

DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB

REGISTRO DE UM CASO

*JOÃO ARIS KOUYOUMDJIAN **

*CICERO MENEGHETTE ***

*WALDIR ANTONIO TOGNOLA ****

*MARISA GONÇALVES FONSECA *****

*REYNALDO DE BRITTO COSTA ******

A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) foi descrita em 1920 e 1921 por H.G. Creutzfeldt e A. Jakob respectivamente, representando moléstia de rápida deterioração neurológica com óbito após poucos meses⁹. Juntamente com o "scrapie" dos ovinos, o kuru dos nativos da Nova Guiné e a encefalopatia transmissível de martas, ela é abrangida entre as encefalopatias subagudas espongiiformes (ESE) que têm em comum os achados neuropatológicos e a transmissibilidade, podendo possivelmente representar adaptações do hospedeiro ao mesmo tipo de agente etiológico⁵. Mais recentemente, uma fração proteica denominada "prion" descrita no "scrapie" foi implicada como possível agente etiológico^{4,7,16}.

A transmissão da DCJ através de tecidos potencialmente infectantes como o encéfalo tem sido descrita esporadicamente em procedimentos neurocirúrgicos e transplantes de córnea, porém a grande preocupação atual relaciona-se à potencialidade epidêmica da doença através de terapia com hormônio de crescimento preparado de hipófises de cadáveres, após descrição de quatro casos em 1985^{6,7,10,14}.

A incidência da DCJ é baixa e poucos casos foram descritos no Brasil^{2,8}. O presente trabalho relata um caso dessa doença com estudo neuropatológico.

OBSERVAÇÃO

J.B.O., 76 anos, registro 157847 do Hospital de Base da FMSJRP, aposentado, branco, procedente de Promissão (SP), zona urbana. Data de internação: 27-07-85. Os familiares relatavam que há cerca de dois meses começou a apresentar tonturas e dificuldade à deambulação, fazendo-a como bêbado e necessitando de apoio. Nas semanas

Trabalho das Disciplinas de Neurologia e de Anatomia Patológica da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FMSJRP): * Chefe da Disciplina de Neurologia; ** Auxiliar de Ensino da Disciplina de Anatomia Patológica; *** Professor Associado da Disciplina de Neurologia; **** Neurologista; ***** Chefe da Disciplina de Anatomia Patológica. *Agradecimento:* Os autores agradecem ao Sr. Domingos Zanchetta Neto pela assistência no preparo dos cortes histológicos.

seguintes o quadro foi piorando, tendo começado a ficar «diferente», falando coisas sem sentido e parecendo estar fora da realidade. Após cerca de 6 semanas já apresentava grande confusão mental e acentuada dificuldade para falar, sendo nessa ocasião observados movimentos involuntários nos membros semelhantes a «sustos». Após alguns dias não mais deambulou, houve perda total da fala, grande dificuldade à deglutição e ao controle de esfínteres. Nessa ocasião foi trazido a este Serviço. Em todo esse período passou por vários médicos, fazendo uso de várias medicações sem melhora. Antecedentes Pessoais — Sempre teve boa saúde. Há cerca de 12-18 meses apresentou traumatismo no olho direito causado por planta de espinhos; o líquido da planta espirrou em seu olho, necessitando de tratamento tópico local por várias semanas. Antecedentes Familiares — Ausência de casos semelhantes na família ou consangüinidade. Exame Físico — Admitido em maca, regular estado geral, afebril e com tensão arterial de 90x60 mmHg. Pulmões, precórdio e abdome sem anormalidades. Presença de escaras de decúbito em região glútea e membros inferiores. Exame Neurológico — Consciente, porém sem qualquer contactuação verbal ou cognitiva com o meio. Não deambula e apresenta pouca movimentação voluntária ativa no leito. Sinal de Babinski presente bilateralmente. Apresentava abalos mioclônicos em todos os segmentos corpóreos e na face que surgiam de maneira assimétrica sem periodicidade definida. Pupilas isocóricas e fotorreagentes. Exames Complementares — Hemograma e exames bioquímicos usuais: normais (exceto os pertinentes às complicações na evolução). Líquido cefalorraqueano por punção lombar: normal. Eletrencefalograma: identificação difusa do traçado. Tomografia computadorizada cerebral: normal. Evolução — Paciente continuou a apresentar rápida deterioração do quadro neurológico, sempre sem contactuação verbal ou cognitiva com o meio. A partir do vigésimo dia de internação o paciente já não exibia qualquer tipo de movimentação espontânea ativa, permanecendo em postura de decorticação. Durante a evolução foi observada grande melhora dos abalos mioclônicos com o uso de clonazepam (6 mg ao dia); após a retirada da medicação, elas voltaram com frequência e intensidade semelhantes. No trigésimo-sétimo dia o paciente faleceu após infecção respiratória. Foi permitido pela família a retirada do encéfalo. Neuropatologia — Encéfalo pesando 1.190 g e apresentando nítida atrofia difusa das circunvoluções cerebrais, principalmente dos lobos frontais e parietais. Presença de hérnia fronto-temporal à direita e hérnia de amígdalas cerebelares. No tronco da carótida direita há placa de atheroma, não oclusiva. Aos cortes, observa-se hidrocefalia ex-vacuo interessando os ventrículos laterais. Foram colhidos fragmentos representativos das seguintes regiões: frontal, parietal, temporal, occipital, substância branca, tálamo, estriado, tronco cerebral, cerebelo, núcleo denteado e bulbo. Esse material foi fixado em formol a 10% e corado pelo método da hematoxilina e eosina. As alterações histopatológicas verificadas foram, basicamente, as seguintes: despovoamento neuronal, alteração esponjosa, hipertrofia e hiperplasia da glia. Esses achados estavam presentes em todas as áreas corticais examinadas, porém, eram mais acentuadas nos lobos temporal e occipital (Fig. 1). No tálamo e no estriado essas alterações eram discretas; estavam ausentes no tronco cerebral, núcleo denteado e no bulbo. A substância branca apresentava extensas áreas de desmielinização. No cerebelo observou-se rarefação da camada granulosa, redução numérica das células de Purkinje, hipertrofia e hiperplasia gliais, bem como moderado grau de alteração esponjosa. Paralelamente, notamos sinais frequentes de degeneração neuronal e a presença de vacúolos nos corpos neuronais e astrocitários. Um único neurônio do córtex temporal apresentava uma característica inclusão intracitoplasmática acidófila.

