

## MOLESTIA DE CREUTZFELDT-JAKOB

ESTUDO CLINICO, HISTOPATOLOGICO E ELETROMICROSCOPICO DE UM CASO

*JOAO GUIDUGLI NETO \**  
*NELSON ANTONIO DE BORTOLI \*\**  
*ROBERTO MELARAGNO FILHO \*\*\**  
*L. C. MATTOSINHO-FRANÇA \*\*\*\**

Em 1920 H. G. Creutzfeldt relatou o caso de uma paciente de 23 anos de idade com distúrbios do comportamento, crises convulsivas e quadro pirâmido-extrapiramidal, caracterizado principalmente por espasticidade e mioclonias. O exame histológico do encéfalo revelou degeneração difusa das células nervosas, neuroniofagia e proliferação astrocitária. Em 1921 Alfons Jakob descreveu os casos de 3 pacientes com disfunção cortical e sinais pirâmido-extrapiramidais, que evoluíram para o óbito depois de um curso clínico de cerca de 9 meses. Em 1923 aditou dois casos mais. A histopatologia de todos eles era similar à descrita no caso de Creutzfeldt. Jakob reconheceu que todos formavam uma entidade que, na base de achados clínicos e anatômicos, podiam ser separados das moléstias inflamatórias, vasculares, senis ou outras degenerativas, dando-lhe o nome de pseudo-esclerose espástica. Ulteriormente novos relatos de casos se sucederam na literatura, parecendo haver 150 casos publicados entre 1920 e 1965 <sup>7</sup>.

Embora muitos dos casos sejam similares, há variação da sintomatologia clínica. Este polimorfismo e a descrição do estado esponjoso vieram trazer controvérsia quanto à caracterização da moléstia como entidade nosológica, estando atualmente sua conceituação em evolução <sup>13</sup>. Isto deu origem a uma grande variedade de denominações <sup>14</sup>.

Alguns relatos do desenvolvimento de lesões semelhantes histopatologicamente em chipanzés inoculados com material de biópsia cerebral <sup>6</sup> bem como a similaridade existente entre esta doença e o Kuru, em humanos, e o "scrapie" em ovinos, tem sugerido ultimamente a possibilidade de uma etiologia viral <sup>9,11</sup>.

Como em alguns casos relatados os sintomas piramidais não existem ou são transitórios, e as amiotrofias infrequentes, o termo empregado por Jakob é seletivo apenas para alguns casos. No presente trabalho o epônimo "moléstia de Creutzfeldt-Jakob" (C-J) é usado para englobar todos os tipos e suas variantes clínicas, com suas diversas localizações <sup>8</sup>.

---

Trabalho dos Serviços de Anatomia Patológica e de Neurologia do Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo (HSPE-FMO): \* Médico assistente de Anatomia Patológica; \*\* Médico assistente de Neurologia; \*\*\* Diretor do Serviço de Neurologia; \*\*\*\* Diretor do Serviço de Anatomia Patológica

## OBSERVAÇÃO

E.G.P.R., 53 anos, sexo masculino, branco (RG-263.386) começou a apresentar, em outubro de 1974, alteração da memória para fatos recentes e embaçamento da visão. *Exame neurológico* — Intoxicação pelas ordens sendo a perceptividade de difícil avaliação objetiva devido aos distúrbios de linguagem. A reatividade motora era completa. Afasia global; as demais funções práticas e gnósticas não eram passíveis de avaliação. Observava-se hemiparesia direita desproporcionada, com predomínio braquial. Os reflexos profundos estavam exaltados no membro superior direito. Reflexos cutâneos-abdominais e cremasterianos abolidos à direita. Apresentava ainda cegueira do olho direito e hemianopsia nasal do olho esquerdo, e discreta paresia do músculo reto medial do olho esquerdo. O exame de fundo do olho revelava discreto engurgitamento venoso. A carotidoangiografia esquerda e o exame de líquido cefalorraqueano nada de anormal revelaram. Um mapeamento cerebral mostrou área de hipercaptção parieto-occipital esquerda. Com hipótese de processo expansivo intracraniano foi o paciente submetido a craniotomia parieto-occipital esquerda, nada sendo encontrado.

