

# Doença de Creutzfeldt-Jakob

## *Creutzfeldt-Jakob disease*

Beatriz Marques dos Santos, Ana Luisa Rosas Sarmiento  
Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil  
Publicação do Instituto de Assistência Médica ao Servidor Público Estadual (Iamspe)

### RESUMO

A doença de Creutzfeldt-Jakob é rara e fatal. Acomete o sistema nervoso central e é caracterizada por demência rapidamente progressiva, associada à ataxia, mioclonias e mutismo acinético. Contudo, há uma ampla variedade de apresentações clínicas, tornando o diagnóstico um desafio. A sobrevida varia em torno de meses, com um prognóstico reservado e sem tratamento atual eficaz que altere a mortalidade. Nesta revisão, relata-se o caso de um paciente com quadro característico da doença de Creutzfeldt-Jakob e alterações típicas em exames complementares. O objetivo desta revisão é discutir os aspectos mais relevantes da doença, bem como as atualizações sobre biomarcadores diagnósticos e tratamento.

**Descritores:** Síndrome de Creutzfeldt-Jakob; demência; doenças priônicas.

### ABSTRACT

Creutzfeldt-Jakob disease is rare and fatal. It affects the central nervous system and is characterized by rapidly progressive dementia, associated with ataxia, myoclonus and akinetic mutism. However, there is a wide variety of clinical presentations, making diagnosis challenging. Survival varies around months, with a poor prognosis and no current effective treatment that alters mortality. In this review, we report the case of a patient with characteristic features of Creutzfeldt-Jakob disease and typical changes in complementary exams. The objective of this review is to discuss the most relevant aspects of the disease, as well as updates on diagnostic biomarkers and treatment.

**Keywords:** Creutzfeldt-Jakob Syndrome; dementia; prion diseases.

#### **Correspondência:**

Beatriz Marques dos Santos  
E-mail: bmarques09@gmail.com  
Data de submissão: 20/01/2023  
Data de aceite: 25/09/2023

#### **Trabalho realizado:**

Serviço de Neurologia do Hospital do Servidor Público Estadual  
"Francisco Morato de Oliveira", HSPE-FMO, São Paulo, SP, Brasil.  
Endereço: Rua Pedro de Toledo, 1800, 8º andar - Vila Clementino -  
CEP: 04039-901, São Paulo, SP, Brasil.

## INTRODUÇÃO

A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), inicialmente descrita em 1920 por Hans Creutzfeldt e Alfons Jakob, faz parte de um grupo de doenças degenerativas, raras e fatais, do sistema nervoso central, conhecidas como encefalopatias espongiformes transmissíveis ou doenças priônicas (DP), que afetam tanto humanos quanto animais <sup>1</sup>.

O príon, termo derivado do inglês *proteinaceous infectious particle*, é uma isoforma patogênica que se origina após conversão da proteína priônica normal. A deposição da partícula priônica anormal no sistema nervoso central é o cerne da fisiopatologia da DCJ. Promovem novas conversões da proteína normal em príons e perpetuam a reação. O mecanismo que desencadeia essa alteração conformacional ainda não é bem estabelecido. Contudo, o resultado do acúmulo do príon anormal é uma intensa degeneração neuronal, gliose e alteração espongiforme, evidenciada principalmente em estudo anatomopatológico<sup>2</sup>.

As características clínicas da DCJ são diversas e inespecíficas, cursam com sintomas neurológicos e psiquiátricos, como demência rapidamente progressiva, sinais extrapiramidais, ataxias e mioclonia <sup>3</sup>.

