



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Demência Rapidamente Progressiva: Diagnóstico Diferencial

João Vasco Moreira Garrido

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientador: Doutor Francisco Alvarez

Covilhã, Maio de 2014

Dedicatória

À minha mãe, mulher-força, mulher-carácter.
À minha irmã, a minha segunda mãe.

Agradecimentos

Agradeço ao meu orientador, Dr. Francisco Alvarez, pela confiança depositada e pelo seu apoio.

Ao Helder e Nelson, que tiveram a estóica tarefa de me aturar durante 4 anos.

À Daniela, Carina, Clara, Ana, Lima, Gabriel e Galhofo por serem a minha segunda família.

E à Diana que esteve sempre comigo, sem se queixar muito da minha má-disposição.

“(...) Por que foi que cegámos, Não sei, talvez um dia se chegue a conhecer a razão, queres que te diga o que penso, Diz, Penso que não cegámos, penso que estamos cegos, Cegos que vêem, Cegos que, vendo, não vêem.”

José Saramago *in* “Ensaio sobre a Cegueira”

Resumo

As demências rapidamente progressivas definem-se como um grupo de patologias que têm em comum o quadro clínico caracterizado pelo desenvolvimento de declínio cognitivo, comportamental e/ou motor, que evolui de forma muito rápida, habitualmente num período de semanas a meses.

O diagnóstico diferencial de um quadro clínico com estas características deve incluir causas degenerativas, inflamatórias, neoplásicas e metabólicas. Geralmente, o tratamento destes quadros depende unicamente do correcto diagnóstico efectuado. Assim, o desafio na abordagem das demências rapidamente progressivas é a distinção entre as causas reversíveis e irreversíveis da demência, no sentido de poder actuar terapêuticamente de forma assertiva e rápida.

A presente dissertação pretende efectuar uma revisão, através de pesquisa bibliográfica, das principais patologias que compõem o diagnóstico diferencial das demências rapidamente progressivas, focando os principais aspectos distintivos entre elas, e os principais passos que compõem a investigação clínica destes casos.

Métodos: pesquisa bibliográfica com recurso a bases de dados *on-line* (PubMed; B-on; Sciondirect) assim como livros de referência na área, com preferência por artigos publicados entre os anos de 2000-2014 e nas línguas Inglesa e Portuguesa.

Palavras-Chave

Demência Rapidamente progressiva; Diagnóstico diferencial; Doença de Creutzfeldt-Jakob; Demências imunologicamente mediadas; Encefalopatia de Hashimoto.

Abstract

Rapidly progressive dementias can be defined as a wide group of conditions who share the same clinical hallmarks, including the development of rapid cognitive decline, behavioral and/or motor disturbances, usually over a period of weeks to months.

The differential diagnosis of these conditions should include degenerative, inflammatory, neoplastic as well as metabolic causes. Typically, the correct treatment for this condition relies exclusively in the correct diagnosis of the underlying disease. Hence, the greatest challenge regarding the approach to these patients is to discern between reversible and irreversible causes of rapidly progressive dementia, in such a way that the correct treatment is administered as soon and as accurately as possible.

The current dissertation will try to approach the main causes of rapidly progressive dementia, mainly through the review of literature, focusing on the distinctive features of these diseases and the main diagnostic steps required to manage them.

Methods: extensive bibliographical research using electronic databases such as PubMed, B-on, Scimedirect, as well as some reference books from the scientific area. Preference was given to articles published between the years of 2000-2014, written in English or Portuguese

Keywords

Rapidly progressive dementia; Differential diagnosis; Creutzfeldt-Jakob disease; immune-mediated dementias; Hashimoto encephalopathy.

Índice

Introdução	1
1.Possíveis etiologias de demência rapidamente progressiva: análise de 5 séries de casos.	3
2.Revisão das principais causas de demência rapidamente progressiva	9
2.1.Doenças priónicas humanas na forma de Doença de Creutzfeldt-Jakob	9
2.2.Doenças neurodegenerativas não priónicas	14
2.3.Causas Vasculares	17
2.4.Causas Auto-imunes	19
2.5.Causas Infecciosas não priónicas	24
2.6.Causas Neoplásicas	26
2.7.Causas Tóxico-Metabólicas	27
3.A abordagem ao doente com DRP	28
Conclusão	30
Bibliografia	31

Lista de Acrónimos

AMPAR	Receptor para α -Amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolopropionato	FLAIR	<i>Fluid-attenuated inversion recovery</i>
ANA	Anticorpo anti-nuclear	FTA-ABS	Anticorpo fluorescente treponémico
ANCA	Anticorpo anti-citoplasma neutrofílico	GABA _B R	Receptor para ácido gama-aminobutírico tipo B
AVE	Acidente Vascular Encefálico	GAD	Ácido glutâmico descarboxilase
CADASIL	<i>Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy</i>	HAART	<i>Highly active antiretroviral therapy</i>
Caspr2	<i>Proteína 2 associada a contactina</i>	ISRSN	Inibidores selectivos da recaptção de serotonina e noradrenalina
CPPC	Carcinoma Pulmonar de pequenas células	IV	Intravenoso
CRMP	Proteína mediadora da resposta a colapsina	LCR	Líquido cefalo-raquidiano
DA	Doença de Alzheimer	LDH	Lactato desidrogenase
DAH	Demência associada a infecção por VIH	LMP	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
DAI	Demências rapidamente progressivas imuno-mediadas	LPSNC	Linfoma primário do sistema nervoso central
DCJ	Doença de Creutzfeldt-Jakob	MMSE	<i>Mini-mental state examination</i>
DCJe	Doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica	NMDAR	Receptor para N-metil-D-aspartato
DCJf	Doença de Creutzfeldt-Jakob familiar	PCR	Proteína C reactiva; Reacção de Polimerase em cadeia
DCJi	Doença de Creutzfeldt-Jakob iatrogénica	PET	Tomografia por emissão de positrões
DCJv	Doença de Creutzfeldt-Jakob variante	PrPc	Proteína priónica comum
DCL	Demência com Corpos de Lewy	PrPsc	Proteína priónica responsável pela <i>scrapie</i>
DEEI	Demência secundária a enfarte estratégico isolado	PSP	Paralisia Supranuclear progressiva
DFTc	Demência fronto-temporal de tipo comportamental	REM	<i>Rapid eye movement</i>
DLFT	Degeneração lobar fronto-temporal	RM	<i>Ressonância magnética</i>
DLFT-DNM	Degeneração lobar fronto-temporal associada a doença do neurónio motor	SIDA	Síndrome da imunodeficiência humana adquirida
DP	Doença de Parkinson	SNC	Sistema nervoso central
DRP	Demência Rapidamente progressiva	SPECT	Tomografia computadorizada por emissão de fotão único
DWI	<i>Diffusion-weighted imaging</i>	ISRS	Inibidor selectivo da recaptção de serotonina
EEG	Electroencefalograma	TC	Tomografia computadorizada
EH	Encefalite de Hashimoto	TG	Tireoglobulina
EIA	Imunoensaio enzimático treponémico	TPO	Tireoperoxidase
EL	Encefalite Límbica	TPPA	Ensaio de aglutinação de partículas de <i>Treponema pallidum</i>
EMG	Electromiograma	VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>
		VGKC	Canais de potássio abertos por voltagem
		VHS	Vírus Herpes Simplex
		VIH	Vírus da Imunodeficiência Humana
		VS	Velocidade de Hemossedimentação

Introdução

O termo “demência” refere-se a um grande conjunto de entidades nosológicas que partilham uma combinação de características clínicas, das quais, a essencial é o declínio cognitivo associado a outros sintomas neuropsiquiátricos. Em 2011 o grupo de trabalho composto pelo *National institute of aging* e a *Alzheimer’s Association*, ambos norte-americanos, elaborou um conjunto de critérios para o diagnóstico de demência (de qualquer etiologia). Segundo estes, deve existir um conjunto de sintomas neuropsiquiátricos que obedecem às seguintes características:(1)

1. Interferem com a capacidade de trabalho ou de desempenho de actividades de vida diárias;
e
2. Representam um declínio comparativamente a níveis de *performance* anteriores; e
3. Não são explicáveis por *delirium* ou outro distúrbio psiquiátrico; e
4. O défice cognitivo é diagnosticado pela combinação da história clínica recolhida a partir do doente e um outro indivíduo que seja conhecedor do caso, e uma avaliação cognitiva objectiva (avaliação do estado mental à beira do leito, ou testes neuropsicológicos). Os testes neuropsicológicos devem feitos quando a história clínica e a avaliação à beira do leito não permitem o diagnóstico.
5. O défice cognitivo/comportamental envolve no mínimo dois domínios:
 - a. Diminuição da capacidade de adquirir e reter informação;
 - b. Diminuição da capacidade de raciocínio e da capacidade de lidar com tarefas complexas;
 - c. Prejuízo das capacidades espaço-visuais (incapacidade de reconhecer caras e/ou objectos apesar de boa acuidade visual);
 - d. Prejuízo das habilidades linguísticas (falar; ler e escrever);
 - e. Alterações de personalidade, capacidade social e/ou comportamento;

Geralmente, este tipo de perturbações neurodegenerativas apresenta-se de uma forma crónica, progressiva e irreversível.(2, 3) São exemplos típicos deste tipo de doenças a demência de Alzheimer, a demência vascular e a demência fronto-temporal. Mais raramente, as demências podem manifestar-se com uma história natural relativamente curta e uma progressão acelerada, circunstância na qual o quadro clínico adoptará a designação “demência rapidamente progressiva”.

Não existe qualquer definição formal de demência rapidamente progressiva (DRP).(4) O termo tem sido utilizado na literatura das mais diversas formas, desde um tempo de sobrevivência após o diagnóstico inferior a 4 anos,(5) a diminuição das pontuações no *mini-mental state examination* (MMSE) superior a 3-5 pontos por ano.(6) A definição mais utilizada nas séries referentes a casos de DRP é a de um processo demencial, na qual o tempo transcorrido desde o primeiro sintoma relatado até à instalação de quadro demencial grave é inferior a 1-2 anos.(3, 5, 7-10) As séries que abordam

este tema, na perspectiva da Doença de Alzheimer com progressão acelerada, definem o rápido declínio cognitivo como a diminuição superior a 6 pontos no MMSE num período inferior a 12 meses.(11, 12) O termo “demência rapidamente progressiva” pode, assim, descrever duas circunstâncias distintas. A primeira, na qual um indivíduo evolui de um estado cognitivo considerado “normal” para um estado demencial grave, num curto espaço de tempo (12 a 24 meses na maioria das séries); a segunda, na qual um doente com um processo demencial instalado inicia um declínio cognitivo desproporcional ao que é comum para aquela patologia.(11) Apesar da sobreposição etiológica e clínica, esta monografia centrar-se-á na DRP referente à primeira situação descrita.

A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), uma doença priónica neurodegenerativa, rapidamente fatal, é o protótipo de demência rapidamente progressiva.(3) Nenhuma terapia até hoje conseguiu surtir um efeito benéfico a longo prazo em doentes com DCJ.(13) No entanto, etiologicamente, muitos outros factores podem estar associados ao desenvolvimento de DRP, incluindo processos neurodegenerativos não priónicos, processos auto-imunes, infecciosos ou tóxico-metabólicos, muitos dos quais com prognóstico relativamente favorável, se instituída terapia atempadamente.(14) Desta forma, o aspecto mais importante na abordagem à DRP é a determinação de um diagnóstico preciso que oriente o clínico para o tratamento adequado.(13, 15) Para tal, é de suma importância que os clínicos se encontrem familiarizados com o diagnóstico diferencial da DRP. Além disto: a maioria das doenças que poderão cursar com DRP causarão lesão orgânica irreversível ao nível do sistema nervoso central (SNC) e outros sistemas, caso a terapia dirigida não seja instituída rapidamente,(14) tornando forçosa a existência de protocolos de actuação rápida dirigidos a casos de DRP, assim como o treino adequado dos profissionais responsáveis.(4)

Desta forma, esta monografia propõe-se a duas tarefas: a primeira, tentar identificar quais principais causas de DRP revendo, com este fim, um conjunto de séries de casos subordinadas a esta temática; e segundo, rever algumas das principais patologias causadoras de DRP dentro de cada categoria diagnóstica.

Capítulo 1

1. Possíveis etiologias de demência rapidamente progressiva: análise de 5 séries de casos.

O quadro de demência rapidamente progressiva abarca uma grande quantidade de possíveis etiologias e diagnósticos diferenciais, encontrando-se à cabeceira a doença de Creutzfeldt-Jakob nas suas várias formas. Uma mnemónica útil que sumaria outras potenciais etiologias de DRP é o acrónimo VITAMINS denotando as causas vasculares, iatrogénicas, tóxico-metabólicas, auto-imunes, neoplásicas/metastáticas, infecciosas, neurodegenerativas e sistémicas.(3) As várias doenças incluídas em cada categoria etiológica poderão ser consultadas na Tabela 1.

