

FORMA DE HEIDENHAIN DA DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB

RELATO DE UM CASO

*LUCIANO RIBEIRO PINTO JUNIOR **

*CARMEM LUCIA PENTEADO LANCELOTTI ***

*ANGELA PIRES ONOZUKA ***

*ALEJANDRO PERALTA LANDIVAR ****

*WILSON LUIZ SANVITO **

A doença de Creutzfeldt-Jakob é atualmente considerada como pertencente ao grupo das enfermidades provocadas por vírus lento, ao lado do Kuru e de outras encefalopatias esponjiiformes^{5,6,8,18,21,25}. Do ponto de vista neurológico caracteriza-se por complexo sintomatológico chamando particularmente a atenção o quadro demencial e as manifestações pirâmido-extrapiramidais. A evolução é inexorável, com o óbito ocorrendo entre 5 meses e 2 anos após o início da doença. Entre os exames complementares salientamos o eletrencefalograma (EEG), que apresenta padrão particular representado por uma atividade periódica. O exame anátomo-patológico é caracterizado pelo estado esponjoso e degeneração neuronal. O relato inicial foi feito por Creutzfeldt em 1920, descrevendo a doença numa jovem. No ano seguinte Jakob relata mais 5 casos, associando ao de Creutzfeldt. Na literatura deve-se salientar a monografia de Kirschbaum e mais recentemente os estudos epidemiológicos realizados por vários autores^{2,3,7,17}. Spielmeyer em 1922 propõe a denominação de doença de Creutzfeldt-Jakob. Heidenhain em 1929 faz referência a forma da doença caracterizada pelo maior comprometimento dos lobos occipitais e tendo como expressão clínica cegueira cortical, denominando de degeneração córtico-estriada pré-senil.

O propósito deste registro é relatar os aspectos clínicos, eletrencefalográficos e anátomo-patológicos de caso da doença de Creutzfeldt-Jakob, forma de Heidenhain, salientando alguns aspectos etiopatogênicos da doença.

OBSERVAÇÃO

O.B., registro 995088, com 63 anos de idade, branca, foi acompanhada mediante exames periódicos desde o início da doença, em agosto de 1983. A primeira manifestação da doença consistiu de rebaixamento na acuidade visual. Nessa ocasião o restante do

Departamento de Medicina (Disciplina de Neurologia) e Departamento de Anatomia Patológica, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo: * Neurologista; ** Patologista; *** Residente.

exame neurológico mostrou-se normal. Após 30 dias notou-se piora do quadro visual com aparecimento de alucinações visuais, agnosia visual, dispraxia à marcha, déficit de memória, desorientação temporal e discalculia. Em outubro de 1983 a paciente foi internada na Santa Casa de São Paulo, tendo-se observado piora progressiva do quadro demencial e aparecimento de síndrome pirâmido-extrapiramidal caracterizada por tetraparesia, hipertonia muscular e mioclonias, estas mais intensas no hemicorpo direito. O óbito ocorreu três meses após sua internação, ou seja 5 meses após o início da doença. O quadro final foi caracterizado por coma vigil com atitude em descorticação. Foram realizadas duas tomografias axiais computadorizadas de crânio, sendo a primeira no início da doença e a segunda 30 dias após, ambas mostrando moderados sinais de atrofia cortical e dilatação ventricular. O exame do líquido cefalorraqueano, realizado por duas vezes, mostrou-se normal. De capital importância foi o estudo evolutivo dos EEG. O primeiro, realizado no início da doença, mostrou atividade lenta, contínua, difusa e com predomínio em áreas anteriores do hemisfério cerebral esquerdo. Por ocasião da internação pode-se constatar o aparecimento de atividade periódica representada por ondas agudas, com projeção difusa, na frequência de 1,5 por segundo, predominando nas áreas anteriores do hemisfério cerebral esquerdo, contralateral às mioclonias (Fig. 1). O exame anátomo-patológico mostrou encéfalo pesando 910 g com