## CASO CLÍNICO

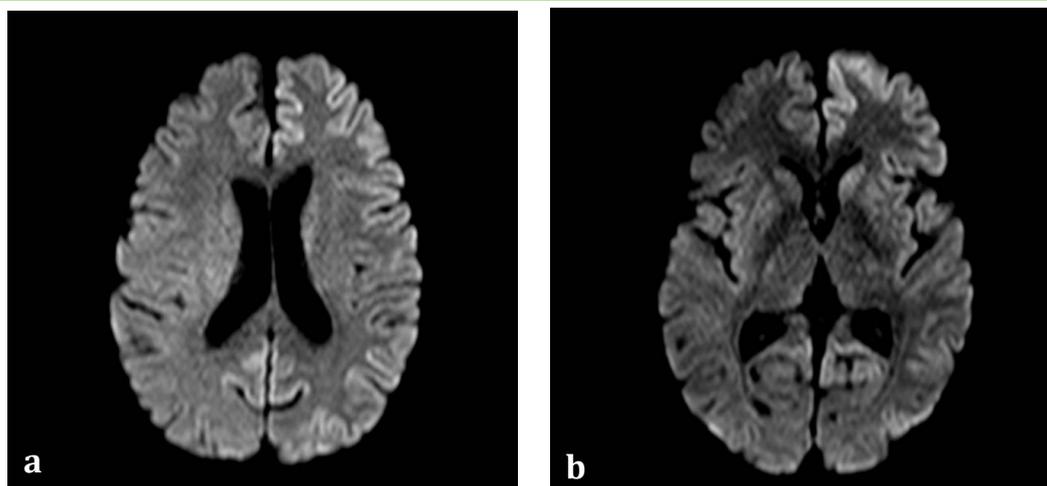
Paciente de 48 anos, sexo masculino, funcionário de contabilidade com ensino superior completo, iniciou quadro de alteração comportamental com mudança do humor, hipobulia, apatia e hipomimia. Após três meses, passou a apresentar quadro cognitivo mnéstico para fatos recentes, associado à dificuldade para deambular e instabilidade postural. No mesmo mês, devido a quadro de confusão mental, foi internado em serviço médico, e passou a apresentar alucinações visuais e auditivas complexas, em

que via e conversava com os filhos que não estavam presentes. Recebeu alta em uso de antipsicóticos. Realizou ressonância nuclear magnética (RNM) de crânio ambulatorial, que não evidenciou quaisquer alterações e foi encaminhado novamente à internação devido à persistência dos sintomas, além de piora da agitação psicomotora. Como antecedentes pessoais, apresentava hipertensão arterial sistêmica e transtorno de ansiedade. Não apresentava quaisquer outros antecedentes psiquiátricos e fazia uso de losartana, clonazepam e escitalopram para tratamento das comorbidades existentes.

Na avaliação, paciente estava sonolento, desatento e desorientado em tempo e espaço. Apresentava afasia com redução de fluência, repetição prejudicada e compreensão preservada apenas para comandos simples, além de apraxia ideomotora e sinais de reflexos primitivos como *grouping* e *grasping*. O exame de motricidade, reflexos tendinosos profundos, sensibilidade superficial e nervos cranianos não apresentavam alterações.

