
Artigo de Revisão

Encefalopatia Espongiforme Sub-aguda: Demências priônicas

Ivan Hideyo Okamoto¹

RESUMO

A Encefalopatia Espongiforme Subaguda (EES) tem sido relacionada com a transmissão por meio de partículas protéicas infectantes (prion), podendo acometer animais e humanos. Nesse artigo de revisão descrevemos as principais formas de EES em humanos, com seus respectivos quadros clínicos e características laboratoriais que auxiliam o diagnóstico in-vivo dessas doenças.

Descritores: Doenças priônicas, Encefalopatia espongiforme, Doença de Creutzfeldt-Jakob

SUMMARY

Subacute Spongiform Encephalopathy (SSE) has been related to infective agents, termed "prions". Humans and animals can be infected. This paper revised some clinical aspects, and laboratorial findings which are helpful in human in vivo diagnostics.

Key words: Prion disease, Spongiform encephalopathy, Creutzfeldt- Jakob disease

O interesse nas doenças priônicas, aumentado com os casos de encefalopatia espongiforme bovina (doença da vaca louca na Inglaterra), nos remete ao início do século passado, quando em 1920, Creutzfeldt, na Alemanha, descreveu o caso de uma paciente com quadro de demência progressiva, tremores espasticidade ataxia e abalos mioclônicos, entretanto não apresentava as alterações patológicas hoje associadas com doença priônica, como encefalopatia espongiforme, placas amiloides, gliose e rarefação neuronal.

Em 1921 e 1923, Jakob, na Alemanha descreveu um grupo de cinco pacientes com quadro semelhante e que a princípio foram associados à mesma doença descrita por Creutzfeldt, mas neste grupo, dois dos pacientes preenchem critérios diagnósticos de doença priônica. Assim mesmo, o epônimo de Doença de Creutzfeldt-Jakob vem sendo adotado largamente quando se quer citar um exemplo de doença priônica¹.

Gerstmann, Sträussler e Scheinker, em 1936, descreveram um quadro familiar de demência e ataxia cerebelar.

Em 1957, Gajdusek e Zigas descreveram uma doença que acometia uma tribo da Nova Guiné, caracterizada por ataxia cerebelar, demência e tremores, de rápida evolução para óbito (1 ano após início dos sintomas). A tribo a chamava de Kuru, que significa trêmulo no seu dialeto. Um veterinário britânico (Hadlow, em 1959) chamou a atenção sobre as semelhanças histopatológicas entre o Kuru e uma doença de ovinos conhecida como Scrapie (doença com alteração de marcha, excitabilidade, prurido

intenso e morte dos animais em poucos meses). Em 1966, a transmissão do Kuru para animais de laboratório, por meio de inoculação de extratos de encéfalo infectado, abre a perspectiva de identificar um agente etiológico. A propagação da doença ocorria mesmo com a utilização de métodos comuns de assepsia, e a transmissão era interrompida quando se utilizavam métodos de desnaturação ou degradação proteica^{2,3}. Isso sugeriu que o agente transmissor seria constituído basicamente de proteína, e para distinguir dos demais agentes infectiosos (fungos, bactérias e vírus), realçando a natureza proteica, Prusiner² introduziu na literatura médica o termo prion (partícula proteinácea infectante).

A encefalopatia espongiforme sub-aguda (EES) acomete animais e humanos (tabela 1).

A- EES em animais: Scrapie- ovelhas, cabras (muitos casos ocorrem no mundo todos os dias); Encefalopatia transmissível de Mink- Mink (marta, visão); Doença do Consumo- mulas, alces; Encefalopatia Bovina Espongiforme- gado.

B- EES em humanos:

Esporádicas- Doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD); Adquiridas- Kuru, CJD iatrogênica (CJD*i*), Nova Variante de CJD (CJD*n*); Familiar- CJD familiar (CJD*f*), Doença de Gerstmann-Straußler-Scheinker (GSS), Insônia Familiar Fatal (IFF), Insônia Esporádica Fatal (IEF)

Tabela 1: Formas clínicas da EES em animais e humanos

Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina - UNIFESP-EPM.

1 - Neurologista Doutor em medicina; setor de Neurologia do Comportamento da Disciplina de Neurologia-UNIFESP

Endereço para correspondência: R. Botucatu, 591- 10º. andar- VI. Mariana tel/fax: 11 5549-7109 / 5574-9022

CEP-04023-062 São Paulo- SP e-mail: hideyo@sti.com.br

Características clínicas da EES em humanos

• **KURU:** é uma doença cerebelar subaguda com ataxia, encontrada nas tribos Fore e adjacências da Nova Guiné, de rápida evolução (1 ano até o óbito), com apresentação de tremor. Acomete crianças e mulheres adultas, e se acredita ser disseminada pelos rituais de endocanibalismo da região. As maiores quantidades de tecido cerebral são dadas ás criança e ás mulheres, justificando a epidemiologia da doença. Atualmente com a cessação da prática de canibalismo, têm levado quase ao desaparecimento do Kuru;