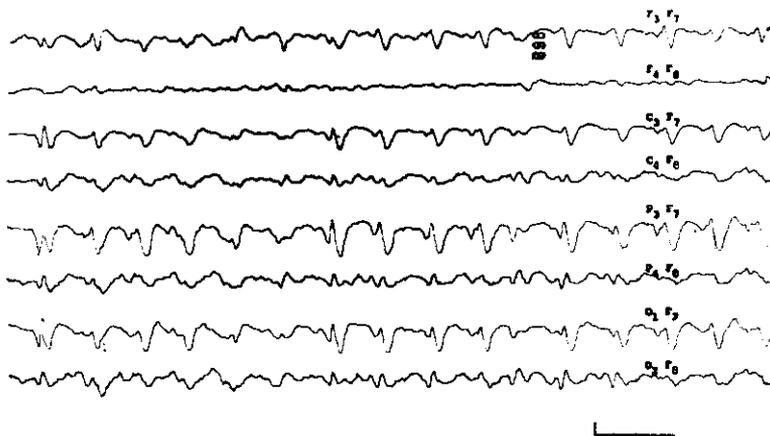


Fig. 1 — Caso O.B.: traçado eletrencefalográfico mostrando atividade periódica com projeção principal no hemisfério cerebral esquerdo.

atrofia cerebral mais evidente ao nível dos lobos frontais, parietais e temporais, dilatação moderada dos ventrículos e atrofia cerebelar (Fig. 2). A microscopia de luz revelou alterações difusas acentuadas, comprometendo principalmente a substância cinzenta e menos os núcleos cinzentos profundos. Essas alterações compreendiam despopulação neuronal e astrogliose fibrilar difusa, mais conspícuas nos lobos occipitais (Fig. 3). Os neurônios restantes exibiam graus variados de degeneração, desde cromatólise central até contração neuronal acentuada. Nos lobos frontais e parietais foram observadas áreas evidentes de alterações esponjiformes do neurópilo, enquanto o comprometimento neuronal

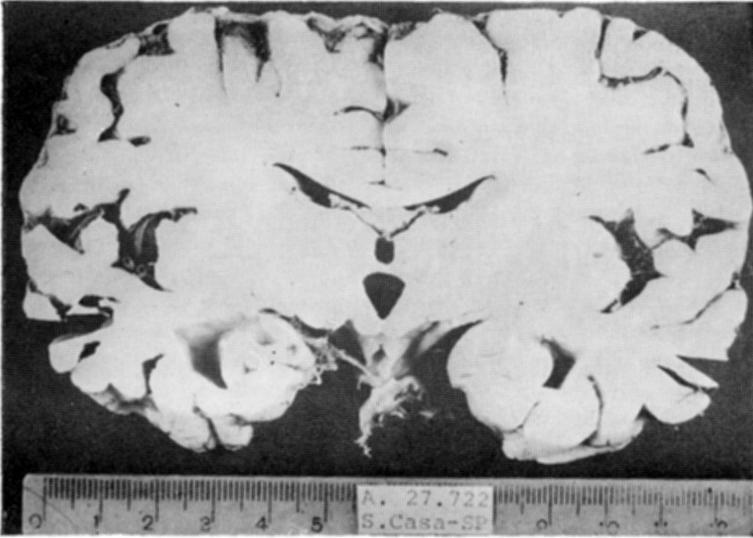


Fig. 2 — Caso O.B.: corte do encéfalo mostrando circunvoluções cerebrais atróficas e dilatação ventricular.

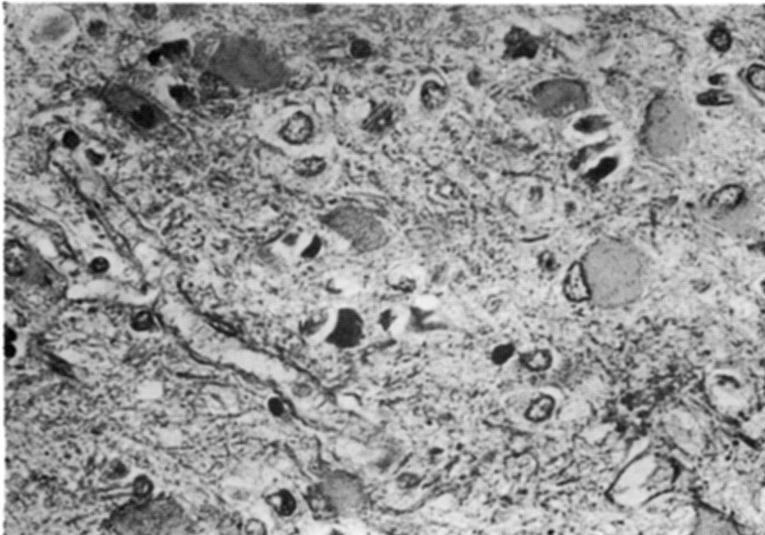


Fig. 3 — Caso O.B.: aspecto microscópico do córtex occipital, com despopulação neuronal e astrogliose reacional (H.E.; 160 X).

era mais intenso e a astrogliose mais discreta. A substância branca estava conservada com presença de corpos amiláceos esparsos. Os neurônios do tronco cerebral e do corno anterior da medula espinhal mostravam-se degenerados, ao lado de astroglicose e de alterações esponjosas moderadas. No cerebelo havia redução moderada de células da camada granular interna e o núcleo denteado apresentava as mesmas alterações dos núcleos cinzentos cerebrais. Não foram observadas alterações vasculares ou reações inflamatórias nas áreas comprometidas. O óbito foi determinado por um quadro septicêmico.