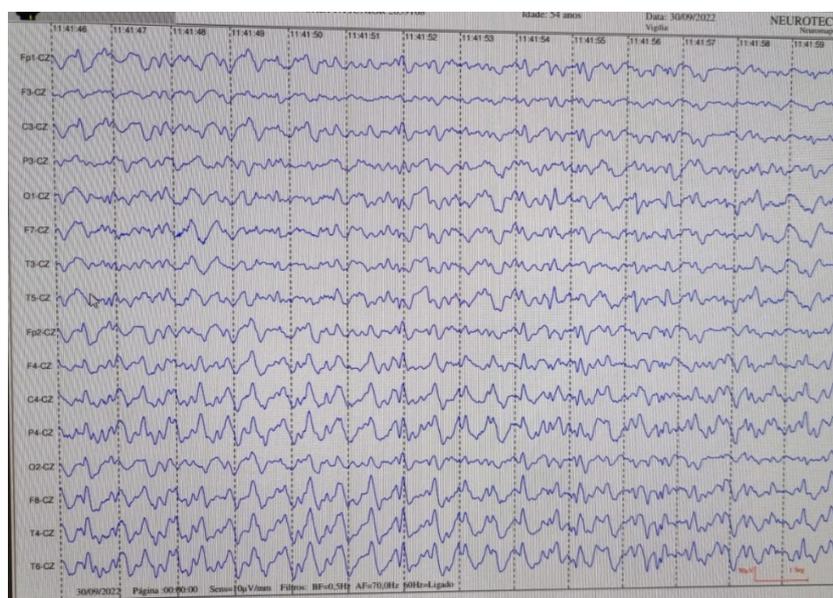
Na RNM de crânio foram observados focos de aumento de sinal na sequência em difusão na superfície cortical dos lobos frontais, parietal e superfície lateral do hemisfério cerebral esquerdo, assim como na porção posterior dos giros do cíngulo, bilateralmente, além de aumento do sinal no corpo estriado na profundidade do hemisfério cerebral esquerdo.

A seguir, na figura 1 (imagens a e b), consta a reprodução de exame de ressonância magnética de crânio, onde são observados focos de aumento do sinal na sequência pesada em difusão na superfície cortical dos lobos frontal e parietal na superfície lateral do hemisfério cerebral esquerdo, assim como na porção posterior dos giros do cíngulo bilateralmente. Há ainda aumento do sinal no corpo estriado na profundidade do hemisfério cerebral esquerdo.



**Figuras 1 (imagens a e b)** - Exame de ressonância nuclear magnética de crânio.

Foi realizado eletroencefalograma (EEG) que mostrava um padrão periódico curto com períodos de paroxismos, presença contínua de atividade epileptiforme por ondas agudas e ondas lentas agudizadas de projeção centro parietal esquerda e parieto occipital direita.



**Figura 2** - Eletroencefalograma realizado em paciente sedado.

O exame de rotina do líquido teve um discreto aumento de proteínas, sem outras alterações, com leucócito 1/mm<sup>3</sup>, proteínas 52 mg/dL e glicose 80 mg/dL. Contudo, exames com maior sensibilidade e especificidade demonstraram alterações sugestivas de DCJ, com aumento expressivo das proteínas Tau, proteína 14-3-3 e a detecção do príon pelo método RT QuIC (*real time quaking induced conversion*).

O paciente evoluiu com grave instabilidade postural, mioclonias difusas globalmente e mutismo acinético ao longo da internação. Foi medicado com fármacos anticrise e outros sintomáticos. Foi a óbito seis meses após o início dos sintomas e três meses após a realização da hipótese diagnóstica.

## DISCUSSÃO

**Formas Clínicas** - A DCJ tem uma incidência de 1 a 2 casos novos a cada 1 milhão de habitantes no mundo por ano. No Brasil, apenas 54 casos foram descritos entre 2005 e 2014. Pode apresentar-se

de quatro formas clínicas diferentes: esporádica, genética, familiar e iatrogênica<sup>1</sup>.

A forma esporádica, que não tem relação com uma fonte infecciosa ou evidência de doença familiar, é a variante prevalente com 85% dos casos. A DCJ esporádica (DCJe) resulta em média de sobrevida de 3.5 - 6 meses com incidência de 1 caso para cada 1.5 milhões de indivíduos ao ano. Em uma análise de 104 casos de pacientes com DCJ, foi visto que os sintomas de demência rapidamente progressiva, distúrbios visuais, ataxia cerebelar e mutismo acinético eram os mais comuns<sup>4</sup>.

A forma genética da DCJ está associada à mutação do gene E200K. Geralmente se apresenta em idade mais precoce, com sobrevida e duração da doença mais longa (aproximadamente 15 meses). Os sintomas, contudo, são similares aos da DCJe<sup>5</sup>.

