

ESTUDO RETROSPECTIVO DA DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB DIAGNOSTICADA NO NORTE DE PORTUGAL ENTRE 1993-2002

Características demográficas, clínicas e neuropatológicas

Ana Martins Silva¹, Manuel Melo Pires², Antonio J Bastos Leite³,
Mrinalini Honavar⁴, Alexandre Mendes¹, Manuel Correia¹, Manuel Nora⁵,
Mário Rui Silva⁶, Manuela Costa⁷, Antonio Guimarães², Luís Monteiro¹

RESUMO - Introdução e objetivo: Descrição das características demográficas, clínicas e neuropatológicas de 11 doentes com doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ). **Método:** Revisão clínica e neuropatológica de doentes com DCJ diagnosticados entre 1993 e 2002 em hospitais do Norte de Portugal. **Resultados:** Foram identificados 11 doentes (4 do sexo feminino; idade média de início dos sintomas, 64 anos; média de duração da doença, 8 meses). Todos apresentaram síndrome demencial progressiva associada a mioclonias, sendo a síndrome cerebelar a forma de apresentação inicial em quatro deles. O estudo neuropatológico revelou sempre espongiose e gliose reativa associada a perda neuronal. O estudo imunocitoquímico para proteína priônica (PrP) foi positivo nos oito casos em que foi executado. **Conclusão:** O grupo de doentes descritos constitui uma série clínica representativa da heterogeneidade de fenótipos possíveis da DCJ esporádica. O estudo neuropatológico é ainda indispensável para o diagnóstico definitivo da doença.

PALAVRAS-CHAVE: doença de Creutzfeldt-Jakob, demência, neuropatologia, proteína priônica (PrP).

A retrospective study of Creutzfeldt-Jakob disease in North of Portugal 1993-2002: demographic, clinical and neuropathological features

ABSTRACT - Objective: Description of the demographic, clinical and neuropathological features of 11 cases of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). **Method:** Review of the clinical and neuropathological features of patients with CJD diagnosed in hospitals in the North of Portugal between 1993 and 2002. **Results:** Eleven patients were identified, 4 females: mean age of onset of symptoms - 64 years, mean duration of disease - 8 months. All presented with a syndrome of progressive dementia with myoclonus, with four patients presenting with cerebellar signs. Neuropathological examination of brain at autopsy showed spongiosis and reactive gliosis associated with neuronal loss. In eight cases immunocytochemistry for prion protein (PrP) was carried out and was positive. **Conclusion:** The group of patients described represents the heterogeneity of the clinical phenotypes possible in CJD. Neuropathological examination is still indispensable to make the definitive diagnosis of the disease.

KEY WORDS: Creutzfeldt-Jakob disease, dementia, neuropathology, prion protein (PrP).

A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) é a mais frequente das raras doenças priônicas humanas, com incidência anual estimada de 1 caso por milhão de habitantes^{1,2}. Foi descrita pela primeira vez nos anos 20 na Alemanha por Hans Gerhard Creutzfeldt e Alfons Jakob como uma encefalopatia espongiiforme

subaguda. A síndrome principal da doença é demência subaguda rapidamente progressiva que invariavelmente leva à morte²⁻⁴.

Atualmente consideram-se quatro variedades da doença², de acordo com a clínica e modo de transmissão: esporádica - que corresponde à maioria dos ca-

¹Serviço de Neurologia do Hospital Geral de Santo António, Porto, Portugal (HGSA); ²Unidade de Neuropatologia do HGSA; ³Serviço de Neurorradiologia do HGSA; ⁴Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal; ⁵Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia, Portugal; ⁶Serviço de Neurologia do Hospital de São Pedro, Vila Real, Portugal; ⁷Serviço de Neurologia do Hospital de Pedro Hispano, Matosinhos, Portugal.

Received 5 March 2003, received in final form 19 May 2003. Accepted 9 June 2003.

