

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Doença de Creutzfeldt-Jakob: Uma Década de Atividade Assistencial do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro**Creutzfeldt-Jakob Disease: A Decade of Assistential Activity at Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro**

id Ana João Marques ^{1,*}, Michel Mendes ¹, Andreia Carvalho ¹, Ricardo Almendra ¹, Andreia Matas ¹, Andreia Veiga ¹, Pedro Guimarães ¹, Ana Graça Velon ¹, Maria do Céu Branco ¹, João Paulo Gabriel ¹, Mário Rui Silva ¹

1-Serviço de Neurologia, Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro / Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Vila Real, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AO/210079/2022>

Resumo

Introdução: A doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica (sDCJ) é a mais frequente das doenças priónicas humanas com uma incidência estimada de 1 caso por 1 000 000 habitantes/ano. Cursa com declínio cognitivo multidomínios, associado a síndrome piramidal, extrapiramidal e cerebeloso. Evolui de forma rapidamente progressiva, inexoravelmente fatal.

O nosso objetivo foi efetuar avaliação sociodemográfica, semiológica e evolutiva dos casos diagnosticados como DCJ provável no Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro (CHTMAD) desde 2010.

Métodos: Estudo descritivo, retrospectivo com base em registos padronizados de todos os casos diagnosticados como DCJ provável, incluídos, consecutivamente, desde Janeiro de 2010 a Julho de 2020.

Resultados: Identificaram-se 13 casos de DCJ provável (6 mulheres). A mediana de idade ao início dos sintomas foi 68 anos (44-74). A forma de apresentação mais comum foi o declínio cognitivo (46,2%), seguido de mioclonias (38,5%), ataxia (23,1%), sinais piramidais (23,1%) e extrapiramidais (23,1%). Em cerca de ¾ dos doentes observou-se um período inicial de sintomas inespecíficos, comportamento estranho, anorexia, insónia e tonturas. A observação por um médico neurologista ocorreu, numa mediana de 30 dias após o início de sintomas (15-240). Identificou-se em ressonância magnética cerebral (ponderações T2/FLAIR ou estudo difusão) um hipersinal no córtex cerebral em 84,6% dos casos e nos gânglios da base em 61,5%. A anomalia electroencefalográfica mais frequente foi a presença de complexos/descargas periódicas (46,2%). A pesquisa da proteína 14.3.3 no líquido cefalorraquidiano (LCR) foi positiva em todos os casos. A sobrevida estimou-se numa mediana de 3 meses (2-13). Apenas foi autorizada autópsia em 5 doentes, confirmando o diagnóstico.

Conclusão: Este grupo de doentes ilustra a variabilidade fenotípica da DCJ e alerta para a possibilidade da presença de sintomas inespecíficos numa fase inicial, cuja investigação poderá permitir o diagnóstico mais precoce.

Abstract

Introduction: Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) is the most frequent of human prion diseases, with an estimated incidence of 1 case per million / habitants per year. Clinical manifestations include multidomain cognitive impairment with pyrami-

Informações/Informations:

Artigo Original, publicado em Sinapse, Volume 22, Número 1, janeiro-março 2022. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Original Article, published in Sinapse, Volume 22, Number 1, January-March 2022. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2022. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial. © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Síndrome de Creutzfeldt-Jakob/diagnóstico; Síndrome de Creutzfeldt-Jakob/epidemiologia.

Keywords:

Creutzfeldt-Jakob Syndrome/diagnosis; Creutzfeldt-Jakob Syndrome/epidemiology.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Ana João Marques
Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, Serviço de Neurologia, Avenida da Noruega, Lordeo 5000-508 Vila Real, Portugal
armarques@chtmad.min-saude.pt

Recebido / Received: 2021-12-13

Aceite / Accepted: 2022-02-02

Publicado / Published: 2022-04-07

dal, extrapyramidal and/or cerebellar signs. It is a rapidly progressive and fatal disease.

Our aim was to do a sociodemographic, clinical and progression evaluation of probable CJD cases diagnosed in Centro Hospitalar de Trás-os-Montes de Alto Douro (CHTMAD) since 2010.