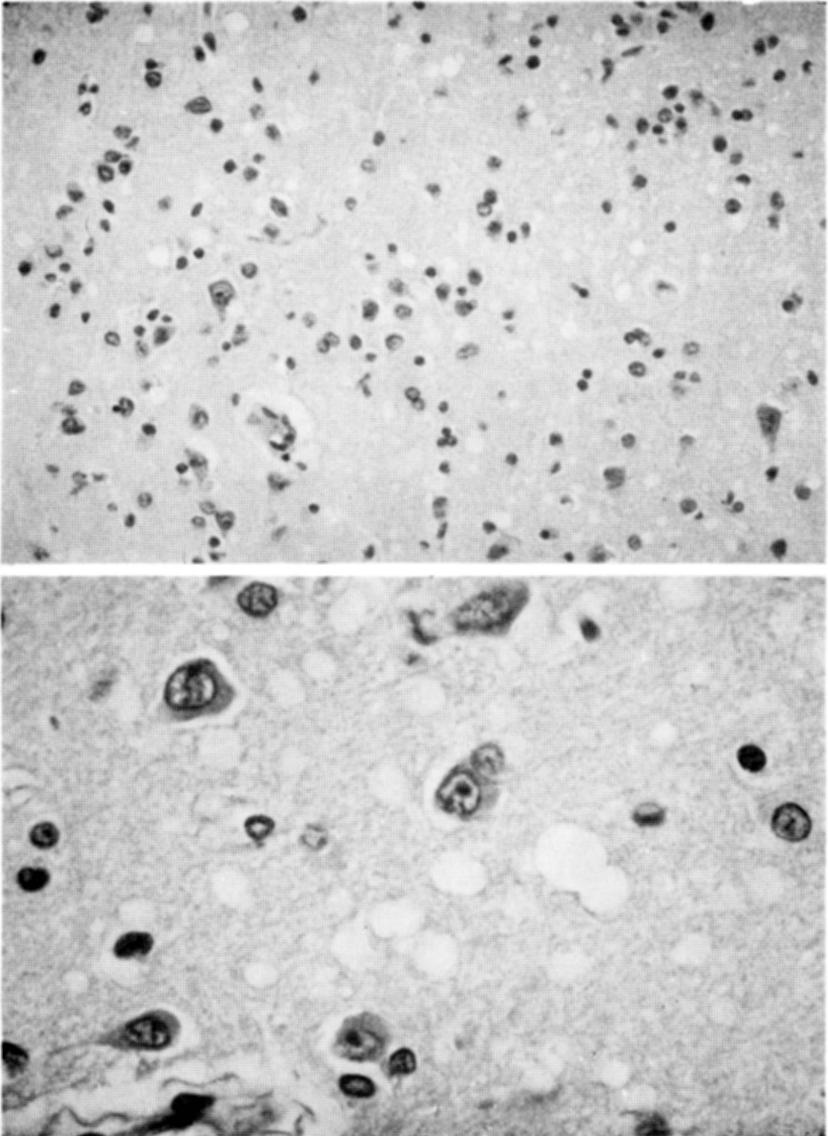


Fig. 1 — Caso J.B.O.: Em cima, córtex temporal mostrando alteração esponjosa, hipertrofia e hiperplasia gliais e o despovoamento neuronal. Em baixo, córtex temporal, em aumento maior, para melhor visualização esponjosa do neurópilo.