Dra. Ana Martins da Silva - Serviço de Neurologia, Hospital Geral de Santo António - 4099-001 Porto - Portugal. Fone: +351 936273847
E-mail: anadmsilva@yahoo.com

sos de DCJ, aproximadamente 87%; forma genética ou familiar, a que correspondem mutações do gene da proteína priónica forma iatrogênica, transmitida por tecidos humanos (especialmente hormônio de crescimento humano, enxertos de dura mater) ou por material cirúrgico contaminado; e a nova variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (nvDCJ)⁵⁻⁷ descrita recentemente e relacionada com a epidemia de encefalopatia espongiforme bovina (BSE)^{3,4,6-10}. A nvDCJ tem algumas características clínicas e anatomopatológicas semelhantes às restantes formas e outras distintas. Os dados mais típicos da nvDCJ^{7,11-15} são: atingir indivíduos mais jovens; sintomas psiquiátricos e sensitivos como forma de apresentação da doença; tempo de evolução mais longo; ausência de alterações electroencefalográficas; presença de alterações sugestivas imagem à ressonância magnética (RM) cerebral; nos estudos neuropatológicos, presença de deposição de amiloide, constituída por proteína priónica rodeada de vacuolos ("placas floridas")^{1,6,11,13,14}. Além das "placas floridas", a degenerescência espongiiforme é muito menos marcada e a deposição de PrP mais intensa. Apesar de, nos últimos anos, terem sido descritos critérios clinico-laboratoriais^{15,16} de elevada presunção de DCJ esporádica e da nvDCJ, o estudo neuropatológico mantém-se indispensável para o diagnóstico definitivo de qualquer destas formas.

O objetivo principal deste estudo é a descrição das características clinico-patológicas de 11 doen-

tes com DCJ confirmados por estudo neuropatológico realizado em duas unidades de neuropatologia pertencentes a hospitais do Norte de Portugal. Os dados obtidos foram comparados com as características de casos previamente descritos na literatura.

MÉTODOS

Pacientes. Entre 1993 e 2002, no Norte de Portugal foram confirmados por autópsias cerebrais 9 diagnósticos de DCJ na Unidade de Neuropatologia do Hospital Geral de Santo António (HGSA) e 2 no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital de Pedro Hispano. Os 11 pacientes foram estudados e assistidos por neurologistas em diferentes hospitais, nas respectivas unidades ou serviços de neurologia: 4 doentes foram estudados no HGSA, 3 no Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia (CHVNG, Gaia), 2 no Hospital de S. Pedro (Vila Real) e 2 no Hospital Pedro Hispano (Matosinhos).

Métodos

Os processos clínicos dos doentes foram usados para completar um protocolo que englobava as características demográficas, clínicas e os resultados de exames complementares. O protocolo foi, na maioria dos casos, preenchido pelo neurologista assistente do doente. Relativamente aos estudos histopatológicos, foi feita a revisão do material de autópsia arquivado, tendo incluído os seguintes estudos: estudo macroscópico do cérebro, tendo sido na maioria dos cérebros retirados fragmentos dos lobos frontais, gânglios da base, lobo temporal, lobo occipital, mesencéfalo, ponte, bulbo e cerebelo. Este mate-

Tabela 1. Características demográficas do grupo de doentes.

Doente	Sexo	Idade de início (anos)	Local de residência	História familiar de demência	Duração da doença (meses) [§]
1	M	68	Arcos de Valdevez	+	12
2	F	63	Mirandela	-	8
3	M	72	Espinho	-	13
4	M	65	Bragança	-	6
5	M	52	Grijó	-	5
6	F	63	Vila do Conde	-	13
7	M	66	Espinho	-	6
8	F	64	Vila da Feira	-	8
9	F	68	Gaia	+	3
10	M	47	Porto	-	8
11	M	76	Milheiros	-	6

M, masculino; F, feminino; +, positiva -, negativa; idade de início: idade de início dos sintomas; +, história familiar positiva; - história familiar negativa; §: duração média da doença, tempo desde o início dos sintomas até à data da morte.

rial foi fixado em formol e posteriormente tratado com ácido fórmico. O método de processamento em parafina foi o de rotina e as colorações efetuadas foram as seguintes: hematoxilina-eosina (HE), luxol fast blue (LFB), glial fibrillar acidic protein (GFAP) e prion protein (PrP).

O diagnóstico de DCJ foi efetuado quando identificadas as 3 características patognomônicas desta entidade: espongirose, perda neuronal e gliose.