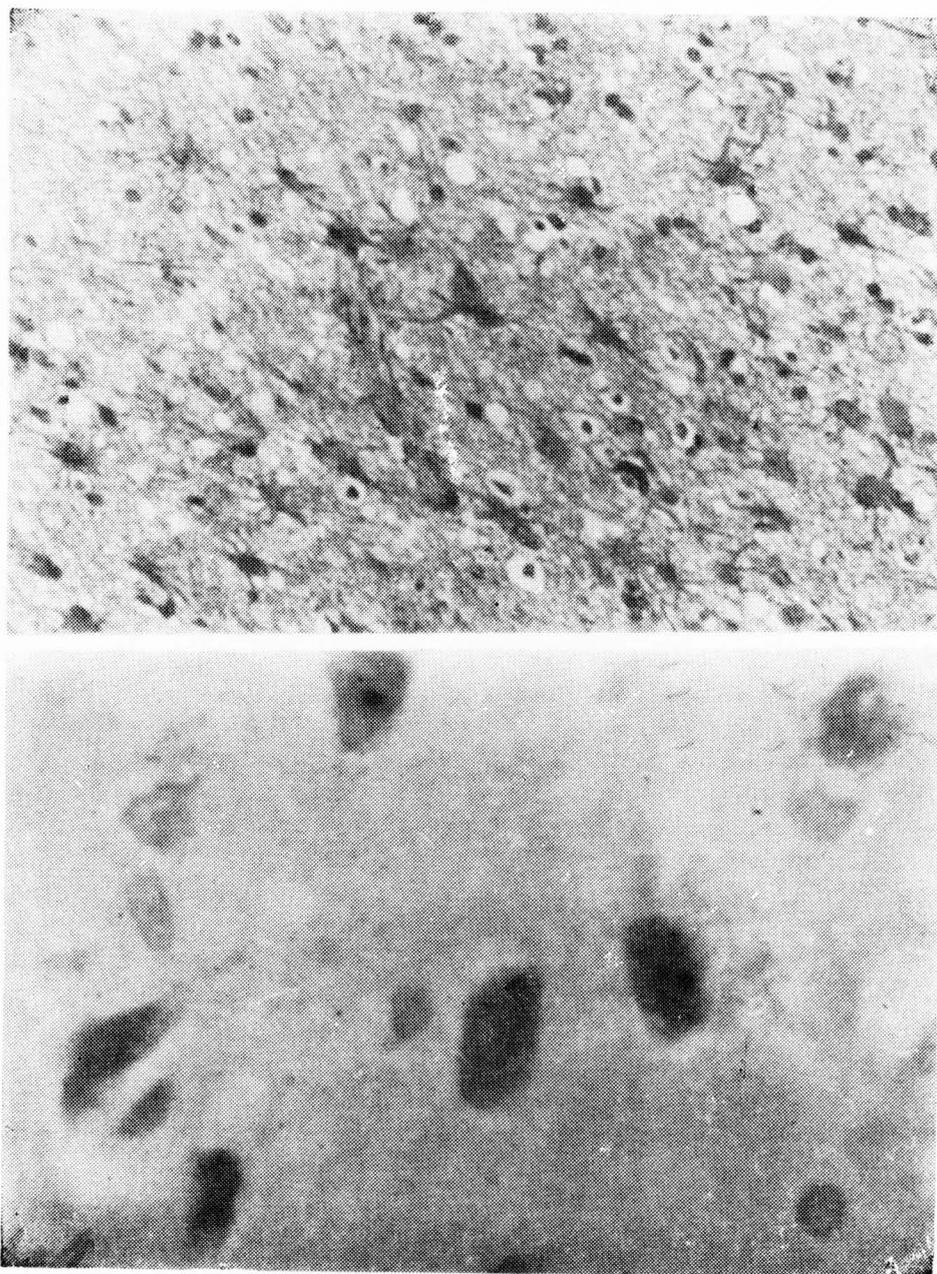
O caso evoluiu com progressiva piora do quadro neurológico, com períodos alternados de sonolência e agitação, até 21 de fevereiro de 1975 quando o paciente foi transferido para o HSPE-FMO. Apresentava-se, nesta ocasião, em coma profundo, mutismo acinético, hipotonia global. Os reflexos patelares, aquileus e cutâneo-plantares estavam abolidos. Movimentos mioclônicos no membro superior esquerdo e na hemi-face esquerda. O exame do líquido cefalorraqueano resultou normal. Um mapeamento cerebral com Tc99 mostrou aumento da concentração de radiosótopos ao longo da região parietal e occipital esquerdas, junto ao contorno; área de discreto aumento da concentração de radiosótopos, disseminada na região parieto-temporo-occipital esquerda; área de maior concentração de radiosótopos ao nível da região têmporo-occipital direita. Um pneumencefalograma revelou aumento simétrico do sistema ventricular, com atrofia cortical predominante em áreas frontais. Os exames eletrencefalográficos revelaram presença de complexos paroxísticos periódicos de curta duração, característicos da doença de Creutzfeldt-Jakob. O quadro clínico geral manteve-se inalterado desde então, havendo na evolução quadros intercorrentes de endocardite bacteriana e de infecção urinária.