Tabela 1: Possíveis causas de Demência Rapidamente Progressiva, subdivididas pelas respectivas etiologias. Traduzido e adaptado a partir de (3)

Etiologias	Progressão aguda (dias a semanas)	Progressão subaguda (semanas a meses)
Causas vasculares	Enfarte cerebral (enfartes múltiplos; enfarte de grande território cerebral; enfarte talâmico; enfartes do corpo caloso) Angiopatia amilóide cerebral	Linfoma intravascular
Causas infecciosas	Encefalite (bacteriana, viral, fúngica, por <i>Rickettsia</i>) Infeções não relacionadas com o SNC (infecção do trato urinário, pneumonia...) Leucoencefalopatia multifocal progressiva Panencefalite esclerosante subaguda	Demência secundária a infecção por VIH Doença de Lyme Doença de Whipple Leucoencefalopatia multifocal progressiva Panencefalite esclerosante subaguda DCJ variante
Causas tóxico-metabólicas	Intoxicação por metais pesados Anormalidades hidro-electrolíticas Hipóxia Encefalopatia por bismuto Síndrome de Wernicke Uso de drogas ilegais Porfíria Mielinólise extrapontina	Encefalopatia por bismuto Doença de Wilson Deficiências Vitamínicas Anormalidades hidro-electrolíticas Hiperparatiroidismo Encefalopatia urémica Degeneração hepato-cerebral adquirida Encefalopatia hepática Doença mitocondrial
Causas Auto-imunes	Síndrome paraneoplásica anti-NDMA	Encefalopatia de Hashimoto

	Encefalomielite aguda desmielinizante Vasculite do SNC/cerebrite	Encefalopatia associada a anticorpos anti-VGKC Encefalite límbica paraneoplásica (anti-Hu, CV2, Ma/Ta, VGKC, NMDA) Cerebrite Doença celíaca Sarcoidose Doença de Behçet
Causas neoplásicas/metástases	Metástases	Tumores infiltrativos Linfoma Encefalopatia paraneoplásica
Causas iatrogénicas	Medicação Hospitalização/ síndrome de <i>Sundowning</i>	Pós-irradiação cerebral DCJ iatrogénica
Causas Neurodegenerativa	DCJ	DCJ Doença de Alzheimer Demência com corpos de Lewy Degeneração corticobasal Paralisia supranuclear progressiva Leucoencefalopatia com esferóides neuronais Doença com corpos de inclusão neurofilamentares Gliose Supracortical progressiva Hidrocefalia
Causas Sistémicas	<i>Delirium</i> Encefalopatia hipertensiva	Doença mitocondrial

A frequência relativa de cada um dos agentes etiológicos como causadores de DRP foi estudada em algumas séries de casos, entre elas Poser (1999), Van Everbroek (2003) Geshwind (2010), Papageorgiou (2009) e Chivatras (2010). Uma análise comparativa das amostras e resultados de cada série pode ser consultada na tabela 2.

A quase totalidade destes estudos foi elaborada em centros de referência terciários para Doença de Creutzfeldt-Jakob e outras doenças priónicas. A exceção é a série de casos de Papageorgiou (2009), que foi realizada num centro de referência terciário para demências de curso atípico ou de início precoce. Desta forma, a grande maioria das séries tende a sobrevalorizar a incidência de DCJ no contexto dos quadros de DRP.(2) Outra implicação deste viés na natureza das amostras é que existe um conjunto de doentes com DRP que, ao serem tratados fora dos centros de referência (por nunca existir suspeita de DCJ) nunca são contabilizados. Podemos afirmar que no

que toca às demências rapidamente progressivas existe uma área de penumbra estatística, cuja dimensão nunca foi avaliada, e que poderá agrupar algumas causas principais tratáveis deste quadro.

Outra característica destes estudos foi a falta de uniformidade no que toca à definição formal de demência rapidamente progressiva. Em 2 das séries (Chivratras 2010 e Van Everbroek 2004) a amostra possuía duração média da doença de 6-7 meses, e as outras séries incluíram doentes com demência com período de instalação inferior a 1-2 anos, sem ser referida qual a média de duração. A ausência de uma definição formal de “demência rapidamente progressiva” dificulta, desta forma, a análise das séries, sabendo que à medida que o período de instalação da doença vai alargando, outras causas de DRP poderão estar implicadas.(16) Mais do que isto: séries que definem DRP num período de tempo mais alargado, mais provavelmente incluem doentes nos quais o curso do declínio cognitivo excede o que poderá ser considerado como “rápido” começando a incluir casos de demência de progressão normal.(5)

Outro ponto a considerar na análise destes coortes é o facto de terem sido utilizados diferentes métodos e critérios de diagnóstico para as mesmas doenças entre diferentes estudos. Sabendo que cada conjunto de critérios e métodos de diagnóstico apresenta diferentes especificidades/sensibilidades, e tendo em conta que estas séries usaram pequenas amostras de população (em parte devido à raridade do quadro), estes estudos não permitem obter incidências definitivas para cada grupo etiológico, permitindo, no entanto, estimar frequências relativas entre os vários grupos.(2, 7, 10)

Na maioria destes estudos, DCJ é a principal causa de DRP, apresentando uma incidência entre 13 e 64% de todos os casos de DRP. No entanto, tal fenómeno será explicado mais provavelmente pelos métodos de selecção da amostra do que por maior incidência real de DCJ, tendo em conta que a maioria destes estudos foram levados a cabo em centros de referência terciários para DCJ.(2) A série de Papageourgiou fornece alguma evidência de que esta poderá não ser a causa mais comum de DRP, apesar de DRP ser uma manifestação quase universal desta doença, tornando obrigatório a sua consideração enquanto diagnóstico diferencial.(5, 10, 17). Uma conclusão que pode ser retirada destas séries, particularmente a de Chivratras (2011), é que parece existir uma sobrestimação clínica da frequência de DCJ.(7) A evidência é que uma boa percentagem dos casos referidos a centros especializados em doenças priónicas, não revela a existência de patologia dessa natureza.(5, 7, 8)

A segunda causa mais frequente de DRP na maioria das séries foi as causas neurodegenerativas não priónicas. Dentro destas, a causa mais frequente foi a Doença de Alzheimer (DA) representando 0,9 a 50% de todos os casos de DRP.

Tabela 2: Comparação entre cinco séries de casos de demência rapidamente progressiva. DCJ: Doença de Creutzfeldt-Jakob; DA: Doença de Alzheimer; DCL: Demência com corpos de Lewy; DLFT: Degeneração Lobar fronto-temporal; PSP: Paralisia supranuclear progressiva. (2,3,7,9,10)

Estudo	Poser (1999)	Van Everbroek (2003)	Geschwind (2010)	Papageorgiou (2009)	Chivattras (2010)
Definição de RPD segundo o estudo	Quadro de demência com instalação inferior a 2 anos	Não é referido. A amostra possuía, no entanto, uma duração média de doença de 6 meses.	Quadro demencial com período de instalação inferior a 1-2 anos.	Demência com período de instalação inferior a 1 ano, desde o primeiro sintoma relatado.	Não é referido. A amostra possuía, no entanto, uma duração média de doença de 7 meses.
Natureza da amostra	321 Pacientes referenciados por suspeita de DCJ	201 Pacientes com DCJ possível	319 Pacientes referenciados por suspeita de DCJ	68 Pacientes com demência rapidamente progressiva, de um universo de 279 pacientes admitidos para avaliação de demência.	304 Pacientes negativos para doença priónica de um universo de 1106 referenciados por suspeita de DCJ.
Principais etiologias, frequências relativas e principais diagnósticos efectuados dentro de cada grupo etiológico					
DCJ	61%	30%	64%	13%	
Causas Neurodegenerativas	14,8%	30%	7,4%	43%	63,2%
• DA	11%	22%	0,9%	18%	50%
• DCL		8%	2,5%	6%	1,3
• DLFT			2,2%	16%	3%
• PSP			0,9%	1,5%	0,9%
• Outras	3,8% (degeneração cortico-basal; doença de Huntington; ataxia hereditária; DP)		1,8 (degeneração corticobasal)	1,5% (degeneração corticobasal)	8% (Neurodegeneração inespecífica; esclerose do lobo temporal mesial; leucoencefalopatia hereditária difusa, outros)

Causas vasculares	3%	9%	0,6%	13%	12%
Causas Auto-imunes	2,6%	4,1%	5,3%	7%	9%
• Paraneoplásicas	1%	2,6%	0,6%		
• Encefalite de Hashimoto	0,6%	1,5%	2,5%		
• Outras	1% (Esclerose múltipla)		2,2%	7%(esclerodermi a; sarcoidose; esclerose múltipla; lúpus eritematoso sistémico)	
Causas malignas	0,6% (linfoma SNC)		2,6%(encefalopatia metastática; linfoma SNC)	1,5% (glioma)	8%
Causas infecciosas		3% (encefalite viral)	2,5%	6%(neurosífilis; VIH)	5%
Causas Tóxico-metabólicas	2,2% (intoxicações; doenças metabólicas; induzida por álcool)	1,5%		3% (intoxicação medicamentosa; deficiência de vitamina B12)	1%
Causas psiquiátricas	2%		3,8% (Simulação de DCJ)	1,5% (psicose crónica)	
Outras	13,2%	22,4%	13,8%	12%	

Apesar de esta ser uma apresentação atípica de DA, tem sido cada vez mais reconhecida pela literatura, tanto em séries de casos como em relatos de casos individuais. Estes últimos geralmente enfatizam a forte sobreposição clínica entre DA rapidamente progressiva e DCJ. (18) As séries de casos relatam uma incidência significativa de 10-30% de doentes com DA cuja progressão é atipicamente rápida. (12) Apesar de a maioria dos estudos clínico-patológicos apontar que o diagnóstico clínico de DA é bastante acurado (79% de especificidade) nos casos típicos, os casos atípicos, como a DA rapidamente progressiva, não parecem ser suficientemente cobertos pelos actuais critérios diagnóstico. Desta forma, DA é um diagnóstico diferencial obrigatório em casos de DRP. (19, 20)

Outras doenças neurodegenerativas não priónicas apresentaram incidências variáveis nas diversas séries. A incidência de Degeneração Lobar Fronto-Temporal (DLFT) foi particularmente elevada no coorte de Papageorgiou, o que não é coerente com a maioria da literatura na área. Apesar da DLFT rapidamente progressiva já ter sido descrita, principalmente na sua forma associada a doença do neurónio motor (DLFT-DNM), este é um quadro raro, e que, neste caso, apenas corresponde a 2 dos 11 casos de DLFT reportados.(21) DLFT apresenta um rácio de incidência de 1 para cada 1-7 casos de DA, um valor claramente inferior ao rácio apresentado na série de Papageorgiou.(22) Como a amostra neste estudo apresentava uma média de idades de 63.3 (\pm 12,7) anos, uma faixa etária na qual a prevalência de DLFT se aproxima bastante da prevalência da DA, esta será provavelmente a melhor explicação para estes resultados nesta série.(2, 23)

As causas vasculares representaram 3 a 13% das causas de DRP. Estes valores podem ser uma subestimação do real peso das causas vasculares como causa de DRP, tendo em conta a falta de sensibilidade dos critérios clínicos actualmente disponíveis, e que foram usados em duas das séries aqui apresentadas (Van Everbroek e Papageorgiou).(19) . Também a relação temporal, por vezes evidente, entre um acidente vascular encefálico e o início da demência pode não requerer a avaliação especializada de centros de referência terciários, nos quais estas séries de casos foram efectuadas.

Outros grupos etiológicos representaram uma minoria dos casos, com uma grande variedade de patologias presentes. Dentro das causas auto-imunes (2,6-9% dos casos), as síndromes neurológicas paraneoplásicas e a encefalopatia de Hashimoto foram as mais relatadas. Apesar da relativa infreqüência destes quadros, as doenças auto-imunes são causas tratáveis de DRP frequentemente confundidas com DCJ, e, desta forma, deverão fazer parte do diagnóstico diferencial de DRP.(24) DRP devida a doenças malignas representou 0,6-8% dos casos nas diversas séries. Infecções víricas, bacterianas, fúngicas ou parasitológicas representaram 3-5% das causas de DRP, e as causas tóxico-metabólicas, 1-3%. As causas psiquiátricas são pouco exploradas nas séries apresentadas. No coorte de Geshwind a causa psiquiátrica mais comum de DRP foi a simulação de DCJ,(3) apesar de hoje se reconhecer que a pseudodemência da depressão, distúrbios conversivos e psicose podem ser causas de um quadro demencial de rápida progressão.

Apesar de não podermos definir exactamente a frequência das doenças tratáveis que são causa de DRP, estas séries permitem efectuar uma estimativa. Se considerarmos como “tratáveis” as condições para as quais existe uma terapia que permita curar ou prolongar a vida do doente, podemos considerar como tal a maioria das causas imunológicas, psiquiátricas, malignas, infecciosas e metabólicas, e algumas causas vasculares. (7) Desta forma podemos considerar grosseiramente que mais de 10,4-32% das causas de DRP são causas potencialmente tratáveis. Reforça-se assim a ideia que, perante um quadro de demência rapidamente progressiva, ainda que altamente sugestivo de causas neurodegenerativas priónicas ou não priónicas, deve-se sempre descartar causas potencialmente tratáveis.(2, 3, 5, 7, 8, 10)

Capítulo 2

2. Revisão das principais causas de demência rapidamente progressiva

2.1. Doenças priónicas humanas na forma de Doença de Creutzfeldt-Jakob

As doenças priónicas, uma das causas mais comuns de DRP, representam um grupo de doenças neurodegenerativas e infecciosas que podem afectar humanos e animais. São caracterizadas pela formação e acumulação de proteínas priónicas (denominadas PrP^{Sc}) em várias regiões do sistema nervoso central.(25) Estas proteínas priónicas não são mais do que isoformas de uma proteína endógena (a PrP^C) que têm a capacidade de converter as moléculas estruturalmente normais de PrP^C, em mais proteínas priónicas, de forma autocatalítica e independente de ácidos nucleicos.(26) A capacidade de a molécula priónica usar-se a si mesma como molde para a transformação de outras moléculas PrP^C, dá aso à transmissibilidade desta doença.(15) As alterações neurodegenerativas causadas pela acumulação de PrP^{Sc} causam perda neuronal, gliose e a vacuolização do tecido encefálico, onde tem origem outra designação comum destas doenças: encefalopatias espongiformes transmissíveis.(15, 25)

O espectro das doenças priónicas em humanos inclui a doença de Creutzfeldt-Jakob, a doença de Gerstmann-Straussler-Scheinker, Kuru e a síndrome da insónia familiar fatal. Dentro destas, a DCJ nas suas várias formas representa 95-99% de todos os casos de encefalopatia espongiforme em humanos.(27) Tendo em vista a baixa representatividade das outras doenças, esta revisão abordará apenas a DCJ como causa de DRP.