RESULTADOS

Cerca de 90 % (10/11) dos doentes foram diagnosticados nos últimos 6 anos, isto é, entre 1997-2002. O primeiro doente data do ano de 1993 e a maioria dos casos foi identificadas previamente ao ano de 2000 (9 em 11), ano no qual foi estabelecido em Portugal, à semelhança do que já era prática em outros países da Comunidade Europeia, um registo nacional de DCJ.

Dos 11 doentes estudados, 4 eram do sexo feminino. A média de idade de início da doença foi 64 anos, variando entre 47 e 76 anos. A média de duração da doença foi 8 meses, variando entre 3 e 13 meses (Tabela 1).

Dois doentes (1 e 9) tinham história familiar de demência, sendo, em ambos, a mãe o familiar afetado. Em um dos casos (1), foi possível descrição do

familiar afetado: mãe adoeceu aos 74 anos com quadro de deterioração mental e tremor dos membros superiores evolução com cerca de 6 anos até à morte.

Características clínicas iniciais

A síndrome cerebelar foi a forma de apresentação inicial mais frequente, tendo sido descrita em 4/11 doentes (36 %). Dos 4 doentes, dois apresentaram-se com desequilíbrio na marcha (doentes 3 e 6), um com alteração na voz (doente 1) e um com tremor postural e intencional de um dos membros superiores (doente 8).

Três doentes apresentaram-se com alterações visuais precoces; traduziram-se em um doente por ilusões visuais exuberantes (doente 2) e em dois por cegueira cortical (doentes 4 e 11).

Nos restantes 4 doentes, as manifestações clínicas iniciais foram: mioclonias (doente 10); deterioração cognitiva (doente 9); síndrome parkinsoniana acinético-rígida (doente 7) e síndrome psiquiátrica (doente 5). As manifestações psiquiátricas precoces do doente 5 consistiam num quadro psicótico acompanhada de alucinações auditivas, recusa alimentar e agitação psicomotora.

Nenhum doente apresentou alterações sensitivas precocemente.

Tabela 2. Resultados da investigação analítica, neurofisiológica e imagiológica.

Doente	EEG		LCR citoquímico	prot 14-3-3	Imagem encefálica
	lentif. base	Periódica			
1	presente ^{M11,12}	ausente ^{M11,12}	normal	negativa ^{M11}	TC: normal ^{M11} RM: atrofia cerebral ^{M11}
2	presente ^{M6,7}	presente ^{M6,7}	normal ^{M6}	nr	TC: atrofia cerebral ^{M6}
3	presente ^{M3,4,9,12}	presente ^{M3,4,9,12}	normal ^{M1}	nr	TC: normal ^{M4}
4	presente ^{M2,4}	presente ^{M4}	normal ^{M3}	nr	TC: atrofia cerebral ^{M4}
5	presente ^{M2}	presente ^{M2}	normal ^{M2}	nr	TC: atrofia cerebral ^{M2}
6	presente ^{M6,7,10}	presente ^{M7,10}	normal ^{M7}	nr	RM: hipersinal T2 n. da base ^{M5} e atrofia cerebral ^{M5,11}
7	presente ^{M2,3}	ausente ^{M2,3}	normal ^{M3}	nr	TC: normal ^{M2} RM: hipersinal T2 corticosubcortical difuso e cerebelar ^{M2}
8	presente ^{M3,4,7}	presente ^{M4,7}	28 MN ^{M4} normal ^{M5,6}	nr	TC: normal ^{M3} RM: hipersinal T2 n. da base e atrofia cerebral ^{M5,7}
9	presente ^{M1,2}	presente ^{M2}	normal ^{M4}	nr	RM: hipersinal T2 n. da base e atrofia cerebral ^{M2}
10	presente ^{M3,M4,M7}	presente ^{M7}	normal ^{M3}	positiva ^{M5}	RM: hipersinal T2 n. da base ^{M4,5} , lobos frontais e atrofia cerebral ^{M5}
11	presente ^{M3,M4,M5}	presente ^{M4, M5}	normal ^{M4}	positiva ^{M4}	TC: hipodensidades periventriculares ^{M3} RM: hipersinal T2 periventricular ^{M4}

^M, mês de evolução; lentif, lentificação; at, atividade; MN, mononucleares; n, núcleos; Nr, não realizado.