A forma variante da DCJ (DCJv) é considerada atualmente a mais rara, adquirida pela ingestão de carne bovina contaminada por príons. Descrita pela primeira vez entre 1995 e 1996 após a identificação de uma epidemia no Reino Unido devido à ingestão do gado de ração contaminada pelo prion *scrapie* (derivado de ovinos). Ficou conhecida popularmente como a doença da vaca louca. Desde então, há a proibição de uso de animais ou derivados destes na produção da ração para outros animais. O pico da incidência da DCJ foi ao final da década de 90, principalmente nos países europeus em que a carne contaminada foi comercializada. Não existem casos descritos de DCJv no Brasil. O quadro clínico tem predominância de alteração comportamental e distúrbios psiquiátricos, com evolução também em meses. A presença do sinal do pulvinar (hipersinal nessa região na RNM na sequência T2, FLAIR e difusão) é uma característica altamente sensível para a DCJv. Já o EEG não evidencia os complexos periódicos característicos de ondas agudas, que são observados na DCJe. No estudo

anatomopatológico a DCJv é caracterizada por placas floridas, uma placa amiloide fibrilar cercada por vacuolização. Até março de 2021, um total de 232 casos de DCJv foram identificados em 12 países ou territórios na Europa, EUA, Oriente Médio e Ásia<sup>5</sup>.

Devido ao avanço das técnicas diagnósticas e do controle sanitário, houve a diminuição expressiva da incidência da DCJ iatrogênica. Ela se dá substancialmente por contaminação pela manipulação de tecidos infectados, como cirurgias, biópsias, bem como há casos relatados após enxertos e transplantes de órgãos como córnea, hipófise de cadáveres para hormônio do crescimento, principalmente antes de 1985 ou usando dura máter em neurocirurgias antes de 1992. Há ainda descrição de casos da DCJ iatrogênica devido à transfusão de hemoderivados infectados<sup>6</sup>.

Além da variedade das apresentações clínicas, o desconhecimento sobre a doença e a limitação dos testes tornam necessária a alta suspeição para os diagnósticos diferenciais em quadros de demência rapidamente progressiva. Um caso relatado nos Estados Unidos exemplifica o desafio diagnóstico de DCJ, em que depois de excluídas diversas etiologias, a hipótese da doença priônica foi aventada com a combinação de características clínicas, eletroencefalográficas e com o aumento da proteína 14-3-3 no líquido. A RNM de crânio, apesar de evidenciar o padrão cortical em fitas, não demonstrou inicialmente qualquer alteração<sup>7</sup>.

Alguns casos cursam com mais dificuldade no diagnóstico, principalmente quando a apresentação é atípica, conforme demonstrado em revisão realizada pelo *National Prion Clinic* em Londres, com o objetivo de relatar as doenças que poderiam mimetizar a DCJ. O estudo mostrou que apresentações cognitivas puras (15%) são mais confundidas com formas rápidas da doença de Alzheimer, demência frontotemporal ou demência com corpos de

Lewy. Já as apresentações atáxicas (10%) são mais associadas à DCJ adquirida e podem ter como diagnóstico diferencial distúrbios que acometem as vias cerebelares, incluindo condições vasculares, neoplásicas, paraneoplásicas ou inflamatórias <sup>6</sup>.

A variante de Heidenhain tem como manifestação clínica clássica a cegueira cortical, devido ao envolvimento do córtex parieto-occipital. Sintomas visuais isolados também podem ocorrer, com redução de acuidade visual, percepção de cores ou estruturas, defeitos de campo visual como hemianopsia e agnosia visual. A progressão da doença tende a ser mais rápida que as outras apresentações de DCJ e frequentemente se apresenta a oftalmologistas como um distúrbio ocular, por exemplo, suspeita de catarata <sup>6,8</sup>.