Foi feita *biópsia cortical cerebral* mediante craniotomia. O material da biópsia em parte foi fixado em formalina, embebido em parafina, seccionado em 7 micra e corado pelas técnicas da hematoxilina-eosina, hematoxilina fosfotúngstica de Mallory e cresil-violeta para neurônios.

A biópsia era representada por um fragmento de tecido contendo leptomeninge, cortex cerebral e substância branca subjacente. Em algumas áreas a arquitetura estava preservada enquanto em outras havia alteração da citoarquitetura. As células nervosas diminuídas em número, mostravam em geral aspectos degenerativos, observando-se diminuição do volume, cromatólise e transformação de algumas em globos eosinófilos anucleados (fig. 1). Grande quantidade de pigmento granular alaranjado estava presente nos neurônios, corando-se positivamente pelo método do PAS. Acentuada gliose era representada por grande número de astrocitos hialinizados (fig. 1). Estado esponjoso estava difusamente presente, tanto na substância cinzenta quanto na branca, em maior intensidade na primeira. Não havia alterações vasculares ou placas senis, nem infiltrados inflamatórios. Não havia participação da microglia ou da oligodendroglia no processo.

Outros fragmentos foram fixados em glutaraldeído a 4% tamponado com cacodilato pH 7,4, pós-fixados em tetróxido de osmio a 1% igualmente tamponado, e desidratados; os blocos foram corados em acetato de uranila a 2% e embebidos em polilite T 223. Secções de 600 Å foram feitas num ultramicrotomo Sorvall, modelo UT-2, e corados pela técnica de Reynolds.