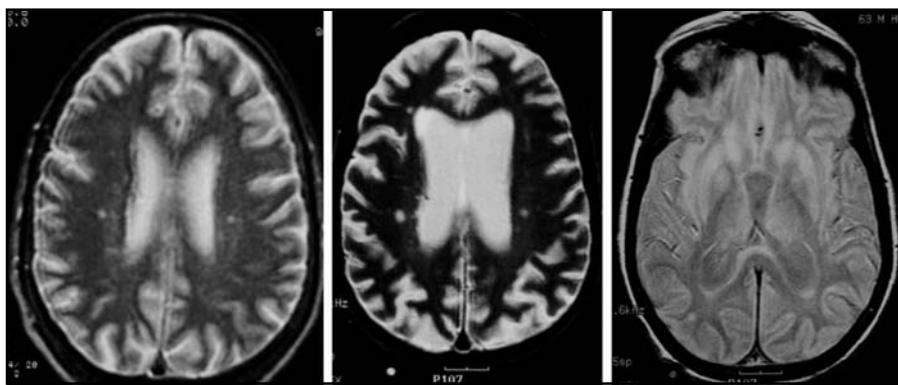


Fig 1. A. Hipersinais na substância branca bilaterais em imagens ponderadas em T2 (doente 8, M^o). B. Atrofia cerebral com aumento dos espaços de LCR em imagens ponderadas em T2 (doente 8, M^o). C. Hiperinsinal dos núcleos da base, insular, dos claustrós e frontal em imagens ponderadas em DP1 (doente 8, M^o).

Evolução clínica

Na maioria dos doentes, o tempo médio de evolução foi inferior a 12 meses. Após período inicial de apresentação e duração variáveis, a doença progrediu rapidamente em todos eles para deterioração cognitiva global, mioclonias, incontinência de esfíncteres e mutismo acinético.

No doente 6 a presença de arreflexia motivou a realização de eletromiografia e biópsia de nervo, as quais revelaram neuropatia axonal.

Investigação

Electrencefalografia (EEG). A maioria dos doentes realizou múltiplos EEGs ao longo do curso da doença. Em nenhum doente o EEG inicial foi normal, apresentando já alterações nos primeiros dois meses de clínica. As anomalias mais precoces e frequentes ao EEG foram lentificação e desestruturação da atividade de base. A atividade periódica de curta duração, característica das formas esporádicas de DCJ, foi descrita em registos de EEG de 9 doentes (2,3,4,5,6,8,9,10,11) (Tabela 2).

Líquido cefalorraquidiano (LCR). Em todos os doentes foi realizada uma punção lombar para estudo citoquímico e microbiológico do LCR. Em 3 doentes (1,10 e 11) foi pesquisada a proteína 14-3-3 (prot 14-3-3) tendo sido o resultado negativo no doente 1 e positivo nos doentes 10 e 11 (Tabela 2).

Neuroimagem

Todos os doentes realizaram investigação de imagem tendo quatro deles realizado dois tipos de exames: a tomografia axial computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) encefálicas. Nos restantes doentes apenas um destes estudos foi realizado: em 4 apenas a TC, e em 3 apenas a RM. Com exceção

do doente 3, cuja TC foi normal, foram encontradas alterações nas imagens dos exames de todos os outros doentes (Tabela 2). Os sinais mais frequentemente descritos nas imagens da TC foram os de atrofia encefálica generalizada e de atrofia cerebelar. As alterações mais frequentemente encontradas na RM foram hiperinsinal dos núcleos da base nas imagens ponderadas em densidade protónica (DP) e T2, bilateral e simétrico (6, 8, 9, 10), e alargamento dos espaços de LCR, indicando atrofia (1, 2, 4, 5, 9, 10). No caso da doente 8, foram realizados dois exames de RM separados por cerca de dois meses. No primeiro, as imagens ponderadas em DP e T2 mostraram alguns focos de hiperinsinal da substância branca profunda de ambos os hemisférios cerebrais. O hiperinsinal dos núcleos da base era discreto nestas imagens, mas passou a ser bem mais evidente nas imagens do segundo exame, que também mostraram hiperinsinal insular, dos claustrós e do córtex frontal. Também aumentaram o tamanho dos espaços de circulação de LCR, indicando atrofia rapidamente progressiva e o tamanho dos focos de hiperinsinal da substância branca (Fig 1).