### Diagnóstico

Apesar dos avanços nos métodos, o diagnóstico definitivo baseia-se no estudo histopatológico e requer biópsia cerebral ou autópsia. Aquela é invasiva e pouco prática. Pode ainda ocorrer transmissão da doença de forma iatrogênica para o cirurgião ou patologista. Outros métodos não invasivos como EEG, RNM e análise de coleta de líquido cefalorraquidiano (LCR) corroboram a hipótese <sup>9</sup>.

Os achados ao EEG são complexos generalizados, síncronos, de ondas agudas e lentas de recorrência quase periódica, geralmente em 3 a 4 Hz. Essas alterações podem ocorrer por outras condições como toxicidade por lítio, distúrbios tóxico-metabólicos e algumas formas de epilepsias. Apesar de inespecíficos, os achados são comuns e característicos na DCJ <sup>9</sup>.

As alterações típicas encontradas na RNM são alto sinal na sequência de difusão e no FLAIR em regiões do córtex cerebral, formando as “fitas corticais”, nos núcleos da base e tálamo. A RNM é um método não invasivo com sensibilidade de 91% e especificidade de 97% para o diagnóstico de DCJ. Outras

doenças, como as encefalites autoimunes e epilepsias focais, podem apresentar imagens semelhantes às encontradas em DCJ. A ressonância nuclear magnética pode apresentar esses achados mesmo em estágios iniciais da doença, o que é útil na investigação quando os casos clínicos são atípicos <sup>9</sup>.

Um estudo de coorte multicêntrico realizado em 4 países com 647 indivíduos revisou os critérios diagnósticos para DCJ e incorporou a eles o RT-Quic e padrão de fitas corticais na RNM de crânio. Eles demonstraram que os novos critérios sugeridos eram significativamente mais sensíveis sem perder especificidade, chegando a quase 97,8% de sensibilidade quando todas as investigações foram realizadas, o que resultou em melhora de 21,5% na verificação de caso ante morte em comparação com critérios anteriores <sup>10</sup>.

Biomarcadores de suporte, como Tau total alto no LCR, podem ajudar no processo diagnóstico. O desenvolvimento recente e clínico da aplicação do RT-QuIC constituiu grande avanço para maior acurácia no diagnóstico pré-morte de CDJ. Apesar das inovações quanto aos exames laboratoriais, existem ainda obstáculos na consolidação prática deles. O custo financeiro ainda é alto, os subtipos das formas de CDJ não são esclarecidos pelos exames atuais, ainda há indisponibilidade do RT-QuIC e protocolos precisam ser criados para tornar o atendimento mais homogêneo <sup>11</sup>.

### Tratamento e Prognóstico

Ensaio e revisões sistemáticas avaliaram agentes como flupirtina, quinacrina, doxiciclina e pentosano polissulfato. O primeiro estudo randomizado foi com uso da flupirtina, que não mostrou eficácia em tempo de sobrevivência, mas retardou o declínio cognitivo. Outro estudo em um pequeno número de pacientes com doença de Creutzfeldt-Jakob mostrou evidências fracas de que a doxiciclina, quando usada no início do curso da doença, pode retardar

o curso clínico. Um estudo com anticorpo monoclonal totalmente humanizado (PRN100) foi realizado com cinco pacientes com DCJe e um paciente com DCJ iatrogênica. Infelizmente, todos os pacientes apresentaram maior progressão de declínio neurológico e sem significância estatística de efeitos positivos do tratamento foram observados<sup>12</sup>.

Alguns obstáculos ocorrem na realização de mais estudos para tratamento da DCJ, como a ausência ou uniformização de escalas para o monitoramento da progressão da doença, o curso rápido da evolução, e também o fato de que o diagnóstico frequentemente é feito em estágios médios ou tardios da doença e falta de biomarcadores que permitam um diagnóstico mais precoce<sup>12</sup>.

O prognóstico da doença ainda é de alguns meses (em média seis meses) desde o início dos sintomas. A doença é de notificação compulsória no Brasil.