COMENTARIOS

A doença de Creutzfeldt-Jakob, de ocorrência relativamente rara, é descrita mundialmente¹⁷. Os aspectos clínicos e epidemiológicos foram amplamente estudados^{2,3,4,7,12}. Os relatos mostram maior incidência da doença em zonas mais densamente habitadas, ou seja, nos grandes centros urbanos. A média de mortalidade anual situa-se entre 0,26 e 0,32 casos por um milhão de habitantes. A doença entre a 5ª e 7ª décadas da vida. Cathala e col. salientam o início rápido e curta duração, sendo que $\frac{2}{3}$ dos casos morrem dentro de 5 meses⁷. Fazem referência aos sintomas e sinais precoces da doença. Nesse primeiro estágio o doente pode apresentar astenia, distúrbio do sono caracterizado por hipo ou hipersonia, emagrecimento e fadiga. Podem-se notar pequenos sinais de disfunção cortical como déficit de memória e concentração, distúrbios de comportamento, ao lado de déficit da acuidade visual, vertigem, parestesias e déficits motores. Mais de 80% dos doentes apresentam mioclonias em alguma fase da doença. O doente evolui com alterações da marcha, da fala e distúrbios mentais acentuados. Num segundo estágio evidenciam-se sinais pirâmido-extrapiramidais traduzidos por paresias, distúrbios do tono muscular caracterizados pela rigidez e mioclonias. Os distúrbios mentais são progressivos, configurando demência. No estágio final da doença se instala estado vegetativo com rigidez de descerebração ou descorticação, caracterizando o coma vigil. No caso relatado salientamos os distúrbios visuais apresentados pela doente como manifestação inicial do quadro. Os demais achados clínicos, caracterizados pela demência, manifestações pirâmido-extrapiramidais e o coma vigil estão de acordo com os relatos de literatura.

O EEG é de grande importância no diagnóstico da doença^{11,23,25}. A presença de uma atividade periódica é descrita como característica da doença de Creutzfeldt-Jakob e pode ser encontrada na metade dos casos relatados. Pode aparecer em qualquer estágio da doença e apresenta distribuição difusa. Furlan e col. ao relatarem um caso da doença, forma de Heidenhain, observaram o predomínio dos complexos em áreas occipitais⁴. Admitem que os complexos periódicos observados no EEG reflitam desaferentação cortical parcial. A ritmicidade das descargas periódicas dependeria de impulsos aferentes corticais anormais de estruturas subcorticais. O caráter focal das descargas, coincidindo com as maiores alterações corticais do lobo occipital, sugere que o dano cortical seja um substrato necessário para a produção dos complexos. Esse padrão do EEG foi observado em nosso caso a partir do terceiro mês do início da doença, com o predomínio dos complexos em áreas anteriores. Estudos experimentais

mostraram que nas encefalopatias esponjiformes ocorrem alterações da atividade elétrica cerebral durante a evolução da doença. Anormalidades elétricas durante a fase prodrômica foram significativas e alterações da organização do sono foram observadas antes dos sinais clínicos. Esses achados eletrofisiológicos sugerem possível papel de mecanismos inibitórios de neurônios gabaérgicos¹⁰.