Genética

O estudo do polimorfismo Met 1298 Val e pesquisa de mutações no gene do prion humano (PRNP) foi apenas pedido em 1 doente, tendo sido realizado no Laboratório de Biologia Molecular do Instituto Gulbenkian de Ciências na cidade de Oeiras. O resultado permitiu afirmar que o doente 3 era homocigótico Met/Met no codon 129 do gene PRNP e não foi encontrada mutação nesse gene.

Neuropatologia

Os cérebros dos doentes descritos não apresenta-

Tabela 3. Dados histológicos encontrados no material de autópsias dos casos estudados.

Doente	Frontal	Occipital	Gânglios da base	Cerebelo			Mesencéfalo	Placas amilóides	PrP
				G	P	M			
1	++	nr	+	+++	+++	++	nr	0	nr
2	++	+	+++	+++	++	++	nr	0	i
3	+++	+++	+++	++	+++	++	nr	0	pos
4	+++		+++	++	++	++	++	0	pos
5	++++	+++	++	++	++	+++	nr	0	pos
6	+++	++	++++	+	++	+	+	0	pos
7	+++	++	+	+++	++	++	normal	0	i
8	++++	++++	+++	+++	++	++	normal	0	pos
9	++	+++	-	+++	++	+	-	0	pos
10	+++	++++	+++	++	++	++	++	presente	pos
11	++	++++	+	+	++	++	++	0	pos

Camadas do cerebelo: G, camada granulosa; P, camada de células de Purkinje; M, camada molecular. Nas camadas G e P foi quantificada apenas a perda neuronal e na M apenas o grau de espongiose. Grau de espongiose, proliferação astrocitária e perda neuronal: +, media; ++, moderado; +++, grave; +++, muito grave. nr, estudos não realizados; i, resultados inconclusivos por defeito da técnica laboratorial; pos, positivo.