## CONCLUSÃO

Paciente jovem, previamente funcional, que evoluiu em um mês com desorientação, alucinações, alteração comportamental e instabilidade de marcha. Inicialmente foi levantada a hipótese de encefalite de provável etiologia autoimune ou paraneoplásica. Após exclusão de causas infecciosas, foi optado por pulsoterapia com metilprednisolona por cinco dias, sem melhora do quadro. O exame de imagem com ressonância nuclear magnética de crânio evidenciou alteração de sinal em T2 e restrição à difusão em nível cortical. Durante a internação, o paciente passou a apresentar mioclonias que potencializou a hipótese de doença de Creutzfeldt-Jakob. O eletroencefalograma realizado mostrou também padrão de ondas periódicas curtas. Os exames laboratoriais realizados no líquido foram sugestivos de doença de Creutzfeldt-Jakob com proteína Tau aumentada, e detecção do príon pelo RT-QuIC. O paciente evoluiu

com piora cognitiva progressiva a despeito da terapia instituída com sintomáticos. Como exposto, o diagnóstico definitivo é dado somente com biópsia cerebral. Entretanto, a análise conjunta da apresentação clínica, exames físicos e achados complementares nos exames sugerem fortemente o diagnóstico de doença de Creutzfeldt-Jakob. Devido à variabilidade de apresentações clínicas, novos biomarcadores têm sido desenvolvidos para facilitar o diagnóstico em vida com boa acurácia. Apesar do prognóstico reservado da doença, novos tratamentos também são estudados, porém, ainda não há terapêutica eficaz que reduza a mortalidade da doença. Ainda há muito a ser compreendido e avanços são necessários para melhores desfechos.

## REFERÊNCIAS

1. Carneiro AA, Esmeraldo MA, Silva DE, Ribeiro EM. Creutzfeldt-Jakob disease: literature review based on three case reports. *Dement Neuropsychol.* 2022;16(4):367-72.
2. Barnwall S, Jha G, Sola SC, Anand P, Shariff S. Creutzfeldt-Jakob Disease: A Case Report and Literature Review for Understanding the Big Picture. *Cureus.* 2022;14(11):e31303.
3. Mackenzie G, Will R. Creutzfeldt-Jakob disease: recent developments [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Res.* 2017;6(F1000 Faculty Rev):2053.
4. Qi C, Zhang JT, Zhao W, Xing XW, Yu SY. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease: a retrospective analysis of 104 cases. *Eur Neurol.* 2020;83(1):65-72.
5. Watson N, Brandel JP, Green A, Hermann P, Ladogana A, Lindsay T, et al. The importance of ongoing international surveillance for Creutzfeldt-Jakob disease. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(6):362-79.
6. Mead S, Rudge P. CJD mimics and chameleons. *Pract Neurol.* 2017;17(2):113-21.

7. McWhorter Y. Case report: challenges in making the diagnosis of sporadic creutzfeldt-jakob disease. *J Emerg Crit Care Med.* 2021;5:39.
8. Mendonça LF, Saffi PM, Martini LL, Farage L, Camargos EF. Heidenhain Variant of Creutzfeldt-Jakob disease in Brazil: a case report. *Geriatr Gerontol Aging.* 2020;14(1):71-75.
9. Zerr I. Laboratory Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob Disease. *N Engl J Med.* 2022;386(14):1345-50.
10. Watson N, Hermann P, Ladogana A, Denouel A, Baiardi S, Colaizzo E, et al. Validation of Revised International Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network Diagnostic Criteria for Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Jama Netw Open.* 2022;5(1):e2146319.
11. Hermann P, Appleby B, Brandel JP, Caughey B, Collins S, Geschwind MD, et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet Neurol.* 2021;20(3):235-46.
12. Zerr I. Investigating new treatments for Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet Neurol.* 2022;21(4):299-300.