A doença de Creutzfeldt-Jakob pode-se manifestar sob três formas, epidemiológica e clinicamente distintas: DCJ esporádica (DCJe), DCJ familiar (DCJf) e DCJ adquirida.(28) A mais comum destas formas, DCJe, representa 85% de todos os casos,(29) apresenta uma incidência de 0,5-1,5 casos por milhão de habitantes por ano, afectando ambos os sexos com igual frequência e com uma idade média de início da patologia de 65 anos. Não existem quaisquer evidências de aglomeração geográfica de DCJe, nem de qualquer desencadeante ambiental da doença ou factor de risco.(26, 30) A sobrevivência média, desde o aparecimento do primeiro sintoma, é de 5 meses, morrendo 85% dos doentes antes de completar um ano de doença.(31)

Os doentes com DCJe apresentam, geralmente, um quadro de comprometimento neurológico complexo. Após um etapa prodrómica, descrita num terço dos doentes, que pode incluir cefaleias, fadiga, distúrbios do sono, perda de peso e mal-estar,(24, 30) o quadro usualmente inicia-se com sintomas de declínio cognitivo, ataxia e/ou distúrbios do comportamento. Menos comumente os primeiros sintomas da doença podem ser alterações sensoriais, motoras ou visuais.(32) A disfunção neurológica central multifocal leva a progressão do declínio cognitivo, incontinência urinária e

dependência para as actividades de vida diárias. O mutismo acinético surge terminalmente, podendo estar associado a cegueira cortical, disfagia e desenvolvimento de respiração de Cheyne-Stokes.(26) O paciente fica mais propenso à pneumonia por aspiração, que é uma das causas mais comuns de morte nestes doentes.(30)

Os sinais físicos apreciáveis nestes pacientes reflectem o envolvimento global do SNC: sinais piramidais, extrapiramidais, cerebelares, aparecimento dos reflexos primitivos e rigidez paratónica. A mioclonia é visível em 80% dos pacientes, afectando mais comumente os membros, e caracteristicamente assimétrica, arritmica e desencadeada por estímulos sensoriais (apesar de poder estar presente em repouso). Sinais de envolvimento do neurónio motor inferior são raros.(30) A tabela 3 resume a frequência dos principais sinais associados a DCJe, à apresentação e no curso doença.

Tabela 3: Frequência dos sinais clínicos à apresentação e no decurso de DCJe. Traduzido e adaptado a partir de (10) e (31).

Sinal clínico	Frequência do sinal à apresentação da doença (%) (10)	Frequência do sinal durante o curso da doença (%) (33)
Défice cognitivo	96	100
Mioclonia	89	>80
Ataxia da marcha	86	>50
Sinais extrapiramidais	73	>50
Distúrbios visuais	54	>20
Mutismo acinético	53	
Sinais piramidais	52	>50
Crises epilépticas	12	<20
Sinais do neurónio motor inferior		<20
Distúrbios autonómicos		<20

A análise do líquido cefalo-raquidiano (LCR), o electroencefalograma (EEG) e a ressonância magnética cerebral são três exames auxiliares de diagnóstico, indispensáveis na abordagem ao doente com suspeita de DCJ.(14) A análise do LCR tipicamente demonstra valores de proteínas ligeiramente elevados e glicose normal.(24) Só raramente o LCR demonstra pleocitose nos casos de DCJ, sendo este um parâmetro a ter em conta no diagnóstico diferencial, principalmente com as causas infecciosas e auto-imunes de DRP.(3) Alguns biomarcadores, como a proteína 14-3-3, proteína tau e enolase específica dos neurónios, podem ser pesquisados no LCR embora a sua utilidade tenha sido questionada em vários estudos.(10, 34, 35) Em particular, estes marcadores parecem carecer da especificidade necessária ao diagnóstico, apesar da sua boa sensibilidade, quando usados isoladamente (86-97% de sensibilidade vs. 68-78% de especificidade para a proteína 14-3-3). A especificidade destes marcadores pode, no entanto, aumentar quando presentes em conjunto, à custa de uma diminuição na sensibilidade.(17, 35) A falta de especificidade advém principalmente do facto de estes não serem marcadores específicos para DCJ, mas sim marcadores de lesão neuronal rápida. Além disto, os valores mostram-se bastantes variáveis ao longo do curso da doença, e não são constantes entre os vários subtipos fenotípicos de DCJ.(29) De todos os biomarcadores disponíveis par avaliação de DCJ, a proteína t-tau, tem sido apontada como o

marcador com maior especificidade e sensibilidade (90-100% e 87-94%, respectivamente), particularmente nos estágios mais precoces da doença.(35, 36) A utilidade da detecção da proteína 14-3-3 no LCR depende em larga escala do grau de suspeição de DCJe pelo que, hoje em dia, se limita a uma forma de reduzir o grau de incerteza do diagnóstico.(37)

No EEG, DCJ pode-se manifestar com complexos de ondas agudas trifásicas, periódicas, com frequência 1-2Hz.(30) No entanto este achado, apesar de relativamente específico (74-91%), carece de sensibilidade em “tempo útil” (50-66% de sensibilidade), tendo em conta que se trata de um achado relativamente tardio da doença.(29) Além disto, os complexos trifásicos de 1-2Hz são característicos em outras causas de DRP que poderão ser indistinguíveis de DCJ (encefalopatia hepática; Encefalopatia de Hashimoto; estágios terminais de DA e DCL).(17) Nas fases iniciais do quadro clínico as principais alterações ao EEG consistem apenas na lentificação focal ou difusa, características que se sobrepõem a numerosos outros quadros.(31) Devido a esta natureza progressiva dos achados ao EEG, é hoje recomendada a execução de avaliações seriadas do padrão electroencefalográfico, nestes doentes.(30)

A ressonância magnética, e as sequências de *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR) e *diffusion-weighted imaging* (DWI), trouxeram os maiores avanços no diagnóstico de DCJe.(31) Hiperintensidade extensa da matéria cinzenta cortical presente tanto na sequência FLAIR como DWI, e particularmente quando acompanhada por anormalidades estriatais, com ou sem alterações talâmicas, é fortemente indicativa do diagnóstico de DCJe.(38) A sensibilidade e especificidade associadas a estes achados são de 92,3-91% e 93,8-95% respectivamente.(14, 38) As áreas mais comumente afectadas, segundo os relatos, são o neocortex (particularmente os lobos frontal, parietal e temporal), córtex límbico e a porção anterior do corpo estriado e tálamo. Caracteristicamente, o córtex sensorial-motor, e o globo pálido são poupados.(29, 30, 38) A afectação das estruturas da fossa posterior, ou do lobo occipital, pode ocorrer em alguns subtipos fenotípicos menos comuns de DCJe.(38) As alterações imagiológicas tendem a ser unilaterais, de forma que, a presença de alterações bilateralmente simétricas deve levantar a possibilidade de outros diagnósticos (p. ex. anormalidades metabólicas, Lesões globais anóxicas).(31, 38) De forma semelhante, só raramente DCJe se manifesta com hiperintensidade na imagem ponderada em T1 ou com alterações ao nível da matéria branca.(39) As alterações neuroimagiológicas associadas a DCJe, particularmente aquelas obtidas por sequência DWI, são relativamente precoces na doença devendo fazer parte da avaliação de todos os doentes suspeitos.(17)

Os critérios de diagnóstico mais utilizados para DCJe, actualmente, são os critérios revistos pela Organização Mundial de Saúde em 1998 (tabela 4). (29, 30) No entanto estes critérios têm-se mostrado com baixa sensibilidade e especificidade.(17) Além destes critérios se centrarem mais em aspectos clínicos tardios da doença (mutismo acinético; EEG típico), não incorporam a informação neuroimagiológica, que se tem mostrado eficaz no diagnóstico de DCJe.(29, 34) Também a utilização diagnóstica dos níveis de proteína 14-3-3 no LCR é ainda questão de debate.(3) Por estas razões outros critérios de diagnóstico têm sido desenvolvidos e testados por diversos autores.(17,

29, 34) O diagnóstico definitivo, no entanto, só pode ser efectuado por confirmação patológica, via biopsia cerebral ou autópsia.(14)

Tabela 4: Critérios de diagnóstico de DCJ esporádica, variante e iatrogénica, segundo a Organização Mundial de Saúde. (29)

DCJ esporádica	DCJ Variante	DCJ Iatrogénica
<p>Diagnóstico possível:</p> <p>Demência progressiva; <u>e</u> EEG atípico ou desconhecido; <u>e</u> Duração da doença <2 anos; <u>e</u> Pelo menos dois dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mioclonia • Distúrbios visuais ou cerebelares • Disfunção piramidal/extrapiramidal • Mutismo acinético <p>Diagnóstico Provável:</p> <p>Demência progressiva; <u>e</u> Pelo menos dois dos seguintes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mioclonica • Distúrbios visuais ou cerebelares • Disfunção piramidal/extrapiramidal • Mutismo acinético; <u>e</u> EEG típico, com qualquer duração clínica da doença; <u>e/ou</u> Ensaio para 14-3-3 no LCR positivo, com duração clínica da doença <2 anos. <p>Diagnóstico definitivo:</p> <p>Confirmação neuropatológica; <u>e/ou</u> Confirmação da presença de proteína priónica protease-resistente (Imunocitoquímica ou por <i>western blot</i>); <u>e/ou</u> Presença de fibrilhas <i>scrapie</i>.</p> 	<p>I. A. Distúrbio neuropsiquiátrico progressivo; B. Duração da doença <6 meses; C. A investigação não sugere outro diagnóstico; D. Sem história de exposição iatrogénica potencial.</p> <p>II. A. Sintomas psiquiátricos precoces; B. Sintomas sensoriais dolorosos persistentes; C. Ataxia; D. Mioclonia ou coreia ou distonia. E. Demência;</p> <p>III. A. EEG não mostra os sinais típicos de DCJ esporádica B. RM cerebral mostra sinal pulvinar bilateral</p> <p>IV. A. Biópsia das amígdalas positiva.</p> <p>Possível: IA <u>e</u> 4/5 de II <u>e</u> IIIA. Provável: (I <u>e</u> 4/5 de II <u>e</u> III) <u>ou</u> I <u>e</u> IV. Definitivo: IA <u>e</u> confirmação neuropatológica de DCJv.</p>	<p>Diagnóstico Provável:</p> <p>Síndrome cerebelar progressiva em receptores de hormona pituitária humana;</p> <p>DCJ esporádica provável, com risco iatrogénico reconhecido.</p> <p>Diagnóstico definitivo:</p> <p>DCJ esporádica definitiva com risco iatrogénico reconhecido.</p>

A forma familiar de DCJ é responsável por 10-15% de todos os casos desta doença priónica.(29) Está associada à transmissão autossómica recessiva de mutações patogénicas do gene que codifica o PrP (*PRNP*). (28) Até hoje foram detectadas mais de 40 mutações neste gene e ainda polimorfismos do seu codão 129, que, juntos, modelam as características fenotípicas da doença. (28, 30) Apesar de mais rara do que DCJe, são hoje conhecidos nichos geográficos de alta incidência de DCJf, nomeadamente em Israel e Eslováquia.(30) Inicia-se, em média, aos 58 anos, e é clinicamente semelhante à DCJe. Os sintomas mais comuns à apresentação são o défice cognitivo e os sintomas cerebelares. Particularmente, estes pacientes podem desenvolver neuropatia sensorial e motora periférica, característica rara na DCJe. Outros doentes podem apresentar um fenótipo de DCJ com

demência de curso lento.(28) Pode existir história familiar de DRP, ataxia, coreia ou mioclonia, mas não é incomum os doentes referirem que os seus familiares padeceram de outras doenças neurodegenerativas como DA ou doença de Parkinson.(3) Aproximadamente 50% dos casos hereditários de DCJ não possuem história familiar de doença neurodegenerativa.(30) A análise das mutações mais comuns no *PRNP*, assim como a sequenciação do gene, estão disponíveis, e poderão ser importantes não só no diagnóstico, como também no aconselhamento genético das famílias afectadas.(40)

A DCJ adquirida aglomera, além da DCJ esporádica, as causas iatrogénicas (DCJi) e a DCJ variante (DCJv), representando <1% de todas as causas de DCJ.(29) Na DCJi, a transmissão ocorre quando material infectado com proteínas priónicas provenientes de um paciente com DCJ é introduzido num outro indivíduo. Desde 2002, foram já identificados mais de 300 episódios de DCJ transmitida durante procedimentos clínico-cirúrgicos, entre eles, neurocirurgia, colocação de eléctrodos de EEG em profundidade, uso de enxertos de dura-máter, transplantes de córnea e uso de hormona de crescimento humana ou hormonas gonadotróficas humanas.(30) A observação demonstra que a via parenteral (por cirurgia ou injeção intramuscular) é a via de inoculação principal nos casos de DCJi. Embora a apresentação clínica seja semelhante à da DCJe, a forma de transmissão dos priões parece ser um determinante da expressão clínica da doença (tabela 5). Também a progressão da doença parece depender da forma como é feita a inoculação priónica. Os critérios de diagnóstico para DCJe encontram-se na tabela 4.(41)

Tabela 5: Casos reportados de DCJi, desde 2002, em todo em mundo. Traduzido e adaptado a partir de (40).