• **Doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD) :** têm sido encontrada em diversas partes do mundo, com uma incidência anual de 0,5 caso por milhão de pessoas. Um prejuízo mental ocorre de forma progressiva na maioria dos pacientes, muito embora cerca de 20% dos pacientes tenham uma fase inicial extremamente rápida (alguns dias). A tríade clínica é de demência progressiva, mioclonias (contrações rápidas das extremidades e do tronco causando movimento involuntário dos membros e do corpo, em geral desencadeadas por barulho); e Eletroencefalografia típica (surtos periódicos de complexos ponta-onda). A presença dessas três características pode não ser concomitante, porém é comum pelo menos uma delas. O quadro clínico pode ainda apresentar alterações de comportamento, alterações cognitivas (visual-perceptuais e visual-construtivas), alterações cerebelares, síndromes piramidais e extrapiramidais, e alterações de neurônio motor inferior. Os pacientes declinam rapidamente, levando ao mutismo acinético, ou mesmo ao óbito em até 6 meses. Menos comum é a evolução mais lenta para a tríade clínica, com o líquido cefalorraquiano não apresentando evidências de processo inflamatório.

CJD iatrogênica (CJDi): têm sido relacionadas aos transplantes de córnea, implante de eletrodos intracerebrais (esterilizados de forma inadequada com formalina), injeção de hormônio de crescimento (de um pool de glândulas hipofisárias), implante de dura-máter (de um pool de dura-máter). O período de incubação pode ser de décadas, e a ataxia é uma característica importante nesses casos de CJDi⁵.

Nova variante CJD (CJDnv): atualmente alguns dados sugerem uma nova variante da CJD causada pela Ence-

falopatia Bovina Espóngiforme (Doença da "vaca louca")⁴.

Mais de 80 casos têm sido descritos na Europa, em particular no Reino Unido, em geral são pacientes jovens, com alteração de comportamento de início, poucas alterações de EEG, RNM com aumento de sinal no pulvinar, além de placas "floridas", também encontradas na patologia do Kuru⁹.

• **EES familiar:** 10% dos casos de EES são familiares, de herança autossômica dominante, acometendo um grupo de pacientes mais jovem, com uma duração maior que nas formas esporádicas.

Na doença de Gerstmann, Sträussler e Scheinker (GSS), temos a presença de ataxia cerebelar progressiva, tremores, disartria, diminuição de reflexos profundos e sinal de Babinski, associados à demência. A evolução clínica é mais lenta se comparada com a CJD, atingindo pacientes de 30 a 60 anos, com sobrevida média de 5 anos após o início dos sintomas. O EEG pode ser normal ou discretamente lentificado; os exames de neuroimagem (CT e RNM) mostram atrofia cerebral e cerebelar⁶. Estima-se que a incidência da GSS seja de 2 casos em cada 100 milhões de habitantes, muito embora pode estar subestimado, pois há um polimorfismo de manifestações clínicas, e por vezes pode mimetizar a atrofia olivopontocerebelar e as degenerações espinocerebelares.

A Insônia Fatal Familiar (IFF) é caracterizada pela diminuição progressiva do tempo total de sono, alterações autonômicas (impotência sexual, febre, hipertensão, taquicardia, sudorese excessiva, lacrimejamento e salivação), alterações endocrinológicas (aumento de nível de cortisol e de catecolaminas), além de alterações motoras (disartria, disfagia, sinais piramidais, ataxia e mioclonias)^{7,8}.

Alguns casos de EES são familiais, sem uma distinção clínico-patológica dos quadros de GSS ou IFF, sendo classificados como CJD familiar. (CJDf).

Diagnóstico diferencial

Embora o quadro da CJD seja muito característico, outras doenças podem produzir quadros semelhantes, ainda mais que a CJD pode ter características clínicas atípicas. A doença mais comum que se confunde com CJD é a doença de Alzheimer (DA), especialmente a DA

Doença	Clínica	Idade de início	Duração	Patologia
Kuru	Ataxia, demência	40 anos(29-60)	3 meses – 1 ano	Placa kuru
CJD	Demência, ataxia, mioclonia	60 anos(17-83) raro<40 anos	<1 ano	Perda neuronal, Espóngiose,gliose
CJDf	Demência, ataxia, mioclonia	Tipicamente antes dos 60 anos	1- 5 anos	Perda neuronal, Espóngiose,gliose
GSS	Ataxia, demência tardia	Tipicamente antes dos 60 anos (20- 60)	2- 6 anos	Placas PrP+, gliose, +/- espongiosis
IFF	Insônia, disautonomia, ataxia, demência	45 + 10	~1ano	Gliose talâmica, Perda neuronal
CJDnv	Alteração de comportamento, demência tardia	Jovens/adultos	~1,5 anos	Placas floridas, espongiosis difusa

Quadro 1: Características de EES em humanos

familiar, com presença de mioclonias. Processos granulomatosos e infecções (neuro-sífilis, fungos, sarcoidose, HIV-1, doença de Lyme), tumores, vasculites e alterações endócrinas (tireoidite de Hashimoto) podem levar a quadros clínicos que se pareçam com o de CJD. Podemos ter ainda doenças relacionadas à toxinas (mercúrio inorgânico), síndromes paraneoplásicas (degeneração cerebelar ou encefalite límbica), outras doenças neurodegenerativas (Parkinson com demência, ELA com demência, demência fronto-temporal, doença de Kuff; doença espinocerebelar, doença de Huntington). A presença de EEG característico pode auxiliar no diagnóstico⁹.