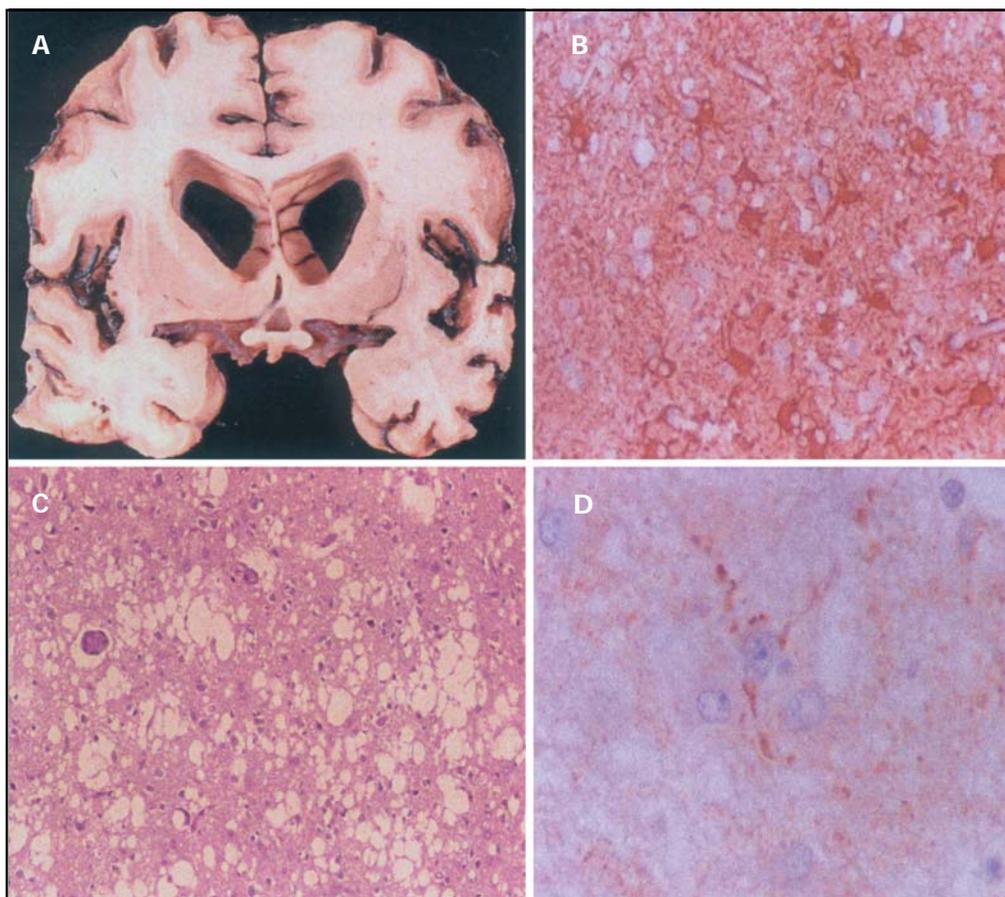


Fig 2. A. Atrofia cerebral com alargamento do sistema ventricular e córtex muito atrofiado. B. Gliose reativa (GFAP), amplificação original 400x) C. Espongiose, gliose e perda neuronal (HE, amplificação original 400x) D. Imunorreatividade intraneuronal e extraneuronal à proteína priônica (PrP, amplificação original 400x).

vam alterações macroscópicas relevantes, à exceção dos doentes 1, 6 e 11 com atrofia cortical importante, nomeadamente do cerebelo e correspondendo os dois primeiros (1,6), a casos com maior duração da doença.

O aspecto microscópico encontrado em todos os doentes foi espongirose do córtex por gliose astrocitária reativa, proporcional ao grau de perda neuronal (Fig 2). A intensidade destes fenômenos nas diferentes áreas cerebrais é referida na Tabela 3.

Em todos os casos, à exceção do caso 1 que data de 1993, foi realizado o estudo imunocitoquímico para PrP. Nos casos 2 e 7, os resultados para este marcador não foram avaliados por defeito da técnica laboratorial, enquanto nos restantes os resultados foram positivos em diferentes localizações (frontal - 3,4,5,8,9 e gânglios na base 10). Os depósitos encontram-se tanto no compartimento intracelular como no extracelular, isto é em volta dos vacúolos. No caso 10, foram encontradas raras placas de amilóide de PrP.

Os estudos anatomopatológicos realizados permitem o diagnóstico definitivo de DCJ, doença de Creutzfeldt-Jakob, compatível com a forma esporádica.

DISCUSSÃO

As características clínicas e neuropatológicas neste grupo de doentes com DCJ são consistentes com descrições prévias de DCJ^{5,10,17,18}.

Do ponto de vista demográfico, neste pequeno grupo de doentes realça-se a média de idade de início da doença (64 anos) e maior número de doentes do sexo masculino (M:F=3/2). Dois doentes apresentavam história familiar de demência; em um deles, o tempo de evolução longo do familiar torna pouco provável tratar-se de DCJ familiar. O estudo do polimorfismo Met 1298 Val e a pesquisa de mutações no gene do prion humano (PRNP) foi realizado em apenas um doente; este estudo seria fundamental para excluir a forma familiar de DCJ. O doente mais jovem (47 anos) não apresentava particularidades relativamente a fatores de risco ou características clínicas.

A forma de início, com a apresentação de sintomas/sinais cerebelares, assim como a deterioração cognitiva gradual, são típicas da DCJ esporádica, tendo surgido em todos os doentes estudados em estádios precoces.

Em três doentes, a apresentação inicial descrita foi de alterações visuais, um (2) com alucinações visuais exuberantes e dois (4 e 11) com cegueira cortical, correspondendo estes a exemplos da variante

Heidenhain da DCJ¹⁹. Esta variante foi descrita pela primeira vez em 1929 por Heidenhain¹⁹, que inclui na sua descrição sintomas visuais iniciais proeminentes e rápida progressão da doença, embora a designação de "Heidenhain variant of CJD" data de 1954. Nesta variante, os distúrbios visuais podem manifestar-se de diferentes formas: distúrbios de percepção das cores e estruturas, alucinações visuais, cegueira cortical e anosognosia óptica (síndrome de Anton). Os casos de doentes com DCJ cujas manifestações visuais sejam as iniciais e proeminentes no curso da doença são definidos de "Heidenhain variant of CJD".