Modo de transmissão	Casos (n)	Período de incubação médio (anos)	Quadro clínico (principais sintomas)
Neurocirurgia	4	1,6	Sintomas cerebelares; demência; sintomas visuais.
Eléctrodos de EEG em profundidade	2	1,5	Demência
Transplante de córnea	3	15,5	Demência
Uso de enxertos de Dura-Máter	136	6	Sintomas cerebelares; demência; sintomas visuais.
Uso de Hormona de crescimento Humana	162	12	Sintomas cerebelares
Uso de hormona gonadotrófica	5	13	Sintomas cerebelares

DCJ variante é uma forma adquirida de DCJ, identificada pela primeira vez no Reino Unido em 1995, associada ao consumo de carne proveniente de gado infectado com encefalopatia espongiiforme bovina.(29) Até Março de 2011 foram identificados 224 casos de DCJv, dois dos quais em Portugal.(42) Comparativamente à DCJe, DCJv tende a afectar uma população mais jovem (média de 28 anos), e a doença tende a prolongar-se por mais tempo (média de 15 meses). Clinicamente, difere da DCJe por apresentar, na maioria das vezes, um pródrómo psiquiátrico que

pode incluir: delírios fugazes, disforia, ansiedade, irritabilidade, insônia, perda de interesse nas actividades, entre outros sintomas.(30) É também comum a existência de distúrbios sensoriais dolorosos.(29) Na generalidade, os doentes evoluem com ataxia, declínio cognitivo rapidamente progressivo, e sinais motores extra-piramidais, tal como os doentes com DCJe. Apenas raramente o EEG revela as ondas agudas trifásicas típicas da doença esporádica, de forma que, neste exame, nenhum achado é específico de DCJv.(31) A RM cerebral poderá mostrar hiperintensidade na região pulvinar do tálamo, na imagem ponderada em T2, sendo esta a característica que comumente distingue DCJv de outras causas de DRP.(14) Também característico de DCJv é o facto de estes doentes possuírem altos níveis de PrP^{Sc} no sistema reticulo-endotelial, de forma que a biopsia das amígdalas poderá indicar o diagnóstico provável.(29, 30) Também se encontra neste momento em estudo, um teste que permite a detecção sanguínea de proteínas priónicas responsáveis por DCJv, que poderá não só permitir o rápido diagnóstico da enfermidade, como funcionar como teste de rastreio populacional da doença, apresentando especificidade e sensibilidade de 100 e 74,1% respectivamente.(43) Os critérios de diagnóstico para DCJv, segundo a OMS, encontram-se na tabela 4.

Doença de Creutzfeldt-Jakob, em qualquer das suas formas, é invariavelmente fatal. A raridade e dificuldade do diagnóstico, assim como o rápido declínio cognitivo dificultam a execução de ensaios clínicos prospectivos.(15) Apesar de ter sido colocada a hipótese de utilização da quinacrina, e/ou polissulfato de pentosan intraventricular como terapêuticas modificadoras da doença, os ensaios clínicos falharam em demonstrar a sua utilidade tendo em conta o perfil de risco da terapia.(44) A utilização de doxiciclina parece alterar o curso da doença, induzindo uma desaceleração do declínio funcional, particularmente quando os pacientes são diagnosticados precocemente.(15, 44) Esta pode ser uma terapia particularmente útil na DCJ adquirida ou familiar, geralmente de ocorrência mais previsível do que a DCJe, no entanto, são necessários mais estudos para estabelecer um esquema terapêutico ideal utilizando este fármaco.(44) Algumas terapias em estudo passam pela utilização de anticorpos ou a vacinação contra a proteína PrP^C.(29)

A natureza irreversível de DCJ não deverá protelar o manejo clínico dos sintomas psiquiátricos e motores. Inibidores selectivos da recaptção da serotonina (SSRI) poderão ser usados no tratamento da depressão; escitalopram ou quetiapina no tratamento da psicose; e clonazepam, Levetiracetam ou ácido valpróico no tratamento da mioclonia. Apesar da sua utilidade dúbia, poderão ser usados inibidores da acetilcolinesterase no tratamento do declínio cognitivo.(4, 44)

2.2. Doenças neurodegenerativas não priónicas

Apesar da doença de Alzheimer, demência fronto-temporal (do tipo comportamental) e demência com corpos de Lewy terem tipicamente uma progressão lenta, a maioria das séries identificou estas e outras doenças neurodegenerativas como algumas das causas principais de DRP (7,4-63,2%, de todas as causas de DRP - tabela 2).

Doença de Alzheimer

Doença de Alzheimer (DA), a causa mais comum de demência em todo o mundo, surge em média aos 80 anos de idade,(45) afecta mulheres com maior frequência do que homens e tende a prolonga-se por um período médio de 8 anos, com um declínio cognitivo de 3 pontos no MMSE por ano. No entanto, cerca de 10-30% de todos os casos apresentam uma progressão mais rápida e/ou um tempo de sobrevida inferior.(12)

A DA rapidamente progressiva pode manifestar-se como a DA típica à excepção do ritmo de progressão, ou poderá também cursar com sintomas piramidais/extrapiramidais, mioclonia, alterações visuais, alterações da marcha, crises epiléticas e perturbações psiquiátricas.(1, 12, 20) Os sinais neurológicos focais, que tendem a ocorrer na fase terminal da doença, poderão também ocorrer aquando da sua apresentação.(11, 12) Dentro destes sintomas, os sintomas motores precoces, parecem ser um indicador de uma rápida progressão da DA.(12)

Ao nível dos exames auxiliares de diagnóstico, o EEG geralmente falha na distinção da DA rapidamente progressiva e outras causas de DRP.(4) Biomarcadores no LCR, como a proteína 14-3-3 e enolase específica de neurónios poderão estar presentes na DA de rápida progressão. Valores elevados de proteína Tau total, proteína Tau fosforilada e baixos valores de β -amilóide 1-42 no LCR, podem ser marcadores de rápido declínio cognitivo entre doentes com DA.(12) Na RM cerebral, observação de atrofia hipocampal, da região precuneal ou cingular posterior aponta para DA como etiologia provável em casos de DRP.(46)

Formalmente, e segundo os actuais critérios de diagnóstico, a DA de curso atípico deve obrigatoriamente obedecer aos critérios de diagnóstico para DA provável (tabela 6), ressalvando o facto de não possuir a progressão lenta típica.(1) Existe, desta forma, uma forte sobreposição clínica entre a DA rapidamente progressiva e outras formas de DRP, razão pela qual, nesta matéria, tanto DA como as outras doenças neurodegenerativas não priónicas, devem ser encaradas como diagnósticos de exclusão após extensa avaliação clínica.(14)

Demência com corpos de Lewy

A demência com corpos de Lewy (DCL), responsável por até 30% de todos os casos de demência,(47) pode manifestar-se frequentemente na forma de DRP. Esta forma de demência tende a afectar mais frequentemente indivíduos do sexo masculino, numa média de idades de 60-68 anos.(48) A doença progride por um período de 6-7 anos, apesar de serem vários os relatos de DCL com progressão muito mais rápida, inclusive com intervalo de sobrevida de apenas 3-7 meses. A heterogeneidade no que concerne à progressão de DCL, coloca a hipótese da existência de um subtipo fenotípico de DCL ainda não caracterizado, e com apresentação na forma de DRP.(49) A doença é caracterizada por flutuações cognitivas (défices cognitivos que alternam com períodos de performance cognitiva normal), alucinações visuais bem formadas e recorrentes, e síndrome

parkinsónica espontânea (tremor de repouso, hipocinesia, rigidez e instabilidade postural).(50) A mioclonia é uma manifestação clínica comum nos casos de DCL rapidamente progressiva.(49) DCL pode ainda manifestar-se com síndrome depressiva, disartria, disfagia, distúrbios do sono REM, e sinais de lesão do neurónio motor inferior.(50) No que concerne ao estudo destes doentes, a análise do LCR e o EEG têm pouca utilidade relativamente à distinção de outras causas de DRP. Em exames de neuroimagem pode ser visível atrofia nos lobos temporal, frontal, parietal, córtex insular, assim como regiões subcorticais como a amígdala e o hipocampo. Os estudos funcionais por SPECT (*single photon emission computerized tomography*) poderão demonstrar redução do fluxo sanguíneo regional cerebral nos córtices frontal, parietal e occipital, com conservação relativa do córtex motor-sensitivo.(48) Os critérios de diagnóstico para DCL encontram-se na tabela 6.

Tabela 6: Critérios de diagnóstico para DA provável, DA possível de curso atípico e demência com corpos de Lewy. (1, 48)

Provável demência por doença de Alzheimer (DA)
<p>1. Tem critérios de “demência” (<i>vide</i> introdução)</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Os sintomas apresentam uma progressão gradual durante meses a anos, e não durante horas a dias; b. História clínica clara de declínio cognitivo, seja por observação directa ou testemunho de terceiros; c. Os défices cognitivos são evidentes na história clínica e exame clínico, e abrangem as categorias: <ul style="list-style-type: none"> i. Apresentação amnésica: a apresentação sindrómica mais comum de AD. Os sintomas incluem défices em adquirir e reter informação; Pelo menos mais um domínio cognitivo deve estar afectado; ii. Apresentação não amnésica: défices de linguagem, défices visuo-espaciais ou défices da função executiva; Para cada um destes pelo menos mais um declínio cognitivo deve estar afectado; d. O diagnóstico de DA não deve ser feito quando: (a) existe doença cerebrovascular concomitante; (b) sinais/sintomas característicos de demência com corpos de Lewy (além da própria demência); (c) sinais/sintomas característicos de variante comportamental de demência fronto-temporal; (d) sinais/sintomas característicos de variante semântica de afasia progressiva primária; (e) evidência de outra doença neurológica ou não neurológica que afecte a cognição.
Possível demência por DA de curso atípico:
<p>1. Obedece aos critérios de DA provável, mas, ou tem declínio cognitivo de início abrupto, ou não existem suficientes detalhes da história clínica ou avaliação objectiva a documentar o declínio cognitivo progressivo.</p>
Diagnóstico provável de demência com corpos de Lewy
<p>Sintomas principais:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Défices cognitivos oscilantes; 2. Alucinações bem formadas recorrentes; 3. Sinais motores de parkinsonismo, espontâneos; <p>Sintomas sugestivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Distúrbios do sono REM; 2. Sensibilidade severa aos neurolépticos; 3. Baixa captação de dopamina pelos transportadores nos núcleos da base demonstrada por SPECT ou PET. <p>O diagnóstico provável é feito pela presença de demência, mais 2 sintomas principais ou 1 sintoma principal e um sintoma sugestivo.</p>

Demência fronto-temporal de tipo comportamental

A demência fronto-temporal de tipo comportamental (DFTc) é um subtipo de degeneração lobar fronto-temporal (DLFT), que afecta uma população com média de 50 anos de idade, com igual incidência entre homens e mulheres, e com uma frequência até 7 vezes inferior à de DA. (22, 23) O quadro clínico de DFTc compõe-se geralmente de alterações na personalidade, linguagem, e desajustamento social e ocupacional, que se instala de forma progressiva e que não pode ser atribuído a outras causas neurológicas ou psiquiátricas. (23) Dentro do espectro clínico da DLFT, a DFTc associada a doença do neurónio motor (DFTc-DNM) tende mais comumente a apresentar-se de forma rapidamente progressiva (3 anos de sobrevida, em média, contrapondo à sobrevida média de 6-8 anos da DFT). (22) DFTc-DNM poderá corresponder a 40% de todos os casos de DLFT, pelo que a pesquisa de sinais/sintomas motores é obrigatória em casos de DFTc. (51) Poderão existir sinais extrapiramidais, mas ao contrário de outras causas de DRP, mioclonia e ataxia estão geralmente ausentes. (22) Ao EEG, a ausência de ondas lentas pode distinguir esta doença neurodegenerativa da doença de Alzheimer. (22) A RM pode demonstrar atrofia cortical fronto-temporal, no cíngulo anterior e na ínsula, vulgarmente assimétrica. A SPECT poderá demonstrar alterações nas regiões corticais anteriores, muito precoces da doença, ainda que a RM mostre normalidade estrutural. (23, 51)

Tratamento das doenças neurodegenerativas não priónicas

A abordagem terapêutica das doenças neurodegenerativas não priónicas ainda não inclui nenhuma terapia que seja modificadora da doença. Na DA, o uso de inibidores da acetilcolinesterase e/ou memantina pode diminuir o ritmo de declínio cognitivo, e uso de ISRS pode ser indicado no controlo dos sintomas comportamentais. Inibidores da acetilcolinesterase também poderão ser usados na optimização cognitiva do paciente com DCL, juntamente com clonazepam ou melatonina no manejo dos distúrbios do sono REM, e SSRI ou inibidores selectivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSN) para os distúrbios comportamentais. Na DFTc o uso de ISRS ou ISRSN está indicado no manejo dos sintomas comportamentais. (4)

2.3. Causas Vasculares

Apesar de as causas vasculares representarem uma fracção considerável das etiologias de demência (cerca de 20-25% de todos os casos), as séries de casos referentes a DRP não reflectem essa proporcionalidade (3-13% dos casos de DRP).