COMENTÁRIOS

A DCJ é uma degeneração subaguda do sistema nervoso central, ocorrendo mais freqüentemente na faixa etária entre 50 e 75 anos. A doença tem incidência ao redor de 1/1000000/ano, distribuição mundial, ocorre igualmente em ambos os sexos e já foi descrita em todas as raças. Os casos familiares são esporádicos e parecem ocorrer numa faixa etária ligeiramente inferior à habitual. A doença tem evolução inexoravelmente fatal após em média 11 meses. Clinicamente, as anormalidades mentais são as mais importantes e precoces, ocorrendo demência em todos os casos, alterações de comportamento com distúrbios de personalidade e ainda desordens específicas de funções superiores, às vezes precedendo a demência franca. As anormalidades motoras são igualmente comuns, ocorrendo sinais piramidais em quase todos os casos, seguidos de sinais cerebelares, dos gânglios da base e do neurônio motor periférico. Abalos mioclônicos aparecem em grande percentagem e constituem a característica marcante no diagnóstico da doença. As anormalidades sensitivas existem e são relacionadas principalmente à visão^{1,5,9,15}. Classificações clínicas já foram feitas levando-se em conta a topografia e as síndromes neurológicas dominantes. Kirschbaum classificou-a em: 1. tipo fronto-parietal (pseudo-esclerose espástica) ou forma de Jakob, com envolvimento piramidal e de neurônio motor periférico; 2. tipo occípito-parietal ou forma de Heidenhain, com envolvimento de visão e funções corticais superiores; 3. tipo difuso com envolvimento de córtex, gânglios da base, tálamo, mesencéfalo, cerebelo e medula¹⁵. Siedler e Malamud classificaram-na em: 1. tipo cortical, com demência, afasia, distúrbios de personalidade, cegueira cortical e sinais de lobo parietal; 2. tipo piramidal e extrapiramidal; 3. tipo cortical e neurônio motor periférico; 4. tipo extrapiramidal e neurônio motor periférico⁹. Os casos de DCJ com envolvimento importante de neurônio motor periférico têm evolução mais longa que a média. A base do diagnóstico clínico, apesar de diferentes apresentações, é contudo relativamente estereotipada constituindo-se de demência cortical rápida associada a mioclonias e sinais motores e visuais. Os exames complementares são de pouca utilidade para o diagnóstico, excetuando-se o eletrencefalograma que pode revelar paroxismos de pontas ou ondas agudas, às vezes periódicos, com atividade de fundo lentificada. A tomografia computadorizada cerebral revela anormalidades estruturais inespecíficas de acordo com a evolução da doença. Os achados neuropatológicos são característicos da DCJ. Segundo Masters & Richardson¹² a "alteração esponjosa" é patognomônica desta encefalopatia, devendo porém ser diferenciada do "estado esponjoso". A primeira é caracterizada pela presença de pequenos vacúolos, redondos ou ovais, às vezes confluentes, localizados no neurópilo, isto é, fora dos corpos celulares, e que corresponderiam, de acordo com Bignami & Forno³, a processos celulares astrocitários ou dendritos distendidos. O segundo corresponde a cavitação irregular, em tamanho e na forma, entre as fibras gliais do neurópilo, na presença de densa rede glial. O presente caso assemelha-se aos de números 9 e 11 da série estudada por Masters & Richardson¹², quanto à graduação das lesões, acrescida perda parcial das células de Purkinje e o achado de áreas de desmielinização, descrito no Japão por Mizutani e col.¹³.

A etiologia viral ficou evidenciada pelo encontro de uma inclusão intracitoplasmática acidófila em um neurônio do córtex temporal.