Methods: Retrospective, descriptive study based on clinical records of all probable CJD cases diagnosed, consecutively included, between January 2010 and July 2020.

Results: We identified 13 cases of probable DCJ (6 women). Median age at beginning of symptoms was 68 years (44-74). The most common form of presentation was cognitive impairment (46.2%), followed by myoclonus (38.5%), ataxia (23.1%), pyramidal signs (23.1%) and extrapyramidal signs (23.1%). In about ¾ of patients there was an initial period of unspecified symptom such as strange behavior, anorexia, insomnia and dizziness. Neurological observation occurred at a median of 30 days after symptoms installation (15-240). Brain magnetic resonance imaging showed cortical hypersignal (T2/T2FLAIR or diffusion-weighted) in 84.6% of patients and basal ganglia hypersignal in 61.5%. Most frequent electroencephalogram anomaly was the presence of periodic discharges/complexes (46.2%). Cerebrospinal fluid analysis was positive for 14.3.3 protein in all cases. Median survival was 3 months (2-13). Autopsy was authorized in only 5 patients, confirming the diagnosis.

Conclusion: Our group of patients illustrate phenotypic variability of CJD and brings attention to the existence of an initial phase of unspecified symptoms, when prompt investigation may allow earlier diagnosis.

Introdução

A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) é uma doença progressiva, neurodegenerativa e fatal causada pela acumulação no cérebro de uma proteína priónica anómala. Caracteriza-se por um envolvimento multidomínios cursando com declínio cognitivo associado a síndrome piramidal, extra-piramidal e cerebeloso. Distinguem-se três grandes subtipos da doença: a genética, a adquirida e a esporádica (sDCJ). Esta última, é a mais comum, correspondendo a cerca de 84% do total de casos de DCJ, estimando-se uma incidência de cerca de 1 caso por milhão de habitantes/ano.^{1,2}

Geralmente, ocorre entre os 50-70 anos de idade e os doentes têm uma sobrevida após o diagnóstico curta, em média de cerca de 4 meses. Embora se teorize a existência de uma predisposição genética para a doença, a causa para a sDCJ permanece desconhecida.³

No que respeita à sua forma genética, também apelidada de familiar, esta associa-se a mutações patogénicas no gene *PRNP* e representa cerca de 10% dos casos. A forma adquirida inclui a doença iatrogénica – em contexto de contágio por uso de instrumentação conspurcada ou transplante de tecido de doentes com DCJ para indivíduos saudáveis – e a variante da DCJ, relacionada com a

exposição à doença na sua forma bovina através do consumo de carne de vaca infetada.⁴

A DCJ é pautada por uma demência rapidamente progressiva associada a diversos sintomas neurológicos como alterações visuais, mioclonias, ataxia e alterações da marcha. Importante ressaltar a existência de sintomas inespecíficos, de particular importância numa fase precoce da doença, como insónia ou perturbação cognitiva ou comportamental.

O diagnóstico definitivo exige a análise do tecido cerebral através de biópsia ou estudo *post-mortem*, no entanto, o Centro de Controlo de Doenças (CCD) delimitou critérios, revistos em 2018, que permitem um diagnóstico clínico com elevado grau de certeza.⁵ Dos critérios de diagnóstico fazem parte as características clínicas, os achados em ressonância magnética crânio-encefálica (RM CE) e eletroencefalograma (EEG) e a presença de proteína 14.3.3 no líquido cefalorraquidiano.

O nosso trabalho tem por objetivo realizar uma avaliação sociodemográfica, semiológica e evolutiva dos casos diagnosticados como DCJ provável no Centro Hospitalar de Trás-os-Montes de Alto Douro (CHTMAD) entre 2010 e 2020.

Material e Métodos

Identificaram-se, com base nas notas de alta da hospitalização, todos os doentes internados no Serviço de Neurologia do CHTMAD com o diagnóstico de DCJ provável, segundo os critérios do CCD, entre 1 de janeiro de 2010 e 31 de julho de 2020. Estes casos foram incluídos, consecutivamente, no estudo, recorrendo-se aos registos médicos hospitalares para se obterem as suas informações sociodemográficas e clínicas. Efetuou-se uma análise retrospectiva com base nesses registos.