DRP secundária a acidente vascular encefálico (AVE) é a forma mais comum de DRP por causas vasculares, (29) e pode resultar da oclusão de grandes vasos cerebrais, da ocorrência de múltiplos pequenos enfartes ou ainda da ocorrência de um pequeno enfarte circunscrito a determinadas

regiões encefálicas (corpo caloso anterior, tálamo, algumas regiões do lobo frontal), considerando-se neste caso uma demência secundária a enfarte estratégico isolado (DEEI).(29)

Epidemiologicamente, DRP por causas vasculares tende a ser mais comum entre pessoas com mais de 50 anos e idade.(4) Apesar de se aceitar que factores de risco para AVE são também factores de risco para demência (Hipertensão arterial; síndrome metabólica; dislipidémia; diabetes *mellitus*, tabagismo), no sentido em que degradam a vasculatura cerebral,(52) o desenvolvimento de demência está mais relacionado com o número e tipo de AVEs prévios, do que com os factores de risco cardiovasculares pré-existentes. Estatisticamente, o risco de demência após AVE é de 10%, subindo para 30% caso existam AVEs prévios. Outros factores, não directamente relacionados com o risco de AVE, poderão aumentar este risco, como o nível educacional do doente, presença de atrofia temporal medial, e o desenvolvimento de complicações pós-AVE (hipóxia, hipotensão).(53) Já no que toca ao ritmo da degradação cognitiva pós-enfarte, ainda não é claro se são os factores de risco vasculares ou as características do AVE os factores mais importantes na previsão de desenvolvimento de DRP.(53, 54)

Clinicamente, a demência secundária a AVE pode-se manifestar de diversas formas. A DRP secundária a enfartes múltiplos geralmente manifesta-se com declínio cognitivo por etapas, isto é, com a perda pontual e cumulativa de capacidades cognitivas, juntamente com o aparecimento de sinais neurológicos focais, relacionados com a área cerebral acometida. Estes episódios tendem a provocar uma demência de instalação em semanas a meses e podem.(4, 55) A DRP secundária a DEEI ou a oclusão de grandes vasos cerebrais manifesta-se de forma muito mais abrupta. A primeira está relacionada com lesões ao nível do tálamo anterior e/ou dorso-medial, hipocampo, corpo caloso anterior e/ou regiões do lobo frontal, e pode cursar com declínio cognitivo abrupto, amnésia de curto ou longo prazo, desorientação espacial, síndrome de desconexão inter-hemisférica ou distúrbios comportamentais;(54, 56) na segunda, o declínio cognitivo abrupto faz apenas parte de uma miríade de sinais neurológicos relativos à lesão de uma vasta área cerebral. A distinção entre estas e outras causas de DRP pode ser efectuada pela observação de alterações isquémicas da matéria branca, à TC ou RM ponderada em T2, em regiões encefálicas relacionadas com as manifestações clínicas.(52, 55)

Os critérios clínicos que mostraram a melhor especificidade e sensibilidade no diagnóstico de demência vascular foram desenvolvidos pelo *State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and treatment Centers* e encontram-se na tabela 7.(57)

Demência pós-AVE será porventura uma das poucas causas evitáveis de DRP. A prevenção passa pelo manejo agressivo dos factores de risco vasculares, tanto a nível primário como secundário, em particular da hipertensão arterial (que se sabe estar relacionada com declínio cognitivo a longo prazo), e com a prevenção das complicações relacionadas com o AVE (hipotensão; hipóxia; distúrbios sistémicos).(52) No tratamento da demência pós-AVE, o uso de inibidores da acetilcolinesterase ainda é controverso, e não é rotineiramente recomendado.(4, 52) No tratamento particular de DEEI, está recomendado o uso de corticosteróides intravenosos em alta dose.(4)

Outras formas de demência vascular poderão assumir a forma de DRP, com menor frequência, entre elas a síndrome CADASIL (*Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*), a doença de Binswanger (encefalopatia arterioesclerótica subcortical, relacionada com a hipertensão arterial crônica e geralmente de progressão insidiosa), e alterações arteriovenosas.(52) A vasculite primária ou secundária do SNC poderá ser uma causa vascular e auto-imune de DRP, associando-se geralmente a sinais neurológicos focais, cefaleias e ataques epiléticos. A pesquisa de sinais sistêmicos de doenças auto-imunes (poliartrite nodosa; sarcoidose; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome de Sjogren; doença de Behçet; síndrome hipereosinofílica), a presença de pleocitose no LCR, e a presença de anormalidades à RM (presença de múltiplas pequenas áreas de enfarte ou presença de hemorragia intraparenquimatosa) poderão apontar para este diagnóstico. A angiografia ou biopsia cerebrais poderão ser necessárias para confirmar o diagnóstico e o tratamento passa principalmente pela imunossupressão.(3, 4)

A trombose do seio venoso cerebral poderá causar DRP, com mais frequência em mulheres, grávidas e indivíduos com estados de hipercoagulabilidade. Pode apresentar-se com quadro demencial progressivo, associado a cefaleias e sinais neurológicos focais, e é diagnosticado pela presença de coágulo no seio venoso cerebral com hiperintensidade na matéria branca e cinzenta associada, na RM ponderada em T2. O tratamento desta enfermidade passa pela introdução de um esquema de anti-coagulação.(4)

Tabela 7: Critérios de diagnóstico para Demência Vascular segundo a *State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and treatment Centers* (55)

Demência Vascular

Evidência de 2 ou mais AVE, seja à história clínica, exame físico e/ou TC ou RM ponderada em T1; ou Ocorrência de um único AVE com uma relação temporal claramente documentada com o início da demência; e evidência de 1 ou mais enfartes fora do cerebelo por TC ou RM ponderada em T1.

2.4. Causas Auto-imunes

As séries de casos identificaram a auto-imunidade enquanto causa de DRP, com uma frequência minoritária de 2,6-9% de todos os casos. Esta é, no entanto, uma das mais frequentes causas tratáveis de DRP. Particularmente, entre populações com menos de 45 anos de idade, a auto-imunidade poderá estar por detrás de até 20% de todos os casos de DRP.(8) As demências imuno-mediadas rapidamente progressivas (DAI) poderão ser causadas por diversas patologias, entre as quais as mais frequentemente reportadas são as encefalites auto-imunes.

A nomenclatura aplicada, hoje em dia, para descrever as várias DAI não se encontra uniformizada, podendo referir-se a quadros sindrômicos (síndrome de Morvan, encefalite límbica p.ex), marcadores serológicos específicos (encefalopatia associada a anticorpo anti-complexo VGKC p.ex) ou achados histopatológicos (meningoencefalite auto-imune não vasculítica p.ex).(58) Classicamente, a encefalite auto-imune encontra-se associada às síndromes paraneoplásicas.(59)

Contudo, a frequente notificação de casos de encefalites auto-imunes não associadas a neoplasias redundou na descoberta de diversos auto-anticorpos, até aqui desconhecidos, com capacidade de gerar quadros clinicamente sobreponíveis às síndromes paraneoplásicas.(60) Por isto, esta revisão irá abordar as encefalites auto-imunes na perspectiva de alguns auto-anticorpos já descobertos, abordando as síndromes clínicas associadas a cada um deles.

Podemos dividir os anticorpos responsáveis pelas DAI em dois grandes grupos: aqueles cujo antígeno é intraneuronal (anti-Hu; anti-CV2; anti-Yo; anti-Ma2) e aqueles cujo antígeno se encontra na membrana do neurónio (Anti-complexo VGKC; anti-AMPAR; anti-GABA_BR; anti-NMDAR).(60)

DAI positivas para anticorpos contra antígenos intraneuronais

As DAI positivas para anticorpos contra antígenos intraneuronais estão geralmente associadas a síndromes paraneoplásicas.(60) Clinicamente estas síndromes são extremamente variáveis, mas aquela que mais frequentemente se manifesta como DRP é a encefalite límbica (EL), uma síndrome composta por confusão mental de instalação subaguda associada a perda de memória, agitação psicomotora, distúrbios do sono, crises convulsivas, depressão e alucinações e que se manifesta de forma flutuante.(61) Usualmente, no contexto de uma síndrome paraneoplásica, EL não ocorre de forma isolada, coexistindo com outros sintomas neurológicos focais e periféricos, constituindo muitas vezes uma síndrome encefalomiélica paraneoplásica. Tipicamente, a síndrome é a primeira manifestação da neoplasia, e o sintoma inicial mais comum é a neuropatia sensorial periférica.(62)

EL está mais frequentemente associada à presença de anticorpos contra os onco-antígenos Hu, CV2, Ma2, Ri e anfifisina, no entanto, outros auto-anticorpos podem estar presentes.(60, 62) Estes auto-anticorpos funcionam melhor como preditivos da neoplasia subjacente, do que das manifestações clínicas paraneoplásicas desencadeadas.(62) Desta forma, anti-Hu está usualmente associado a carcinoma pulmonar de pequenas células (CPPC, a causa mais frequente de encefalite límbica paraneoplásica); anti-CV2 está relacionado com CPPC e timoma; anti-Ma2 com tumores testiculares; e anti-Ri e anti-anfifisina com CPPC e carcinomas da mama.(60)

Os pacientes com DRP na forma de encefalite límbica paraneoplásica apresentarão pleocitose linfocítica na análise do LCR, elevação das proteínas, e possível presença de bandas oligoclonais à electroforese. Imagiologicamente estes doentes poderão não demonstrar qualquer anormalidade ou então hiperintensidade do sinal na região do lobo temporal-medial, à RM ponderada em T2 ou FLAIR.(4, 62) A presença de um ou mais dos auto-anticorpos citados, no soro ou LCR, está associado à presença de neoplasia em mais de 90% dos casos.(60) Desta forma, o diagnóstico definitivo de encefalite límbica paraneoplásica pode ser feito pela presença da síndrome clássica, desde que associada à presença de auto-anticorpos intraneuronais no soro ou LCR, e/ou detecção da neoplasia responsável.(62)

O tratamento das DAI paraneoplásicas é direccionado à malignidade subjacente, e o prognóstico (geralmente desfavorável) depende altamente da mesma. Outras doenças auto-imunes com anticorpos intraneuronais séricos circulantes podem não estar relacionadas com síndromes paraneoplásicas, mas só raramente estas cursam com DRP (p. ex. anticorpo anti-GAD).(60)

DAI positivas para anticorpos contra antigénios da superfície do neurónio (anti-NMDAR e anti-VGKC)

Um segundo grupo de pacientes com DAI apresenta auto-anticorpos contra antigénios da superfície do neurónio. Estes casos distinguem-se dos anteriores em vários aspectos: é menos frequente a associação a síndromes paraneoplásicas (<70% dos casos);(60) a presença destes anticorpos é preditiva de determinadas síndromes clínicas específicas que cursam com DRP; são altamente responsivos à terapia imunomoduladora; têm melhor prognóstico; e têm natureza recidivante.(59) Numa perspectiva fisiopatológica, estes auto-anticorpos diferem dos anticorpos contra antigénios intraneuronais, na medida que são directamente patogénicos, alterando a função dos epítomos extracelulares, ao contrário dos intra-neuronais que não aparentam ter papel fisiopatológico directo. Os alvos mais comuns dos anticorpos contra antigénios extracelulares são o receptor para N-metil-D-aspartato (NMDA), o canal de potássio aberto por voltagem (VGKC), o receptor para AMPA e o receptor para GABA_B.(60)

A encefalite por anticorpos anti-NMDAR é a causa mais comum de encefalite por anticorpos contra antigénios de superfície. Na verdade, os dados sugerem que esta seja a encefalite não infecciosa mais comum em adultos e a segunda mais frequente em crianças.(59) Epidemiologicamente esta doença afecta uma população entre os 2 e os 40 anos de idade, e até 80% destes são mulheres.(4, 59) A doença surge com um pródrómo semelhante a uma síndrome gripal que antecede o aparecimento de alterações psiquiátricas e cognitivas, convulsões, disautonomia, distúrbios do movimento, culminando nas fases mais avançadas com hipoventilação de origem central. As manifestações psiquiátricas podem incluir alterações de personalidade e distúrbios de comportamento, agitação, paranóia, catatonia ou psicose. No domínio cognitivo, a memória de curto prazo é a mais comumente afectada. Os distúrbios do movimento são característicos e passam por movimentos hiperkinéticos estereotipados oro-faciais e dos membros, opístono, coreia, rigidez e opsoclonia-mioclonia.(4, 31, 59) Alguns pacientes poderão manifestar apenas alguma das características clínicas apresentadas, pelo que deverá existir alto índice de suspeita, particularmente em doentes jovens. A síndrome, apesar de classicamente associada à presença de teratomas do ovário, pode estar associada a teratomas do testículo ou mediastino, timomas e linfoma de Hodgkin. No entanto, a maior percentagem dos doentes com encefalite por anti-NMDAR, principalmente a população pediátrica, não apresenta qualquer neoplasia.(59)

Na avaliação destes pacientes: o LCR está quase sempre alterado (>90% dos casos) podendo demonstrar a presença de pleocitose linfocítica, aumento dos níveis de proteínas e bandas

oligoclonais na electroforese; os anticorpos anti-NMDAR podem ser demonstrados no soro ou LCR do paciente, e o seu título tem relação com a gravidade da síndrome; a RM pode apresentar hiperintensidade do sinal ao nível do lobo temporal medial, córtex frontal e parietal, e cerebelo (T2 e FLAIR), apesar de ser normal em mais de 45% dos casos.(4, 59)