Laboratório

A CJD não apresenta alterações laboratoriais de inflamação. No exame do líquido cefalorraquiano podemos encontrar a proteína 14-3-3, muito embora possa haver falsos positivos e negativos. Uma pesquisa para processos inflamatórios está indicada, como hemograma, VHS, provas reumatológicas, LCR com cultura, anti-HIV, anticorpos anti-tireoidianos, e, quando indicado, pesquisa de substâncias tóxicas. A RNM está indicada não apenas para afastar processos inflamatórios ou tumorais, mas com a imagem por difusão, a presença de hipersinal em gânglios da base, podemos ter um ganho no diagnóstico. O EEG apresenta como marca da doença a presença de surtos de complexos ponta-onda, mas que podem estar ausentes em fases iniciais da doença. Nesses casos recomenda-se a realização de EEG semanalmente, pois essas alterações freqüentemente surgem com o evoluir do quadro clínico. Com história familiar, o estudo genético (sequenciação do gene PrP) pode ser necessário para pesquisa de mutação. A biópsia cerebral é o teste mais definitivo para CJD, mas atualmente não tem sido realizada⁹.

Patologia

As alterações patológicas da EES são: perda neuronal, gliose e "status espongiforme" (um aspecto de esponja do cérebro, correspondendo à vacuolização dentro de células parenquimatosas neuronais). A patologia não apresenta alterações inflamatórias.

No Kuru, as alterações estão limitadas à substância cinzenta cerebelar. Na CJD, várias áreas de substância cinzenta estão envolvidas (a sintomatologia pode depender da região cerebral envolvida), muito embora haja descrição de casos com envolvimento de substância branca, ou ainda casos com substância cinzenta e branca envolvidas (forma pan-encefalítica, descrita entre os japoneses).

A microscopia eletrônica pode identificar estruturas como as "fibrilas associadas ao Scrapie" ou os "prions rods" (constituídos de dois filamentos de 4-6nm de diâmetro helicoidais). Placas podem estar presentes com propriedades de coloração amilóide em cerebros de pacientes com Kuru, cérebro de pacientes com GSS, e ocasionalmente em cerebelo de pacientes com CJD. Placas "floridas" são freqüentemente encontradas em CJDnV, essas placas (Imuno-reativas do PrP e têm um centro eosinofílico com periferia clara, envolvidos pelas alterações espongiformes) podem ser encontradas também no Kuru.

Alguns itens podem ser levantados com as doenças priônicas⁹:

- algumas doenças que parecem ser hereditárias podem ser transmissíveis;
- nossos critérios de patologias e de biologia molecular precisam ser expandidos;
- a existência das doenças priônicas sugere que estruturas anormais das proteínas e agregados protéicos podem ter um papel crucial na patogênese de outras doenças neurodegenerativas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1-Silva LST. Demências priônicas. Em sílabos do XVIII Congresso Brasileiro de Neurologia – São Paulo-SP- Cursos Pré- Congresso 1998: vol.2: 29.37 - 29.44
- 2-Prusiner SB, McKinley MP, Groth DF. Scrapie agent contains a hydrophobic protein. Proc Natl Acad Sci USA 1981; 78: 6675-6679.
- 3-Prusiner SB, Molecular biology of prion disease. Science 1991; 252:1515-1522.
- 4-Will RG, Zeidler M, Stewart M, Macleod M Ironside J, Cousens SN,.Diagnosis of new variante Creutzfeldt-Jakob disease.Ann Neurol. 2000; 47: 555-583
- 5-Brown P, Preece M, Brandel J, Sato T, McShane L, Zerr I,. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. Neurology 2000; 55:1075-1081.
- 6-Farlow M, Yee R, Dlouhy S, Connealy P, Azzarelli B, Ghetti B,. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease.I.Extending the clinical spectrum. Neurology 1989;39:1446-1452.
- 7-Gambetti P, Petersen R, Monari L, Tabaton M, Autilio-Gambetti L. Fatal familial linsomnia and the widening spectrum of prion diseases. British Medical Bulletin 1993;49, no. 4:980-994.
- 8-Reder A, Mednick A, Brown P, Spire J, Van Cauter E, Wollmann R,. Clinical and genetic studies of fatal familial insomnia Neurology 1995; 45: 1068-1075.
- 9-Roos, RP. The prion diseases. American Academy of Neurology- Syllabus-on-cd-rom, 2001:3FC.005-73 – 3FC.005-81.