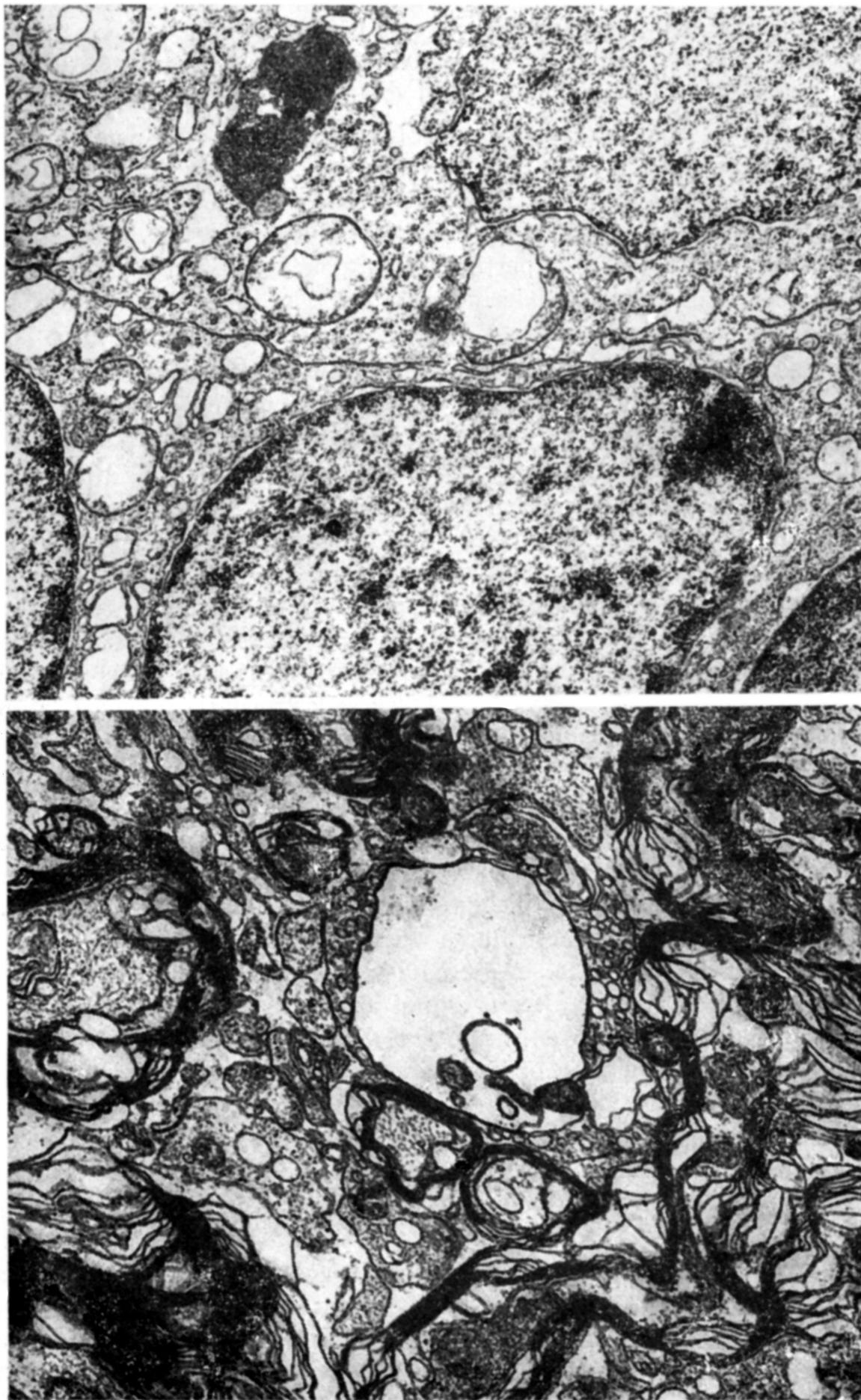
Ao exame no eletromicroscópio observou-se que as cavidades do estado esponjoso eram formadas por prolongamentos celulares distendidos, em geral únicos. O espaço extracelular estava preservado. Em algumas das cavidades havia pequenas vesículas (fig. 2). Algumas estruturas vesiculares foram também observadas no citoplasma de astrócitos; muitas destas células tinham lipofuscina no citoplasma.



*Fig. 1 — Caso EGPR. Na parte superior, gliose anisomorfa difusa (hematoxilina fosfotúngstica de Mallory 190x); na parte inferior, neurônios corticais com retração crônica do corpo celular e ausência de substância cromidial, com presença de lipofuscina (cresil-violeta, 480x).*

#### COMENTARIOS

O caso presente enquadra-se, tanto no aspecto clínico evolutivo quanto nas alterações anatômicas, na moléstia de Creutzfeldt-Jakob (C-J). A maioria dos pacientes situa-se entre 40 e 60 anos de idade, quando então morrem de uma moléstia que evoluiu em aproximadamente um ano. Casos familiares são raros. A moléstia começa geralmente com sintomas de ansiedade, fadiga, inabilidade para concentração e linguagem e distúrbios da marcha, que são seguidos, após várias semanas, pela clássica tríade de disfunções cortical, piramidal e extra-piramidal. Ocorrem crises convulsivas e mioclonias, com variações do quadro



*Fig. 2 — Caso EGPR Eletromicroscopia de biópsia cerebral: na parte superior, estruturas vesiculadas dentro de um astrócito contendo lipofuscina (18800x); na parte inferior, cavidade do estado esponjoso com vesículas no seu interior sugerindo tratar-se de terminação pré-sináptica. Nota-se que o espaço intercelular está preservado (18800x).*

clínico. A maior parte dos pacientes tem envolvimento difuso da cortex cerebral e dos gânglios basais, bem como alterações do tálamo, cerebelo, tronco cerebral e medula espinal.