A demonstração da transmissibilidade da DCJ foi feita em 1968 com reprodução da doença e dos achados patológicos em chimpanzés. Esse achado de certa forma abalou os conceitos tradicionais de doença infecciosa humana, pois não existe resposta imunopatológica detectável⁵. A transmissão natural da doença continua sendo um mistério. Inúmeros estudos são realizados em doenças correlatas, as ESE, e os grandes progressos alcançados na compreensão da DCJ se devem aos estudos dessas. O período de incubação da DCJ, assim como das outras ESE é extremamente variável, 10 meses a décadas, e em animais de laboratório pode ser dependente em parte da via de inoculação do material contaminado. É possível que esse tempo supere até a própria extensão da vida do animal. A transmissão iatrogênica caso-a-caso já foi descrita em procedimentos cirúrgicos — neurocirurgia e transplantes de córnea — porém não existem relatos de transmissão respiratória, oral, venérea ou dermatológica. Em 1985, quatro casos de DCJ em jovens foram descritos pós terapia crônica intramuscular com hormônio de crescimento preparado de pool de hipófises de cadáveres^{6,7,10,14}. Brown e col.⁶ ponderam que podem ocorrer ainda muitos casos (epidemia potencial) devido à extrema variabilidade do tempo de incubação e obviamente da quantidade de hipófises potencialmente infectadas que foram usadas na preparação do hormônio. Essa situação ocorreu porque: 1. os pacientes que morreram por doenças neurológicas crônicas não constituíram contra-indicação à retirada de hipófises; 2. o diagnóstico de DCJ era feito em poucos casos; 3. o período de incubação da DCJ pode ser muito longo sem manifestação de doença clinicamente detectável. A transmissão natural caso-a-caso é desconhecida. A transmissão por fontes do meio ambiente pode ser possível em vista da extraordinária resistência do agente etiológico à inativação física e química, mas também é desconhecida. A transmissão zoonótica parece não ter qualquer significado e a transmissão materno-fetal não ocorre⁵. A partir da evidência de transmissão seriada da DCJ em animais, o agente etiológico considerado foi um vírus não convencional, sem evidência de capsídeo e nucleocapsídeo, sendo sua natureza um mistério. Em 1982 foi detectada pequena partícula proteinácea infectante no “scrapie” sem a presença de ácidos nucleicos, denominada “prion” ou PrP27-30¹⁶. Em 1985, Bockman e col.⁴ observaram que o tecido cerebral de pacientes com DCJ continha proteínas protease-resistentes de peso molecular variando entre 10000 e 50000 que reagiram cruzadamente com o soro contra o “prion” do “scrapie”. Além do mais, essas proteínas continham partículas tipo bastonetes semelhantes ao “scrapie” e DCJ de roedores, lembrando amilóide tanto histoquimicamente como ultraestruturalmente (“placas de kuru”). A origem e replicação dos “prions” são desconhecidas, não sendo encontrados como já foi salientado nem DNA nem RNA. Os autores concluem que a DCJ é causada por agente infeccioso lento chamado “prion”. Já Gibbs e col. também em 1985⁷ concluem que não deve ser feita a inferência de que a proteína PrP27-30 ou “prion” do “scrapie” corresponda ao agente infeccioso da DCJ, mas a sua detecção por microscopia imunoeletrônica é de grande importância diagnóstica. Interessante a observação de que casos com a forma

clínica da DCJ com placas amilóides no cérebro (síndrome de Gerstamen-Sträussler-Scheinker) transmitem melhor a doença a animais de laboratório¹¹.

O caso relatado na presente revisão apresenta características clínico-patológicas típicas de DCJ, sendo a evolução fatal em poucos meses. Deve ser salientado o antecedente de trauma ocular químico por líquido tóxico de planta antecedendo o início do quadro em 12-18 meses. Brown considera a possibilidade teórica de plantas estarem relacionadas ao agente etiológico, pois existem doenças viróides em muitas delas⁵.

RESUMO

É apresentado um caso da doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) com estudo neuropatológico. O paciente, de 76 anos de idade e do sexo masculino, apresentou quadro de demência rapidamente progressiva associada a ataxia, afasia, mioclonias e síndrome motora piramidal com evolução de aproximadamente 4 meses até o óbito. Havia antecedente de trauma ocular à direita causado por substância química de origem vegetal há cerca de 12 a 18 meses. O eletrencefalograma revelou lentificação difusa do traçado. Os achados neuropatológicos foram característicos. O encontro de partícula proteinácea infectante no "scrapie", descrita como "prion" ou PrP27-30 cujo antissoro reagiu com proteínas do cérebro de pacientes com DCJ abriu nova perspectiva na conceituação do agente etiológico, descrito anteriormente como vírus não convencional. A descrição de alguns casos de DCJ em jovens que faziam uso de hormônio de crescimento preparado de hipófises de cadáveres é preocupante em termos de aparecimento de novos casos.

SUMMARY

Creutzfeldt-Jakob disease: a case report.