A área de influência direta do CHTMAD estende-se pela população de Tarouca, Tabuaço, São João da Pesqueira, Montalegre, Moimenta da Beira, Lamego, Chaves, Boticas, Armamar, Valpaços, Vila Real, Vila Pouca de Aguiar, Santa Marta de Penaguião, Sabrosa, Ribeira de Pena, Peso da Régua, Murça, Mondim de Basto, Mesão Frio e Alijó,⁶, totalizando uma população de cerca de 270 000 habitantes em 2021⁷ (valor semelhante em Cens 2011),

Indiretamente e como área de atração abrange ainda, para algumas valências, a parte norte do distrito de Vila Real, a parte sul do distrito de Bragança, o norte do distrito de Viseu e a área leste do distrito do Porto.

De acordo com os critérios do CCD definiu-se doença de Creutzfeldt-Jakob provável como a presença de uma demência rapidamente progressiva com duas das seguintes manifestações clínicas: mioclonias, sinais cerebelosos ou visuais, sinais piramidais/extrapiramidais ou mutismo acinético e cuja investigação complementar mostrou um dos seguintes resultados: EEG típico (complexos periódicos de ondas abruptas), pesquisa da proteína 14.3.3 no LCR positiva e menos de 2 anos de doença ou RM-CE com hipersinal no núcleo caudado/putamen ou duas regiões corticais nas ponderações FLAIR ou estudo de difusão. Foram excluídas outras causas mais comuns para o quadro clínico.

A pesquisa da proteína 14.3.3 no líquido cefalorraquidiano foi realizada em todos os casos no Laboratório de Neuroquímica do Centro Hospitalar de Coimbra através de estudo comparativo de sangue e de LCR.

Resultados

Neste período temporal contabilizou-se um total de 13 casos de DCJ provável (6 mulheres), de um total de 71 doentes nos quais o diagnóstico de DCJ foi considerado. Analisando a distribuição do número de diagnósticos anuais, verificámos a existência de uma grande variabilidade no total de casos por ano, sendo que entre

2013 e 2015 não identificámos nenhum doente e em 2018 e 2019 ocorreram 3 casos por ano (Fig. 1).

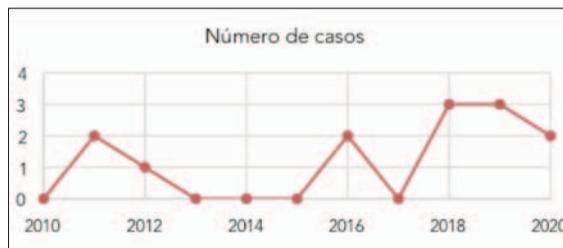


Figura 1. Número de casos de DCJ provável, por ano.

No que respeita às características demográficas da população em estudo estas encontram-se descritas na Tabela 1 sendo que se apurou uma discreta predisposição pelo sexo masculino (54,0%) e uma mediana de idade ao início de sintomas de 68 anos (44-74).

Tabela 1. Dados sociodemográficos dos casos de DCJ provável.

Doente	Sexo	Idade de início (anos)	Local residência - concelho	Sobrevida: sintomas-morte
1	masculino	62		3 meses
2	masculino	68		3 meses
3	masculino	60	Alijó	3 meses
4	feminino	69	Alfândega da Fé	2 meses
5	feminino	69	Tarouca	7 meses
6	masculino	70	Chaves	13 meses
7	masculino	63	Bragança	2,5 meses
8	feminino	68	Chaves	2,5 meses
9	feminino	73	Amarante	3 meses
10	masculino	74	Vila Real	3 meses
11	feminino	69	Bragança	6 meses
12	masculino	44	Régua	5 meses
13	feminino	62	Valpaços	6 meses

Fez-se ainda uma análise da mediana de tempo decorrido desde o início de sintomas até a observação por um Médico Neurologista que se estimou em 30 dias [15-240] e da mediana de tempo desde a observação médica até à obtenção do diagnóstico que ficou pelos 22 dias [12-40]. Por último, o tempo mediano entre início de sintomatologia e diagnóstico cifrou-se nos 45 dias [27-240].