Num dos doentes (6), surgiu arreflexia osteotendinosa, tendo sido confirmada por biópsia neuropatia axonal. Na literatura dos últimos anos, têm sido descritas neuropatias periféricas em casos de DCJ tanto esporádica como familiar^{20,21}, esta última associada a mutação no códon 200 do gene PRNP. Nos doentes com nvDCJ, os sintomas disestésicos e dores distais nos membros inferiores surgem precocemente no curso da doença. No caso do doente 6, não foram realizados estudos para excluir causas frequentes de neuropatias axonais, nomeadamente carenciais e tóxicas, pelo que o significado desta manifestação no contexto de DCJ é indeterminado.

A apresentação por manifestações psiquiátricas precoces ou mesmo iniciais é descrita como característica nos casos de nvDCJ^{5,11,14}, mas pode surgir em formas esporádicas como é exemplo o doente 5. Este doente foi inicialmente observado e internado por um psiquiatra, e só posteriormente transferido para o CHVNG tendo como motivo de internação o diagnóstico "psicose orgânica". Os restantes dados clínicos, nomeadamente a duração da doença, as características do EEG e o estudo anatomopatológico confirmaram tratar-se de DCJ, provavelmente esporádica, excluindo assim a possibilidade de se tratar da nvDCJ¹³.

Os dados neurofisiológicos, analíticos e de neuroimagem encontrados são semelhantes às descrições conhecidas, ainda que o seu contributo para o diagnóstico da doença seja limitado, contribuindo essencialmente para excluir outros diagnósticos^{16,17}. As alterações do EEG, caracteristicamente descritas na DCJ, foram encontradas na maioria dos doentes. Relativamente aos estudos do LCR para pesquisa da proteína 14-3-3 e ao estudo genético, só foram ocasionalmente realizados, pois só recentemente existem entre nós laboratórios aptos a executá-los. Se não foram feitos nos casos mais recentes, isso poderá estar relacionado com o fato de os centros onde se realizam tais exames se encontrarem geograficamente

te longe dos hospitais onde os doentes foram estudados. A presença de homozigose Met/Met no códon 129 do gene PRNP do único doente em que foi realizado o estudo genético constitui um fator predisponente à expressão da DCJ¹ forma esporádica, iatrogênica ou nova variante; a ausência de qualquer mutação no gene permitiu excluir forma familiar.

As imagens de TC podem ser normais^{16,22-24}, como são exemplo as imagens dos doentes 1, 3, 7 e 8. Quanto às imagens de RM, mostram frequentemente hipersinal dos núcleos da base e do córtex, nas ponderações DP e T2, como observado nos casos 6, 7, 8, 9, 10 e 11. A atrofia encefálica rapidamente progressiva é característica da doença²⁵, como o demonstrado no caso da doente 8 (Fig 1). Nenhum dos doentes que realizou RM encefálica foi estudado com as técnicas de difusão consideradas atualmente mais sensíveis que os estudos de RM convencionais^{23,24}.

Os estudos neuropatológicos continuam hoje a ser indispensáveis para o diagnóstico da DCJ, assim como para a sua caracterização. Os dados descritos na globalidade dos doentes, nomeadamente as características histológicas de espongirose com proliferação astrocitária associada a perda neuronal, e a positividade do estudo imunocitoquímico para PrP permitiram o diagnóstico definitivo de DCJ. Por outro lado, a ausência de "placas floridas" permitiu excluir casos de nvDCJ. No caso do doente 10, apesar de existirem algumas placas de amilóide de PrP, o quadro clínico, os dados EEG e a existência de apenas raras placas de amilóide permitiram o diagnóstico DCJ forma esporádica. A nvDCJ, do ponto de vista histológico, caracteriza-se pela abundância de placas de deposição de amilóide constituídas de proteína priônica rodeada de vacuolos ("placas floridas"). Além das placas floridas, a degenerescência espongiiforme é muito menos marcada e a deposição de PrP mais intensa^{1,5,11-13}. Apesar de as placas floridas serem características da nvDCJ, podem encontrar-se na forma DCJ esporádica mas de modo mais raro⁵.

Portugal é um dos países da União Europeia onde a BSE tem expressão epidemiológica²⁵, isto é, onde, por isso mesmo, um sistema de controle e de detecção desta doença foi instalado. Embora a incidência de BSE seja baixa, ela mantém-se estável nestes últimos anos. O receio de, mais cedo ou mais tarde, aparecerem em Portugal casos de nvDCJ é, pois, fundamentado. No entanto, nem esta casuística nem

qualquer outra investigação deste teor confirmaram tal temor.