O quadro anátomo-patológico encontrado é típico da doença de Creutzfeldt-Jakob, ou seja astrogliose, degeneração neuronal e alterações esponjiformes¹³. As alterações neuropatológicas eram mais intensas ao nível dos lobos occipitais. As lesões observadas e sua distribuição topográfica no neuroeixo têm o mesmo aspecto morfológico já descrito na literatura^{5,9,13,18,25}. A alteração esponjiforme é aspecto proeminente nos casos de evolução curta da doença, diminui em intensidade nos casos de sobrevivida longa, podendo mesmo desaparecer completamente^{9,18}. Essa alteração vem sendo encarada como diversa do estado esponjoso, no qual ocorre sempre gliose. A alteração esponjiforme seria lesão inicial patognomônica da doença^{9,18}, enquanto o estado esponjoso seria inespecífico podendo ocorrer nos casos de longa duração quando já houver astrogliose evidente⁹. O aspecto morfológico descrito não é uniforme em toda a substância cinzenta, podendo-se encontrar áreas com intenso comprometimento neuronal e astrogliose ao lado de áreas com apenas alterações esponjiformes. Alguns autores^{9,13} ressaltam que não foram observadas quaisquer estruturas que se assemelhem a vírus convencionais, enquanto outros²⁴ verificaram a presença de partículas semelhantes a papova-vírus no citoplasma de astrocitos, neurônios e em axônios desmielinizados. A hipótese de uma etiologia viral é reforçada pelos relatos de transmissibilidade homem-a-homem e a obtenção da doença em animais de experimentação. Quanto à transmissão homem-a-homem há referências pós-transplante de córnea e através de instrumental neurocirúrgico¹. O mesmo pode ocorrer com a ingestão de cérebro de animais contaminados¹⁴. Até o momento não se conseguiu detectar reações imunes em pacientes ou animais com a doença apesar das inúmeras tentativas, caracterizando assim um dos aspectos mais importantes da natureza não convencional do vírus. Os procedimentos empregados talvez não sejam suficientemente sensíveis para detecção de uma resposta imune. Sotello e col. descreveram recentemente no soro de alguns pacientes com a doença a presença de um auto-anticorpo contra proteína fibrilar normal, encontrada em axônio de neurônios centrais²⁵. Embora esse auto-anticorpo seja inespecífico, trata-se da primeira evidência do envolvimento do sistema imunológico nesses casos. Na literatura há várias referências de casos familiares da doença de Creutzfeldt-Jakob⁵. Alguns autores admitem a conjunção de um fator endógeno do tipo genético e um agente exógeno diferente dos vírus convencionais. Admite-se como agente etiológico um fragmento de membrana auto-replicante de pequeno tamanho ou talvez um viróide.

RESUMO

Registro de um caso da doença de Creutzfeldt-Jakob, forma de Heidenhain, que se caracteriza por comprometimento visual importante. As manifestações

iniciais consistiram de distúrbios visuais. A paciente evoluiu para franca demência, ao lado de manifestações pirâmido-extrapiramidais. Além dos dados clínicos o EEG mostrou atividade periódica característica da doença. O estudo anátomo-patológico confirmou o diagnóstico clínico mostrando alteração esponjosa, degeneração neuronal e astrogliose. Além do quadro clínico, eletrencefalográfico e anátomo-patológico são discutidos os aspectos etiopatogênicos da doença.

SUMMARY

Heidenhain form of Creutzfeldt-Jakob disease: a case report.

A case of Creutzfeldt-Jakob disease, Heidenhain's form is reported. The first clinical manifestations were cortical blindness and visual agnosia. The patient here concerned, a woman aged sixty three, during the clinical course of the disease showed mental deterioration and pyramido-extrapyrmidal manifestations. She died after five months. The electroencephalographic findings showed periodic activity. The anatomopathological examination showed neuronal degeneration, status spongiosus and proliferation of astroglial cells. The clinical, electroencephalographic, pathological and etiopathogenical aspects are discussed.

REFERÊNCIAS

1. BERNOULLI, C.; SIEGFRIED, J. & BAUMGARTNER, G. — Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet* 1:478, 1977.
2. BROWN, P. & CATHALA, F. — Creutzfeldt-Jakob disease in France: I. Retrospective study of the Paris area during the ten-year period 1968-1977. *Ann. Neurol.* 5:189, 1979.
3. BROWN, P.; CATHALA, F. & GAJDUSEK, D.C. — Creutzfeldt-Jakob disease in France: III. Epidemiological study of 170 patients dying during the decade 1968-1977. *Ann. Neurol.* 6:438, 1979.
4. BROWN, P.; CATHALA, F.; SADOWSKY, D. & GAJDUSEK, D.C. — Creutzfeldt-Jakob disease in France: II. Clinical Characteristics of 124 consecutive verified cases during the decade 1968-1977. *Ann. Neurol.* 6:430, 1979.
5. BUGE, A.; ESCOUROLLE, R.; BRION, S.; RANCUREL, G.; HAUWN, J.J.; MEHAUT, M.; GRAY, F. & GAJDUSEK, D.C. — Maladie de Creutzfeldt-Jakob familiale. Étude clinique et anatomique de trois cas huit répartis sur trois générations. Transmission au singe écureuil. *Rev. neurol. (Paris)* 134:165, 1978.
6. CATHALA, F. — Le Kuru et la tremblante modèles d'étude pour la maladie de Creutzfeldt-Jakob. *Bull. Acad. nat. Méd.* 164:737, 1980.
7. CATHALA, F.; BROWN, P.; CASTAIGNE, P. & GAJDUSEK, D.C. — La maladie de Creutzfeldt-Jakob en France continentale: étude retrospective de 1968 a 1977. *Rev. neurol. (Paris)* 135:439, 1979.
8. CATHALA, F.; MOREAU-DOBOIS, M.C. & BROWN, P. — Maladie de Creutzfeldt-Jakob: nouvelles acquisitions sur la biologie des virus non conventionnels. *Path. Biol.* 28:545, 1980.
9. CHOU, S.M.; PAYNE, W.N.; GIBBS, C.J. & GAJDUSEK, D.C. — Transmission and scanning electron microscopy of spongiform change in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 103:885, 1980.
10. COURT, L. — Pathologie expérimentale des encéphalopathies spongiformes subaigues. *Bull. Acad. nat. Méd.* 164:742, 1980.