Kirschbaum<sup>8</sup> numa tentativa de ordenar a matéria, distingue três formas clínicas: fronto-piramidal, tipo pseudo-esclerose espástica (Jakob); occípito-parietal, com agnosia visual e síndrome discinética (tipo Heidenhain); forma difusa, com comprometimento da cortex cerebral, dos gânglios da base, do tálamo, do tronco cerebral e com participação espinal.

O presente caso teve aproximadamente um ano de evolução até a fase do mutismo acinético, havendo contudo relato de casos de evolução mais rápida<sup>14</sup>.

Macroscopicamente as alterações do encéfalo e da medula espinal são na maioria dos casos insignificantes, em comparação com os achados histopatológicos. No caso de Sanvito e col.<sup>14</sup> o encéfalo pesou 1200 g e, no de Bignami & Forno<sup>2</sup>, 1410 g.

Histopatologicamente a doença de C-J caracteriza-se pela presença de uma tríade de alterações: degeneração neuronal, hipertrofia da astrogliia e estado espongioso. Os fenômenos de degeneração neuronal, que se caracterizam pela presença de contração neuronal até o desaparecimento das células, ocorrem desde a cortex cerebral até a medula espinal<sup>14</sup>; predominam em geral nas lâminas III a VI<sup>8</sup>; no caso de Sanvito et al<sup>14</sup>, predominava nas camadas IV e V, enquanto no presente caso é difuso. A proliferação astrocitária pode ser tão intensa a ponto de promover alteração da arquitetura<sup>8</sup> fato observado em algumas áreas no nosso caso.

O estado espongioso caracteriza-se pela presença de numerosas pequenas lacunas microscópicas na substância cinzenta, especialmente na cortex cerebral. Na eletromicroscopia estes espaços parecem corresponder a processos celulares distendidos, sejam astrocitários, ou mais raramente, segundo Bignami & Forno<sup>2</sup>, a dendritos. Em nosso caso estruturas vesiculares em algumas cavidades sugerem poder tratar-se deste fato. Apresenta-se predileção pelas camadas II e IV embora possa ser difusa<sup>14</sup>. Esta alteração não é características de doença alguma, parecendo traduzir um modo de reação a distúrbios circulatórios, a alguns processos inflamatórios ou degenerativos e a determinadas intoxicações<sup>8</sup>. Foi lhe dado especial realce por Nevin et al.<sup>12</sup> ao descreverem a "encefalopatia espongiiforme sub-aguda", entidade semelhante à moléstia de C-J, e cuja etiologia atribuíram a distúrbios vasculares. Estas alterações podem ser reproduzidas experimentalmente em animais com injeções intracerebrais de ouabaina<sup>3,4</sup>.

Quanto à etiologia, a ausência de alterações vasculares diretas do tipo hipertensivo ou aterosclerótico, leva a discutir-se a doença dentro de componentes senis ou degenerativos. Histopatologicamente as moléstias de Alzheimer e de Pick são facilmente afastadas. Sabe-se hoje que diversas causas (pelagra, intoxicação por monóxido de carbono, condições pós-encefalíticas) podem provocar manifestações clínicas e alterações neuropatológicas semelhantes à doença de C-J, este fato levando à dúvida de tratar-se de uma doença ou de uma síndrome.

A transmissão da doença a chimpanzés por Gibbs e col.<sup>6</sup> em 1968 veio trazer a hipótese de sua produção por um vírus de ação lenta. Roos e col.<sup>13</sup> contudo

julgam que há a possibilidade de que outras doenças demenciais, que clinicamente se assemelham à de C-J, como a moléstia de Alzheimer, possa também ser transmitida a animais. Doenças como a kuru dos nativos da Nova Guiné, e o "scrapie" dos ovinos, caracterizam-se pela transmissibilidade por meio de injeções de órgãos do caso afetado<sup>5,10</sup> e anatomicamente exibem degeneração vacuolar neuronal e gliose<sup>1,9</sup>; Roos e col.<sup>13</sup>, a este propósito, descrevem a transmissão experimental a primatas em 12 casos.

