópsia cerebral em pacientes vivos deve ser desencorajada a menos que o propósito seja o de encontrar diagnóstico alternativo de doença tratável</p> | | |
| Possível | | <ul style="list-style-type: none"> • Paciente com itens em I e acima e, pelo menos 4 itens de II • EEG não apresenta aparência típica de sCJD |
| Provável | | <ul style="list-style-type: none"> • Paciente com itens de I e, pelo menos 4 itens de II • Sinal pulvinar intenso bilateral na RMN • EEG não apresenta aparência típica de sCJD apesar de os complexos periódicos generalizado poderem ser vistos ocasionalmente em estágios mais tardios da doença <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paciente com itens de I e biópsia amigdalina positiva |
| Definitivo | | <ul style="list-style-type: none"> • Paciente com itens de I e acima • Confirmação neuropatológica de vCJD |