11. FURLAN, A.J.; HENRY, C.E.; SWEENEY, P.J. & MITSUMOTO, H. — Focal EEG abnormalities in Heidenhain's variant of Jakob-Creutzfeldt disease. Arch. Neurol. 38:312, 1981.
12. GALVEZ, S.; MASTERS, C. & GAJDUSEK, D.C. — Descriptive epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in Chile. Arch. Neurol. 37:11, 1980.
13. HAUW, J.J. & ESCOUROLLE, R. — Aspects neuropathologiques des encéphalopathies spongiformes transmissibles humaines et expérimentales. Bull. Acad. nat. Méd. 164:746, 1980.
14. KAMIN, M. & PATTEN, B.M. — Creutzfeldt-Jakob disease: possible transmission to humans by consumption of wild animal brains. Amer. J. Med. 76:142, 1984.
15. KIRSCHBAUM, W.R. — Jakob-Creutzfeldt Disease. Elsevier, Amsterdam, 1968.
16. MANUELIDIS, E.E.; ANGELO, J.N.; GORGACZ, E.J. & MANUELIDIS, L. — Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease to Syrian hamster. Lancet 1:473, 1977.
17. MASTERS, C.L.; HARRIS, J.O.; GAJDUSEK, D.C.; GIBBS, C.J. BERNOULLI, C. & ASHER, D.M. — Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. Ann. Neurol. 5:177, 1979.
18. MASTERS, C.L. & RICHARDSON JR., E.P. — Subacute spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease): the nature and progression of spongiform change. Brain 101:333, 1978.
19. MISHRA, D.N.; SHUKLA, G.D.; SINGH, D. & MATREJA, V.S. — Creutzfeldt-Jakob disease. J. ind. med. Assoc. 76:15, 1981.
20. NEVIN, S.; Mc MENEMEY, W.H.; BEHRMAN, S. & JONES, D.P. — Subacute spongiform encephalopathy — a subacute form of encephalopathy to vascular dysfunction (spongiform cerebral atrophy). Brain 83:519, 1960.
21. PATY, J.; BONNAUD, E.; LATINVILLE, D.; BRENOT, Ph.; VITAL, Cl.; HENRY, P. & FAURE, J.M.A. — Corrélations électrophysiologiques, cliniques et anatomiques dans un cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob (forme de Heidenhain). Rev. neurol. (Paris) 134:223, 1978.
22. REUCK, J.; COSTER, W.; OTTE, G. & VANDER EECKEN, H. — Papova virus-like particles in a Nigral Lyte of Creutzfeldt-Jakob disease. J. Neurol. 213:179, 1976.
23. SANVITO, W.L.; GUIDUGLI NETO, J.; NEGRISOLI, M.C.B.; DUARTE, M.I.S. & MELLO, A.C.P. — Doença de Creutzfeldt-Jakob: considerações clínicas, eletrencefalográficas e anátomo-patológicas a propósito de um caso. Arq. Neuro-psiquiat. (São Paulo) 29:103, 1971.
24. SCHOENE, W.C.; MASTERS, C.L.; CLARENCE JR., J.G.; GAJDUSEK, D.C.; TYLER, H.R.; MOORE, F.D. & DAMMIN, G.J. — Transmissible spongiform encephalopathy (Creutzfeldt-Jakob disease). Atypical clinical and pathological findings. Arch. Neurol. 38:473, 1981.
25. SOTELO, J.; GIBBS JR., C.J. & GAJDUSEK, D.C. — Autoantibodies against axonal neurofilaments in patients with Kuru and Creutzfeldt-Jakob disease. Science 210:190, 1980.

Departamento de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo — Rua Cesário Motta Jr., 112 - 01221 - São Paulo, SP - Brasil.