Uma representativa percentagem de doentes com encefalite por anti-NMDAR regressa à normalidade sem qualquer terapia. No entanto, isto ocorre à custa de um grande aumento do tempo de hospitalização, assim como de risco de sequelas neurológicas graves a longo prazo (principalmente ao nível cognitivo), pelo que é recomendado o rápido diagnóstico e a instituição atempada de terapia imunossupressora. (63) No grupo de pacientes com encefalite anti-NMDAR paraneoplásica, a remoção do tumor induz a remissão da síndrome. O tratamento das encefalites auto-ímmunes é explanado mais adiante. A doença está associada a uma frequência de recidiva de 12-25%, sendo mais comum em pacientes em que foi adiado o tratamento e pacientes sem tumor associado. A recidiva pode ocorrer até 15 anos após a primeira apresentação da doença.(59)

No que toca às encefalites relacionadas com a presença de auto-anticorpos anti-VGKC, o seu estudo recente dividiu aquilo que se pensava que era uma única patologia, em duas síndromes distintas relacionadas com diferentes auto-anticorpos. Na verdade, a designação anticorpo anti-VGKC é uma imprecisão, na medida em que os responsáveis por estas síndromes são 2 auto-anticorpos contra antígenos acoplados ao canal de potássio, a proteína LGI2 e a Caspr2.(61, 64)

A encefalite com auto-anticorpos anti-LGI2 afecta pessoas num amplo espectro etário (30-80 anos), e, com maior frequência o sexo masculino (65% dos casos).(4) Clinicamente manifesta-se com o surgimento de espasmos musculares unilaterais do membro superior associados a distorção facial unilateral (por vezes, descritas erroneamente como convulsões distónicas braquio-faciais), que antecedem um quadro de encefalite límbica. Poderá existir, por vezes, mioclonia que acentua a sobreposição entre esta síndrome e a de DCJ.(59) Só raramente esta encefalite está incluída numa síndrome paraneoplásica (<20% dos casos, geralmente CPPC e timomas).(62) Na avaliação destes doentes, o LCR mostra-se normal na maioria dos casos, podendo demonstrar pleocitose linfocítica e aumento na quantidade de proteínas. A presença de bandas oligoclonais à electroforese de proteínas do LCR é infrequente. Analiticamente é característica a existência de hiponatrémia, e o EEG destes pacientes poderá indicar lentificação focal ou generalizada das ondas. RM ponderada em T2 ou FLAIR demonstra hiperintensidade do sinal na região do lobo temporal medial em mais 85% dos casos.(4, 14, 59)

A manifestação de auto-anticorpos anti-Caspr2 gera uma encefalite, mais comum entre indivíduos com 45-80 anos de idade e do sexo masculino (85% dos casos).(4) Devido à maior expressão desta proteína ao nível do sistema nervoso periférico, as manifestações clínicas típicas são a hiperexcitabilidade periférica (neuromiotonia, também conhecida por síndrome de Isaac) associada a síndrome de encefalite límbica e disautonomia. No seu conjunto esta síndrome é conhecida pelo epónimo, síndrome de Morvan.(59) Em 20-40% dos casos estes auto-anticorpos estão associados à presença de timomas.(62) O CSF destes pacientes apresenta alterações sobreponíveis à

da encefalite por anti-LGI2. A imagem na RM só demonstra anormalidades em 40% dos casos (hiperintensidade no lobo temporal medial em T2 e FLAIR).(59)

Tratamento das DAI positivas para anticorpos contra antígenos intraneurais ou de superfície

O tratamento da encefalite límbica de origem auto-imune passa primeiro pela terapia direcionada à neoplasia em causa (caso seja paraneoplásica). A imunossupressão deve ser instituída e poderá ser feita com metilprednisolona IV (1000mg/dia por 5 dias) ou imunoglobulina IV (400mg/Kg/dia por 5 dias) ou plasmáfese, ou uma combinação de metilprednisolona com imunoglobulina IV. Perante o sucesso desta terapia recomenda-se o início de uma terapia de manutenção com prednisolona oral (60mg/dia) ou imunoglobulina IV (400mg/Kg/dia, 5dias por mês), associada a micofenolato, metotrexato, azatioprina ou rituximabe. Se a terapia inicial não for bem-sucedida deve-se reiniciar a mesma terapêutica, e caso esta volte a falhar poder-se-á optar por tratamento com rituximabe (6-12 meses) e/ou pulsos de ciclofosfamida IV mensalmente, durante 6 meses.(4, 59) Reforça-se que a investigação e tratamento de possíveis neoplasias subjacentes deve ser feita em todos os casos de DAI com presença de auto-anticorpos suspeitos, ainda que sejam contra antígenos da superfície neuronal.(58, 60)

Outras formas de DAI

Outros tipos de DAI já foram descritos sindrômica e epidemiologicamente, mas ainda pouco se sabe acerca da sua fisiopatologia. Um exemplo é a encefalopatia de Hashimoto.

A encefalopatia de Hashimoto (EH) é uma patologia associada à tiroidite linfocítica e que ocorre mais frequentemente em mulheres (85% dos casos).(65) Clinicamente a doença caracteriza-se por declínio cognitivo rápido associado a alterações psiquiátricas (principalmente afectivas e do comportamento).(66) Dois subgrupos clinicamente distintos já foram identificados: 25-30% dos doentes apresenta uma evolução flutuante geralmente com declínios abruptos de funções neurológicas que por vezes imitam AVE; 70-80% dos pacientes apresenta uma evolução mais insidiosa em que as primeiras manifestações são crises convulsivas.(14) Junto com estes quadros, outros sintomas poderão ocorrer como tremores, mioclonia, alucinações visuais, ataxia, cefaleias, psicose e distúrbios do sono.(66) Os doentes poder-se-ão encontrar com hipotireoidismo ou hipertireoidismo no momento de apresentação, mas o diagnóstico só será possível após o doente regressar a um estado de eutiroidismo.(31)

O diagnóstico da patologia é feito pela elevação dos títulos séricos de anticorpos anti-TPO e anti-TG, num doente clinicamente suspeito e em eutiroidismo. No entanto, a análise dos níveis de anti-TPO e anti-TG deve ser interpretada com cautela tendo em conta que cerca de 10% da população geral apresenta elevação destes anticorpos, sem que exista patologia. Além disto, o papel patogénico destes anticorpos ainda não foi definido.(66) A análise do LCR é geralmente

inespecífica, assim como a RM cerebral. O EEG pode demonstrar a existência de lentificação generalizada e/ou complexos periódicos trifásicos de ondas hiperagudas, o que poderá levar ao diagnóstico errôneo de DCJ.(31, 66)

Não existem *guidelines* acerca do tratamento do doente com EH. Alguns autores recomendam o tratamento com Solumedrol IV (1000mg durante 3-5 dias), seguido de terapia de manutenção com prednisona (iniciando com 60mg, com posterior titulação da dose) até o paciente estar assintomático. Em casos de recidivas, poderão ser necessárias infusões trimestrais ou semestrais de corticosteróides.(66)

Muitas outras doenças auto-imunes poderão manifestar-se como DAI entre elas a esclerose múltipla, sarcoidose, vasculites e inclusive a doença celíaca.(14) Tendo em conta a reversibilidade destas patologias, deve-se manter sempre um alto índice de suspeita em pacientes com DRP, principalmente quando a avaliação geral aponta para uma causa auto-imune e quando o LCR mostra características inflamatórias depois de descartar causas infecciosas.

2.5. Causas Infecciosas não priónicas

Vírus, bactérias, fungos e parasitas podem provocar infecções que se manifestam com demência de rápida progressão. Nas séries de casos, as causas infecciosas representam 2,5-6% de todas as formas de DRP. Dentro destas, as infecções por VIH, VHS, vírus JC e *Treponema pallidum* (neurosífilis) são algumas causas comuns de DRP de origem infecciosa.

HSV é a causa mais comum de encefalite esporádica em todo o mundo, tratando-se da espécie HSV-1 na maioria dos casos em adultos.(67) A doença pode cursar com cefaleias, febre, confusão mental, diminuição do estado de consciência, convulsões e sinais neurológicos focais, existindo, por vezes, prejuízo da memória episódica ou do processamento semântico, que se podem associar a alterações psiquiátricas como a hipomania e a psicose.(68) O EEG destes pacientes pode revelar anormalidades temporais e/ou frontais, com lentificação das ondas ou aparecimento de descargas epileptiformes. A análise do LCR revela usualmente um padrão inflamatório, podendo ser visíveis eritrócitos (secundários à necrose de áreas encefálicas). As imagens à TC e RM caracteristicamente demonstram envolvimento temporal e orbitofrontal, com edema e possíveis hemorragias. A melhor técnica de diagnóstico é a reacção em cadeia da polimerase (PCR) para VHS-1 no LCR, apresentando sensibilidade e especificidade de 95 e 100% respectivamente.(69-71) Contudo, o tratamento da enfermidade deve iniciar-se de forma empírica, o mais rapidamente possível de forma a evitar as sequelas neurológicas, consistindo na administração de aciclovir IV (10mg/Kg de 8 em 8 horas durante 21 dias).(4)

A infecção por VIH pode ser uma causa directa de DRP ou provocar demência secundária a infecções oportunistas. A demência associada a infecção por VIH (DAH) pode ocorrer como apresentação da síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA), ou em indivíduos que, embora em tratamento, apresentam uma inadequada supressão virológica. No entanto, a incidência de DAH tem vindo a diminuir nos últimos anos graças à introdução generalizada da terapia HAART (do inglês,

highly active antiretroviral therapy). Nos dias de hoje, consideram-se factores de risco para DAH: contagens de CD4+ intermédias ou baixas (<349 células/mm³); diagnóstico prévio de SIDA; infecção de longa duração; e idade avançada por altura da soroconversão).(72)

Clinicamente DAH pode apresentar-se com um pródromo de ligeiro declínio cognitivo e/ou depressão que antecede um quadro de demência subcortical grave (alteração das funções executivas; lentificação psicomotora; alterações comportamentais e afectivas, entre outros sintomas).(73, 74) Objectivamente, a progressão da doença pode levar ao aparecimento dos reflexos primitivos (apreensão; sucção; palmo-mentoniano).(73) Na avaliação destes pacientes, o LCR geralmente demonstra apenas alterações inespecíficas (aumento na quantidade de proteínas e/ou pleocitose linfocítica). Imagiologicamente, a alteração mais frequente à TC e RM é a atrofia difusa, podendo também surgir hiperintensidades confluentes e simétricas da matéria branca subcortical, nas imagens ponderadas em T2 ou FLAIR.(75) As manifestações imagiológicas (à excepção da atrofia) tendem a ser reversíveis com a terapia HAART, que, de resto é a única terapia disponível para DAH. É comum, no entanto, a persistência de défices cognitivos ligeiros, particularmente entre pacientes com imunossupressão muito avançada (CD4+ <200 células/mm³).(76)

A infecção sintomática por poliomavírus, nomeadamente o vírus JC, ocorre quase exclusivamente entre pacientes imunossuprimidos, seja devido a infecção por VIH, receptores de transplante de órgãos, neoplasias (nomeadamente hematológicas), ou como efeito adverso da administração de natalizumabe, enfalizumabe ou rituximabe.(77, 78) A infecção por vírus JC gera uma síndrome neurológica desmielinizante denominada leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), caracterizada por DRP associada a sintomas neurológicos focais (alterações visuais; hemiparesia; ataxia) e possibilidade de crises convulsivas.(77) A avaliação imagiológica destes pacientes revela regiões multifocais de hiperintensidade, na matéria branca periventricular e justacortical, não contrastáveis e sem efeito de massa.(79) Para o diagnóstico de LMP, a PCR para o vírus JC apresenta uma sensibilidade e especificidade de 70 e 90% respectivamente, desde que o paciente não se encontra em regime de tratamento HAART.(80) No caso destes últimos, a PCR apresenta frequentes casos falsos negativos, pelo que outras causas de DRP deverão sempre ser excluídas antes de se assumir tratar-se de possível caso de LMP. O *Gold standard* no diagnóstico desta enfermidade é, no entanto, a biopsia cerebral.(81) O tratamento da LMP depende do defeito imunossupressor subjacente: a LMP associada a neoplasias hematológicas pode responder à administração de citarabina IV; a LMP associada ao natalizumabe pode responder à plasmaférese; e a terapia HAART em pacientes com VIH e LMP tende a prolongar a sobrevida.(77, 82) Contudo, o prognóstico desta doença é desfavorável, sendo comum a estabelecimento de sequelas neurológicas.(77)

O estágio último da infecção sífilítica, a neurosífilis, é uma síndrome que se desenvolve 10 a 25 anos após a infecção inicial por *Treponema pallidum*.(83) Sintomas de DRP aliados a alterações psiquiátricas (depressão; mania; psicose), estão associados a outras alterações neurológicas como

disartria, hipotonia, tremores, alterações pupilares e anormalidades dos reflexos tendinosos.(84) O diagnóstico de neurosífilis deve ser feito com a execução dos testes treponémicos (têm melhor sensibilidade nas fases adiantadas da doença) FTA-ABS, TPPA ou EIA da sífilis, e, perante a positividade destes, com a realização de testes não treponémicos do LCR.(85) Outras alterações possíveis no LCR são a pleocitose linfocítica e o aumento na quantidade de proteínas. À imagiologia, a alteração mais comum decorrente de neurosífilis é a atrofia difusa. O tratamento de eleição desta patologia é a penicilina G (IV ou intramuscular) associada a probenicida oral durante 10-14 dias.(84)