A case of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in a 76 year-old man is presented. The clinical picture included a rapid progressive dementia associated with ataxia, global aphasia, myoclonus and pyramidal signs; death occurred after about 4 months. There was an antecedent of chemical trauma caused by plant liquid on right eye 12 to 18 months before. The electroencephalogram showed diffuse slow activity and the neuropathological findings were typical. The detection of a protein called "prion" or PrP27-30 in the scrapie and the finding that some proteins isolated from brain of patients with CJD have reacted with antibodies raised against it have improved the knowledge about the infectious agent. The recent reports of young patients with CJD after human growth hormone therapy prepared from pools of pituitary glands obtained at autopsy are alarming and probably new cases will be described.

REFERÊNCIAS

1. BAKER, A.B. — Viral encephalitis. In A.B. Baker & L.H. Baker (eds.): Clinical Neurology. Harper & Row Publ., Philadelphia, 26:106, 1984.
2. BARRETO, E.; PASCUZZI, L. & GUIDUGLI NETO, J. — Moléstia de Creutzfeldt-Jakob: estudo clínico e anátomo-patológico de um caso. Rev. med. IAMSPE 11:23, 1980.

3. BIGNAMI, A. & FORNO, L. — Status spongiosus in Creutzfeldt-Jakob disease: electron microscopic study of a cortical biopsy. *Brain* 93:89, 1970.
4. BOCKMAN, J.M.; KINGSBURY, D.T.; McKINLEY, M.P.; BENDHEIM, P.E. & PRUSINER, S.B. — Creutzfeldt-Jakob disease prion proteins in humans brains. *N. Engl. J. Med.* 312:73, 1985.
5. BROWN, P. — An epidemiologic critique of Creutzfeldt-Jakob disease. *Epidemiol. Rev.* 2:113, 1980.
6. BROWN, P.; GAJDUSEK, D.C.; GIBBS, C.J.Jr. & ASHER, D.M. — Potential epidemic of Creutzfeldt-Jakob disease from human growth hormone therapy. *N. Engl. J. Med.* 313:728, 1985.
7. GIBBS, C.J.Jr.; JOY, A.; HEFFNER, R.; FRANKO, M.; MIYAZAKI, M.; ASHER, D.; PARISI, J.E.; BROWN, P. & GAJDUSEK, D.C. — Clinical and pathological features and laboratory confirmation of Creutzfeldt-Jakob disease in a recipient of pituitary-derived human growth hormone. *N. Engl. J. Med.* 313:734, 1985.
8. GUIDUGLI NETO, J.; BORTOLI, N.A.; MELARAGNO FILHO, R. & MATTOSINHO-FRANÇA, L.C. — Moléstia de Creutzfeldt-Jakob: estudo clínico, histopatológico e eletromicroscópico de um caso. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 35:270, 1977.
9. KARP, H. — Dementia in adults. In A.E. Baker & L.H. Baker (eds.): *Clinical Neurology*. Harper & Row Publ., Philadelphia, 32:13, 1984.
10. KOCH, T.K.; BERG, B.O.; ARMOND, S.J. & GRAVINA, R.F. — Creutzfeldt-Jakob disease in a young adult with idiopathic hypopituitarism: possible relation to the administration of cadaveric human growth hormone. *N. Engl. J. Med.* 313:731, 1985.
11. MANUELIDIS, E.E. — Creutzfeldt-Jakob disease. *J. Neuropathol. exp. Neurol.* 44:1, 1985.
12. MASTERS, C.L. & RICHARDSON, E.P. — Subacute spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). *Brain* 101:333, 1978.
13. MIZUTANI, T.; OKUMURA, A.; ODA, M. & SHIRAKI, H. — Panencephalopathic type of Creutzfeldt-Jakob disease: primary involvement of the cerebral white matter. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 44:103, 1981.
14. POWEL-JACKSON, J.; WELLER, R.O.; KENNEDY, P.; PREECE, M.A.; WITHCOMBE, E.M. & NEWSOM-DAVIS, J. — Creutzfeldt-Jakob disease after administration of human growth hormone. *Lancet* 2:244, 1985.
15. ROOS, R.; GAJDUSEK, D.C. & GIBBS, C.J.Jr. — The clinical characteristics of transmissible Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 96:1, 1973.
16. WEINER, L.P. & FLEMING, J.O. — Viral infections of the nervous system. *J. Neurosurg.* 61:207, 1984.

Departamento de Medicina Integrada, Disciplina de Neurologia, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto — Av. Brig. Faria Lima, 5416 — 15.100, São José do Rio Preto, SP — Brasil.