O grupo de doentes descritos, ainda que seja pequeno, constitui uma série clínica bem representativa da heterogeneidade de fenótipos possíveis da DCJ esporádicas e possivelmente familiar. Os estudos neuropatológicos são indispensáveis para diagnóstico definitivo da doença, assim como para a excluir ou detectar alterações anatomopatológicas encontradas em formas atípicas de doença com a nvDCJ.

Agradecimento - A Isabel Peres e Antonieta Maia, técnica da Universidade de Neuropatologia do HGSA.

REFERÊNCIAS

1. Prusiner SB. Shattuck lecture: Neurodegenerative diseases and prions. *N Engl J Med* 2001;344:1516-1526.
2. Prusiner SB. The prion diseases. *Sci Am* 1995;272:48-51,54-57.
3. Collee JG, Bradley R. BSE: a decade on - part I. *Lancet* 1997;349:636-641.
4. Collee JG, Bradley R. BSE: a decade on - part II. *Lancet* 1997;349:715-721.
5. Brandel JP, Delasnerie-Lauprêtre N, Laplanche JL, et al. Diagnosis of Creutzfeldt Jakob disease. *Neurology* 2000;54:1095-1099.
6. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt Jakob disease in UK. *Lancet* 1996;347:921-925.
7. Will RG, Zeidler M, Stewart GE, et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt Jakob disease. *Ann Neurol* 2000;47:575-582.
8. Epstein LE, Brown P. Bovine spongiform encephalopathy and a new variant of Creutzfeldt Jakob disease. *Neurology* 1997;48:569-571.
9. Will RG, Cousens SN, Farrington CO, Smith PG, Knight RSG, Ironside JW. Deaths from variant Creutzfeldt Jakob disease. *Lancet* 1999;353:979.
10. Tragedy of variant Creutzfeldt Jakob disease (editorial). *Lancet* 1999;353:939.
11. Tabrizi SJ. Creutzfeldt Jakob disease in a young woman. *Lancet* 1996;347:345-348.
12. Collinge J. Variant Creutzfeldt Jakob disease. *Lancet* 1999; 354:317-323.
13. Zeidler M, Stewart GE, Barraclough CR, et al. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: neurological features and diagnostic tests. *Lancet* 1997;350:903-907.
14. Zeidler M, John EC, Bamber RWK, et al. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: psychiatric features. *Lancet* 1997;350:908-910.
15. Poser S, Mollenhauer B, Krauss A, et al. How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt Jakob disease. *Brain* 1999;122:2345-2351.
16. Moretti R, Torre P, Nasuelli D, et al. Diagnostic instruments for Creutzfeldt Jakob disease. *Eur J Neurol* 2000;7:363-364.
17. Will RG, Alperovitch A, Poser S, et al. EU Collaborative Study Group for CDJ. Descriptive epidemiology of Creutzfeldt Jakob disease in six European countries 1993-1995. *Ann Neurol* 1998;43:763-767.
18. Will RG, Matthews WB. A retrospective study of Creutzfeldt Jakob disease in England and Wales 1970-79: clinical features. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:134-140.
19. Kropp S, Sculz-Schaeffer WJ, Finkenstaedt M, et al. The Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol.* 1999;56:55-61.
20. Esiri MM, Gordon WI, Collinge J, Patten JS. Peripheral neuropathy in Creutzfeldt Jakob disease. *Neurology* 1997;48:784.
21. Kovacs T, Arányi Z, Szirmai I, Lantos PL. Creutzfeldt Jakob disease with amyotrophy and demyelinating polyneuropathy. *Arch Neurol* 2002;59:1811-1814.
22. Krovanen J, Erkinjuntti T, Ivanainen M. Cerebral MR and CT imaging in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Comput Assist Tomogr* 1985;9:125-128.
23. Bahn MM, Parchi P. Abnormal diffusion-weighted magnetic resonance images in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1999;56:577-583.
24. Tribl GG, Strasser G, Zeitlhofer J, et al. Sequential MRI in a case of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuroradiology* 2002;44:223-226.
25. Donnelly CA, Santos R, Ramos M, Galo A, Simas JP. BSE in Portugal: anticipating the decline of an epidemic. *J Epidemiol Biostat* 1999;4:277-283.