As causas infecciosas são muito mais diversificadas do que é possível esmiuçar nesta revisão. O clínico que se encontra perante um caso de DRP no qual existem indícios de infecção (febre; aumento da proteína C reactiva; estado de imunodepressão; sinais sistémicos de infecções específicas) deve colocar hipótese de infecção por vírus varicela Zoster, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, enterovírus, adenovírus, doença de Lyme, infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, doença de Whipple, infecções micobacterianas, infecções por *Cryptococcus neoformans*, *Toxoplasma Gondii*, entre muitas outras.(4, 86)

2.6. Causas Neoplásicas

São várias as doenças de origem neoplásica que podem cursar com DRP, a maioria das quais poderá ser diagnosticada de forma relativamente simples através de técnicas imagiológicas (presença de metástases de outros tumores primários, p.ex). Existem, no entanto duas causas malignas de DRP, cujo diagnóstico impõe algumas dificuldades: o linfoma primário do SNC (LPSNC) e o linfoma intravascular.(4, 14) O LPSNC é um forma extra-nodal de linfoma não Hodgkin que cursa com cefaleias, crises convulsivas, défices neurológicos focais, alterações psiquiátricas (desorientação; psicose), mioclonia e, claro, possibilidade de DRP. O diagnóstico desta entidade requer frequentemente a biopsia de tecido encefálico. O prognóstico associado é mau, podendo a sobrevida ser estendida a 40 meses com uma terapia otimizada. Os tratamentos disponíveis incluem quimioterapia (metotrexato em alta dose) e/ou a radioterapia direccionada a todo o cérebro, durante 12-18 meses.(87)

O linfoma intravascular pode ocorrer ao nível do SNC, manifestando-se como DRP geralmente associada a défices neurológicos focais que ocorrem devido a ataques isquémicos transitórios ou AVE. Laboratorialmente, esta forma de linfoma está associada a aumento da velocidade de sedimentação e aumento dos níveis de lactato desidrogenase. O LCR apresenta comumente pleocitose e aumento dos níveis de proteínas. O melhor tratamento desta enfermidade é a associação de rádio e quimioterapia, apesar do seu prognóstico ser geralmente insatisfatório.(88, 89)

2.7. Causas Tóxico-Metabólicas

Apesar de as causas tóxico-metabólicas terem representado uma minoria dos casos reportados de DRP (1-3%), esta poderá ser uma infravalorização do real peso destas causas no desencadeamento de DRP.

Deficiências vitamínicas e distúrbios endocrinológicos estão entre causas comuns de DRP de origem tóxico-metabólica. A deficiência de niacina (vitamina B3) pode provocar demência associada a dermatite e diarreia, e pode ser diagnosticada de forma simples pela pesquisa de metabolitos de ácido nicotínico na urina. O tratamento consiste unicamente na restituição da vitamina deficitária com 40-450mg/dia de niacina. A deficiência de tiamina (vitamina B12) pode provocar encefalopatia de Wernicke, síndrome que aglomera oftalmoparésia (com nistagmus vertical e/ou horizontal), ataxia e declínio cognitivo. Esta pode ser uma causa comum em indivíduos alcoólicos e/ou desnutridos. Imagiologicamente esta deficiência vitamínica está associada a hiperintensidades nos corpos mamilares e núcleo dorsomedial do tálamo, na RM ponderada em difusão. O tratamento consiste na restituição da vitamina em défice. (4, 14, 31)

A exposição a metais pesados como o arsénio, mercúrio, lítio e chumbo pode provocar DRP, particularmente se a exposição for aguda e as dosagens grandes. Este é um tipo particularmente rápido de DRP (Horas a dias) contrastando com a maioria das outras causas. (14)

Outras causas tóxico-metabólicas incluem a intoxicação por bismuto, anormalidades hidro-electrolíticas, doenças mitocondriais, entre outras.

Capítulo 3

3. A abordagem ao doente com DRP

A tabela 8 tenta efectuar um pequeno resumo da abordagem ao doente com DRP em 3 etapas: a avaliação inicial, um conjunto de exames que deverão ser efectuados a todos os pacientes, e um conjunto de investigações a serem efectuadas em pacientes seleccionados.

Tabela 8: Abordagem ao paciente com DRP. (4,14,15,24)

Etapa	Exames auxiliares ao diagnóstico	Comentários
Avaliação Inicial	<ul style="list-style-type: none"> • História clínica; • Exame Físico, com especial ênfase no exame neurológico; • Avaliação objectiva do estado cognitivo (<i>minimal state examination</i>; <i>Clinical Dementia Rating</i>); 	<ul style="list-style-type: none"> • A história clínica deverá ser obtida a partir do doente e, se possível, a partir de um conhecido; • É essencial determinar a data de início do primeiro sintoma; • O objectivo desta etapa é identificar a existência de DRP.
Exames auxiliares de diagnóstico básicos	<ul style="list-style-type: none"> • Sanguíneos: <ul style="list-style-type: none"> • Hemograma completo; • Estudo da coagulação; • Ionograma; • Avaliação de função hepática e renal; • Avaliação de função tiroideia, com anti-TPO e anti-TGB; • Níveis de vitamina B12 e folato; • Avaliação reumatológica: ANA; ANCA; PCR; VS; FR; Anti-Ro/SSA e La/SSB; • Serologia para VIH; • Testes treponémicos (FTA-Abs; TPPA); • Anticorpos auto-ímmunes/paraneoplásicos no soro e LCR: anti-Hu; anti-Ma2; anti-CV2/CRMP5; anti-AMPA; anti-LGI1; anti-Caspr2; anti-GABA_BR; anti-NMDAR; • Análise sumária de urina; • Exame toxicológico da urina; • Análise do LCR: contagem total e diferencial das células; quantidade de proteínas e glicose; proteinograma; VDRL; Quantificação das proteínas 14-3-3, enolase específica de neurónios e proteína Tau; • Ressonância magnética cerebral (Incluindo sequências FLAIR e DWI). Pelo menos uma imagem com e sem contraste. 	<ul style="list-style-type: none"> • Estes exames deverão ser efectuados a todos os doentes com quadro de DRP; • Servirão, juntamente com a história clínica e exame físico, para levantar uma suspeita clínica de uma determinada etiologia. Permitem também identificar alterações fisiopatológicas que após correcção permitirão uma melhor avaliação do <i>status</i> cognitivo do doente. • A ênfase deverá recair na identificação de causas reversíveis, particularmente entre doentes que não encaixem na silhueta clínica associada às doenças neurodegenerativas priónicas e não priónicas. • A positividade para auto-anticorpos relacionados com as encefalites auto-ímmunes, devem sempre levar à pesquisa de neoplasias subjacentes.
Exames auxiliares em casos particulares	<ul style="list-style-type: none"> • Serologia para doença de Lyme; • Esfregaço sanguíneo; • Níveis de cobre e ceruloplasmina; • Avaliação reumatológica mais avançada: avaliação do complemento; anticorpos anti-dsDNA, anti-SCL-70, anti-Jo e anti-centrómero. • LCR: <ul style="list-style-type: none"> • Culturas bacterianas e fúngicas; • Pesquisa de BAAR; • Citologia; • Citometria de fluxo; • PCR para <i>T. whipplei</i>; 	<ul style="list-style-type: none"> • Estes serão exames dirigidos a casos específicos de DRP, quando a história clínica, exame objectivo, contexto epidemiológico e resultados dos exames da etapa anterior, levantarem suspeitas clínicas de um diagnóstico particular; • A decisão de execução de biopsia cerebral deve ser bem ponderada, tendo em conta os possíveis ganhos, os riscos para o doente (hemorragia; convulsões; morte); e o risco legítimo de contaminação priónica do material cirúrgico. De resto, esta é geralmente

<ul style="list-style-type: none">• Pesquisa de antígeno de <i>Cryptococcus</i>;• Culturas e PCR de vírus;• Imagiologia<ul style="list-style-type: none">• TC de tórax, abdômen e pélvico, com e sem contraste;• Mamografia;• PET scan de corpo inteiro;• RM angiográfica cerebral;• Eco-doppler carotídeo;• Ecocardiograma;• Exames de urina:<ul style="list-style-type: none">• Pesquisa de metais pesados;• Pesquisa de cobre das 24 horas• EEG;• EMG;• Biópsia cerebral;	<p>uma opção quando, após uma extensa avaliação, nenhum diagnóstico é atingido.</p> <ul style="list-style-type: none">• Os diagnósticos de DA; DLFT; DCL; DCJ nas suas várias formas; e encefalopatia de Hashimoto deverão ser considerados diagnósticos de exclusão.
--	---

Acrônimos: Anti-TPO: anti-peroxidase tiroideia; Anti-TGB: anti-tireoglobulina; ANA: anticorpo anti-nuclear; ANCA: anti-citoplasma dos neutrófilos; PCR: proteína C reactiva; VS: velocidade de hemossedimentação; VIH: vírus da imunodeficiência humana; FTA: anticorpo fluorescente treponémico; TPPA: aglutinação de partículas de *Treponema pallidum*; CRMP: proteína mediadora da resposta a colapsina; AMPAR: Receptor para α -Amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolopropionato; GABA_BR: receptor para ácido gama-aminobutírico tipo B; NMDAR: receptor para N-metil-D-aspartato; VDRL: *Venereal Disease Research Laboratory*; EEG: electroencefalograma; EMG: electromiograma; DA: doença de Alzheimer; Demência com corpos de Lewy; DLFT: Degeneração Lobar fronto-temporal

Conclusão

Apesar de se tratar de quadro clínico incomum, as demências rapidamente progressivas representam um desafio aos clínicos mais experientes. Não só o diagnóstico diferencial de uma demência rapidamente progressiva é extremamente vasto, como a célere progressão da doença obriga à rápida actuação. O clínico deverá manter em mente as principais causas de demência rapidamente progressiva, mantendo sempre um alto índice de suspeita por causas reversíveis como as causas auto-imunes, infecciosas e tóxico-metabólicas, que são, muitas vezes, de fácil diagnóstico e tratamento. O reconhecimento precoce de causas irreversíveis é também importante, no sentido em que permite propor algumas terapias experimentais, e permite ao doente e sua família melhor organizar a situação familiar, laboral e financeira. A tabela 8 mostra alguns dos passos essenciais à abordagem clínica de um quadro de demência rapidamente progressiva.

A presente dissertação pretendeu efectuar uma revisão das principais causas de demência rapidamente progressiva. São várias as dificuldades que se colocam aquando do estudo destas matérias. Primeiro, a ausência de uma definição concreta de demência rapidamente progressiva gera uma enorme variabilidade entre estudos de caso. Uma clara definição de “rápida progressão” permitiria estreitar o diagnóstico diferencial destes casos, e permitir ao clínico informado uma actuação em conformidade com as causas mais comuns de demência de acordo com determinados graus de progressão.

Por outro lado, a ausência de séries de casos sobre esta temática efectuados em ambiente de cuidados de saúde secundários, não permite conhecer as reais causas mais comuns de demência rapidamente progressiva. De futuro, seria extremamente compensador rever as principais causas de quadros de DRP, no âmbito de um centro de atendimento secundário, e possivelmente comparar as frequências com um centro de referência terciário. Desta forma, não só reconhecer-se-iam as causas mais comuns de DRP, como se perceberia quais aquelas que colocam mais problemas de diagnóstico aos clínicos.

Bibliografia

1. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2011;7(3):263-9.
2. Papageorgiou SG, Kontaxis T, Bonakis A, Karahalios G, Kalfakis N, Vassilopoulos D. Rapidly progressive dementia: causes found in a Greek tertiary referral center in Athens. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2009;23(4):337-46.
3. Geschwind MD. Rapidly progressive dementia: prion diseases and other rapid dementias. *Continuum*. 2010;16(2 Dementia):31-56.
4. Paterson RW, Takada LT, Geschwind MD. Diagnosis and treatment of rapidly progressive dementias. *Neurology Clinical practice*. 2012;2(3):187-200.
5. Josephs KA, Ahlskog JE, Parisi JE, Boeve BF, Crum BA, Giannini C, et al. Rapidly progressive neurodegenerative dementias. *Archives of neurology*. 2009;66(2):201-7.
6. Doody RS, Massman P, Dunn JK. A method for estimating progression rates in Alzheimer disease. *Archives of neurology*. 2001;58(3):449-54.
7. Chitravas N, Jung RS, Kofskey DM, Blevins JE, Gambetti P, Leigh RJ, et al. Treatable neurological disorders misdiagnosed as Creutzfeldt-Jakob disease. *Annals of neurology*. 2011;70(3):437-44.
8. Kelley BJ, Boeve BF, Josephs KA. Rapidly progressive young-onset dementia. *Cognitive and behavioral neurology : official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*. 2009;22(1):22-7.
9. Van Everbroeck B, Dobbeleir I, De Waele M, De Deyn P, Martin JJ, Cras P. Differential diagnosis of 201 possible Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Journal of neurology*. 2004;251(3):298-304.
10. Poser S, Mollenhauer B, Kraubeta A, Zerr I, Steinhoff BJ, Schroeter A, et al. How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain : a journal of neurology*. 1999;122 (Pt 12):2345-51.
11. Soto ME, Andrieu S, Arbus C, Ceccaldi M, Couratier P, Dantoine T, et al. Rapid cognitive decline in Alzheimer's disease. Consensus paper. *The journal of nutrition, health & aging*. 2008;12(10):703-13.
12. Schmidt C, Wolff M, Weitz M, Bartlau T, Korth C, Zerr I. Rapidly progressive Alzheimer disease. *Archives of neurology*. 2011;68(9):1124-30.
13. Panegyres PK, Armari E. Therapies for human prion diseases. *American journal of neurodegenerative disease*. 2013;2(3):176-86.
14. Rosenbloom MH, Atri A. The evaluation of rapidly progressive dementia. *The neurologist*. 2011;17(2):67-74.
15. Appleby BS, Lyketsos CG. Rapidly progressive dementias and the treatment of human prion diseases. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2011;12(1):1-12.
16. Patterson C RA, Heckman G, Crowson J. Rapidly Progressive Dementia: A Systematic Evidence Review and a practical approach to diagnosis Paper presented at: 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia; 2012; Montreal; Canada.
17. Newey CR, Sarwal A, Wisco D, Alam S, Lederman RJ. Variability in diagnosing Creutzfeldt-Jakob disease using standard and proposed diagnostic criteria. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2013;23(1):58-63.
18. Reinwald S, Westner IM, Niedermaier N. Rapidly progressive Alzheimer's disease mimicking Creutzfeldt-Jakob disease. *Journal of neurology*. 2004;251(8):1020-2.