## RESUMO

É apresentado o caso de paciente de 53 anos de idade com quadro de rebaixamento mental e comprometimento piramidal, com evolução progressiva até mutismo acinético em 6 meses de evolução. Um pneumencefalograma mostrou aumento simétrico do sistema ventricular. Uma biópsia cerebral permitiu encontrar alterações neuronais, gliose e estado esponjoso que permitiram classificar o caso como de moléstia de Creutzfeldt-Jakob. São discutidos os achados eletromicroscópicos.

## SUMMARY

*Creutzfeldt-Jakob disease: a case report.*

The case of a patient 53 years old that had a picture of cortical impairment and pyramidal disfunction, leading in 6 months to acinetic mutism is reported. The histopathology lead to the diagnostic of Creutzeldt-Jakob disease, with neuronal loss, gliosis and status spongiosus. The electron-microscopic examination showed that the status spongiosus was due to cellular processes, some having vesicular bodies suggestive of pre-synaptic vesicles.

## REFERENCIAS

1. ADAMS, H.; BECK, E. & SHENKIN, A. M. — Creutzfeldt-Jakob disease: further similarities with kuru. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 17:195, 1974.
2. BIGNAMI, A. & FORNO, L. — Status spongiosus in Creutzfeldt-Jakob disease. Electron microscopic study of a cortical biopsy. *Brain* 93:89, 1970.
3. BIGNAMI, A. & PALLADINI, G. — Subacute spongiform encephalopathy: an experimental study. *In* *Excerpta Medica Int. Congr. Serv.* N° 100, p. 572-575, 1966.
4. CORNOG, J. L. JR.; GONATAS, N. K. & FEIERMAN, J. R. — Effects of intracerebral injection of ouabain on the fine structure of the rat cerebral cortex. *Am. J. Path* 51:573, 1967.
5. GADJUSEK, D. C.; SORENSON, E. R. & MEYER, J. — A comprehensive cinema record of disappearing kuru. *Brain* 93:65, 1970.
6. GIBBS, C. J.; GAJDUSEK, D. C.; ASHER, D. M.; ALPERS, M. P.; BECK, E.; DANIEL, P. M. & MATTEROS, W. B. — Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* 161:388, 1968.
7. KIRSCHBAUM W. R. — Jakob-Creutzfeldt Disease. Elsevier, New Yorw, 1968.

8. KIRSCHBAUM, W. R. — Jakob-Creutzfeldt Disease. *In* Pathology of the Nervous System — Jeff Minckler (ed.). McGraw-Hill Book Co., New York, 1974, págs. 1410-1419.
9. LAMPERT, P. W.; EARLE, K. M.; GIBBS, C. J., JR. & GAJDUSEK, D. C. — Experimental kuru encephalopathy in chimpanzees and spider monkeys. *J. Neuropath. exp. Neurol.* 28:353, 1969.
10. LAMPERT, P. W.; GAJDUSEK, D. C. & GIBBS, C. J. — Subacute spongiform virus encephalopathies. *Am. J. Path.* 68:626, 1972.
11. MARESH, R. F. — Kuru and Creutzfeldt-Jakob disease (slow virus infections). *Amer. J. Path.* 69:209, 1972.
12. NEVIN, S.; McMENEMEY, W. K.; BEHRMAN, S. & JONES, D. T. — Subacute spongiform encephalopathy, *Brain* 83:519, 1960.
13. ROOS, R.; GAJDUSEK, D. C. & GIBBS, C. J. — The clinical characteristics of transmissible Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 96:1-20, 1973.
14. SANVITO, W. L.; GUIDUGLI NETO, J.; NEGRISOLI, M. C. B.; DUARTE, M. I. S. & MELLO, A. C. P. — Doença de Creutzfeldt-Jacob. *Arq. Neuro-Psiquiat.* (São Paulo) 29:103, 1971.

*Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo — Serviço de Anatomia Patológica — R. Pedro de Toledo 1800 — 04039 São Paulo, SP — Brasil.*