19. Lopez OL, Litvan I, Catt KE, Stowe R, Klunk W, Kaufer DI, et al. Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Neurology*. 1999;53(6):1292-9.
20. Tschampa HJ, Neumann M, Zerr I, Henkel K, Schroter A, Schulz-Schaeffer WJ, et al. Patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies mistaken for Creutzfeldt-Jakob disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2001;71(1):33-9.
21. Caine D, Patterson K, Hodges JR, Heard R, Halliday G. Severe anterograde amnesia with extensive hippocampal degeneration in a case of rapidly progressive frontotemporal dementia. *Neurocase*. 2001;7(1):57-64.
22. Neary D, Snowden J, Mann D. Frontotemporal dementia. *Lancet neurology*. 2005;4(11):771-80.
23. Riedl L, Mackenzie IR, Forstl H, Kurz A, Diehl-Schmid J. Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2014;10:297-310.
24. Geschwind MD, Tan KM, Lennon VA, Barajas RF, Jr., Haman A, Klein CJ, et al. Voltage-gated potassium channel autoimmunity mimicking creutzfeldt-jakob disease. *Archives of neurology*. 2008;65(10):1341-6.
25. Soto C, Estrada L, Castilla J. Amyloids, prions and the inherent infectious nature of misfolded protein aggregates. *Trends in biochemical sciences*. 2006;31(3):150-5.
26. Johnson RT, Gibbs CJ, Jr. Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *The New England journal of medicine*. 1998;339(27):1994-2004.
27. Safar JG, Geschwind MD, Deering C, Didorenko S, Sattavat M, Sanchez H, et al. Diagnosis of human prion disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005;102(9):3501-6.
28. Gambetti P, Kong Q, Zou W, Parchi P, Chen SG. Sporadic and familial CJD: classification and characterisation. *British medical bulletin*. 2003;66:213-39.
29. Miller B. *The Behavioral Neurology of Dementia*. Cambridge, UK: University Press; 2009.
30. World Health Organization. WHO manual for surveillance of human transmissible spongiform encephalopathies including variant Creutzfeldt-Jakob disease. 2003.
31. Geschwind MD, Shu H, Haman A, Sejvar JJ, Miller BL. Rapidly progressive dementia. *Annals of neurology*. 2008;64(1):97-108.
32. Rabinovici GD, Wang PN, Levin J, Cook L, Pravdin M, Davis J, et al. First symptom in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2006;66(2):286-7.
33. Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ, Jr., Bernoulli C, Asher DM. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Annals of neurology*. 1979;5(2):177-88.
34. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain : a journal of neurology*. 2009;132(Pt 10):2659-68.
35. Baldeiras IE, Ribeiro MH, Pacheco P, Machado A, Santana I, Cunha L, et al. Diagnostic value of CSF protein profile in a Portuguese population of sCJD patients. *Journal of neurology*. 2009;256(9):1540-50.
36. Satoh K, Shirabe S, Eguchi H, Tsujino A, Eguchi K, Satoh A, et al. 14-3-3 protein, total tau and phosphorylated tau in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease and neurodegenerative disease in Japan. *Cellular and molecular neurobiology*. 2006;26(1):45-52.
37. Muayqil T, Gronseth G, Camicioli R. Evidence-based guideline: diagnostic accuracy of CSF 14-3-3 protein in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: report of the guideline development subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2012;79(14):1499-506.
38. Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, Martindale JL, Henry RG, Liu S, et al. Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2005;26(6):1551-62.

39. de Priester JA, Jansen GH, de Kruijk JR, Wilmlink JT. New MRI findings in Creutzfeldt-Jakob disease: high signal in the globus pallidus on T1-weighted images. *Neuroradiology*. 1999;41(4):265-8.
40. Williamson J, LaRusse S. Genetics and genetic counseling: recommendations for Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, and Creutzfeldt-Jakob disease. *Current neurology and neuroscience reports*. 2004;4(5):351-7.
41. Will RG. Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. *British medical bulletin*. 2003;66:255-65.
42. World Health Organization. Variant Creutzfeldt-Jakob disease [internet] [updated Feb 2012; cited 2014 Mar 29]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs180>.
43. Jackson GS, Burk-Rafel J, Edgeworth JA, Sicilia A, Abdilahi S, Korteweg J, et al. Population screening for variant creutzfeldt-jakob disease using a novel blood test: diagnostic accuracy and feasibility study. *JAMA neurology*. 2014;71(4):421-8.
44. Zerr I. Therapeutic trials in human transmissible spongiform encephalo-pathies: recent advances and problems to address. *Infectious disorders drug targets*. 2009;9(1):92-9.
45. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *The New England journal of medicine*. 2003;348(14):1356-64.
46. Pedrosa R, Teixeira-Sousa V, Fonseca S, Bastos-Leite AJ. Early-onset Alzheimer disease: the contribution of neuroimaging for the diagnosis. *Psychiatry research*. 2010;182(3):287-8.
47. Vann Jones SA, O'Brien JT. The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: a systematic review of population and clinical studies. *Psychological medicine*. 2014;44(4):673-83.
48. Rampello L, Cerasa S, Alvano A, Butta V, Raffaele R, Vecchio I, et al. Dementia with Lewy bodies: a review. *Archives of gerontology and geriatrics*. 2004;39(1):1-14.
49. Ukai K, Matsuo K, Nakamura R, Sobue G, Kosaka K, Shibayama H, et al. A case of dementia with Lewy bodies that temporarily showed symptoms similar to Creutzfeldt-Jakob disease. *Psychogeriatrics : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society*. 2010;10(4):201-5.
50. Morra LF, Donovick PJ. Clinical presentation and differential diagnosis of dementia with Lewy bodies: a review. *International journal of geriatric psychiatry*. 2013.
51. Pan XD, Chen XC. Clinic, neuropathology and molecular genetics of frontotemporal dementia: a mini-review. *Translational neurodegeneration*. 2013;2(1):8.
52. Kirshner HS. Vascular dementia: a review of recent evidence for prevention and treatment. *Current neurology and neuroscience reports*. 2009;9(6):437-42.
53. Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet neurology*. 2009;8(11):1006-18.
54. Rabinstein AA, Romano JG, Forteza AM, Koch S. Rapidly progressive dementia due to bilateral internal carotid artery occlusion with infarction of the total length of the corpus callosum. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 2004;14(2):176-9.
55. Nagata K, Saito H, Ueno T, Sato M, Nakase T, Maeda T, et al. Clinical diagnosis of vascular dementia. *Journal of the neurological sciences*. 2007;257(1-2):44-8.
56. Lanna ME, Madeira DM, Alves G, Alves CE, Valente LE, Laks J, et al. Vascular dementia by thalamic strategic infarct. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2008;66(2B):412-4.
57. Gold G, Bouras C, Canuto A, Bergallo MF, Herrmann FR, Hof PR, et al. Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. *The American journal of psychiatry*. 2002;159(1):82-7.
58. Flanagan EP, McKeon A, Lennon VA, Boeve BF, Trenerry MR, Tan KM, et al. Autoimmune dementia: clinical course and predictors of immunotherapy response. *Mayo Clinic proceedings*. 2010;85(10):881-97.
59. Ramanathan S, Mohammad SS, Brilot F, Dale RC. Autoimmune encephalitis: Recent updates and emerging challenges. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2014;21(5):722-30.

60. Graus F, Saiz A, Dalmau J. Antibodies and neuronal autoimmune disorders of the CNS. *Journal of neurology*. 2010;257(4):509-17.
61. Vedeler CA, Storstein A. Autoimmune limbic encephalitis. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum*. 2009(189):63-7.
62. Leypoldt F, Wandinger KP. Paraneoplastic neurological syndromes. *Clinical and experimental immunology*. 2014;175(3):336-48.
63. Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology*. 2008;70(7):504-11.
64. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet neurology*. 2010;9(8):776-85.
65. Seipelt M, Zerr I, Nau R, Mollenhauer B, Kropp S, Steinhoff BJ, et al. Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1999;66(2):172-6.
66. Castillo P, Woodruff B, Caselli R, Vernino S, Lucchinetti C, Swanson J, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Archives of neurology*. 2006;63(2):197-202.
67. Levitz RE. Herpes simplex encephalitis: a review. *Heart & lung : the journal of critical care*. 1998;27(3):209-12.
68. Fisher CM. Hypomanic symptoms caused by herpes simplex encephalitis. *Neurology*. 1996;47(6):1374-8.
69. McCabe K, Tyler K, Tanabe J. Diffusion-weighted MRI abnormalities as a clue to the diagnosis of herpes simplex encephalitis. *Neurology*. 2003;61(7):1015-6.
70. Nahmias AJ, Whitley RJ, Visintine AN, Takei Y, Alford CA, Jr. Herpes simplex virus encephalitis: laboratory evaluations and their diagnostic significance. *The Journal of infectious diseases*. 1982;145(6):829-36.
71. Misra UK, Kalita J. Neurophysiological studies in herpes simplex encephalitis. *Electromyography and clinical neurophysiology*. 1998;38(3):177-82.
72. Bhaskaran K, Mussini C, Antinori A, Walker AS, Dorrucchi M, Sabin C, et al. Changes in the incidence and predictors of human immunodeficiency virus-associated dementia in the era of highly active antiretroviral therapy. *Annals of neurology*. 2008;63(2):213-21.
73. Takeuchi M, Nobukuni K, Takata H, Kawata N, Hayashibara N, Ishizu H, et al. Rapidly progressed acquired immunodeficiency syndrome dementia complex as an initial manifestation. *Internal medicine*. 2005;44(7):757-60.
74. Adams MA, Ferraro FR. Acquired immunodeficiency syndrome dementia complex. *Journal of clinical psychology*. 1997;53(7):767-78.
75. Broderick DF, Wippold FJ, 2nd, Clifford DB, Kido D, Wilson BS. White matter lesions and cerebral atrophy on MR images in patients with and without AIDS dementia complex. *AJR American journal of roentgenology*. 1993;161(1):177-81.
76. Robertson KR, Smurzynski M, Parsons TD, Wu K, Bosch RJ, Wu J, et al. The prevalence and incidence of neurocognitive impairment in the HAART era. *Aids*. 2007;21(14):1915-21.
77. Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet neurology*. 2010;9(4):425-37.
78. Carson KR, Evens AM, Richey EA, Habermann TM, Focosi D, Seymour JF, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after rituximab therapy in HIV-negative patients: a report of 57 cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports project. *Blood*. 2009;113(20):4834-40.
79. Whiteman ML, Post MJ, Berger JR, Tate LG, Bell MD, Limonte LP. Progressive multifocal leukoencephalopathy in 47 HIV-seropositive patients: neuroimaging with clinical and pathologic correlation. *Radiology*. 1993;187(1):233-40.

80. Cinque P, Scarpellini P, Vago L, Linde A, Lazzarin A. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *Aids*. 1997;11(1):1-17.
81. Cinque P, Koranik IJ, Clifford DB. The evolving face of human immunodeficiency virus-related progressive multifocal leukoencephalopathy: defining a consensus terminology. *Journal of neurovirology*. 2003;9 Suppl 1:88-92.
82. Linda H, von Heijne A, Major EO, Ryschkewitsch C, Berg J, Olsson T, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab monotherapy. *The New England journal of medicine*. 2009;361(11):1081-7.
83. O'Donnell J A, Emery CL. Neurosyphilis: A Current Review. *Current infectious disease reports*. 2005;7(4):277-84.
84. Khamaysi Z, Bergman R, Telman G, Goldsher D. Clinical and imaging findings in patients with neurosyphilis: a study of a cohort and review of the literature. *International journal of dermatology*. 2013.
85. Harding AS, Ghanem KG. The performance of cerebrospinal fluid treponemal-specific antibody tests in neurosyphilis: a systematic review. *Sexually transmitted diseases*. 2012;39(4):291-7.
86. McGinnis SM. Infectious causes of rapidly progressive dementia. *Seminars in neurology*. 2011;31(3):266-85.
87. Kuker W, Nagele T, Korfel A, Heckl S, Thiel E, Bamberg M, et al. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *Journal of neuro-oncology*. 2005;72(2):169-77.
88. Kinoshita T, Sugihara S, Matusue E, Nomura T, Ametani M, Ohama E, et al. Intravascular malignant lymphomatosis: diffusion-weighted magnetic resonance imaging characteristics. *Acta radiologica*. 2005;46(3):246-9.
89. Heinrich A, Vogelgesang S, Kirsch M, Khaw AV. Intravascular lymphomatosis presenting as rapidly progressive dementia. *European neurology*. 2005;54(1):55-8.