Tabela 2. Sintomatologia dos doentes à apresentação da doença (primeiros 2 meses) e durante os meses seguintes.

SINTOMAS	Primeiros 2 meses doença % (n)	Durante a progressão % (n)
Declínio cognitivo	46,2% (6)	84,6% (11)
Ataxia	23,1% (3)	46,2% (6)
Sinais piramidais	23,1% (3)	76,9% (10)
Sinais extra-piramidais	23,1% (3)	61,5% (8)
Mioclonias	38,5% (5)	69,2% (9)
Alterações visuais	15,4% (2)	30,8%(4)
Sintomas sensitivos	7,7% (1)	7,7% (1)
Apraxia	23,1% (3)	38,5% (5)
Episódios epilépticos	7,7% (1)	7,7% (1)
Mutismo acinético	0	30,8%(4)
Alterações psiquiátricas	0	15,4% (2)

Analisando as características semiológicas dos 13 doentes identificados verificou-se em 10 deles (76,9%) um período inicial de sintomas inespecíficos: alterações comportamentais, anorexia, insónia ou tonturas. A forma de apresentação mais comum foi o declínio cognitivo, presente em 46,2% dos casos, seguido de mioclonias em 38,5% e ataxia, sinais piramidais ou extrapiramidais em 23,1% dos doentes. Com a progressão natural da doença evidenciou-se uma extensão a outros domínios, sendo de ressaltar a presença de mutismo acinético, situação classicamente descrita na DCJ, em 30,8% dos doentes.

Os dados referentes à investigação etiológica complementar realizada incluem os resultados do estudo imagiológico com RM-CE, estudo eletroencefalográfico e análise do LCR com pesquisa de proteína 14.3.3. Resalta-se o fato de que em nenhum doente se procedeu à análise RT-QuIC PCR para o príão por inexistência da técnica ou indisponibilidade da mesma (**Tabela 3**).

Os resultados do estudo imagiológico, que foi realizado, em mediana, 47 dias [30-120] após o início do quadro

Tabela 3. Investigação etiológica complementar dos 13 doentes.

Doente	EEG	RMN	PROTEINA 14.3.3
1	Atividade lenta	Hipersinal parietal bilateralmente	Positiva
2	Complexos periódicos (PSWC)	Hipersinal bilateral e simétrico das cabeças do caudado e hipersinal cortical frontal	Positiva
3	FIRDA	Hipersinal cortical hemisfério direito e esquerdo. Cabeça dos núcleos caudados e o putamen direito apresentem algum grau de hipersinal em T2 FLAIR	Positiva
4	Descargas periódicas	Hiperintensas corticais, localizadas nas regiões frontal inferior e temporoparietal esquerdas, assim como também nas regiões parietoocipitais.	Positiva
5	Discreta alteração ritmo base	Discreto hipersinal global dos nucleos cinzentos da base e eventualmente dos corpos mamilares	Positiva
6	Descargas periódicas	Hipersinal cortical parietal e occipital bilateral e com predomínio direito	Positiva
7	FIRDA	Hipersinal dos gânglios da base em T2	Positiva
8	Complexos periódicos (PSWC)	Discreto hipersinal em FLAIR com restrição a difusão do cortex frontal e parietal interno da alta convexidade à direita verificando-se também do nucleos caudado	Positiva
9	Descargas periódicas	Restrição à difusão cortical bilateral com predomínio frontal e parietal bilateral e também dos gg da base	Positiva
10	Atividade lenta	Hipersinal b1000, cortical temporo-parieto-occipital esquerdo tanto lateral como medialmente e também a nível cortical occipital e parietal direito	Positiva
11	Descargas periódicas	Area de hipersinal cortical temporo-parieto-occipital bilateral com restrição a difusão	Positiva
12	FIRDA	Hipersinal em b1000 e restrição à difusibilidade das moléculas de água, na região dos nucleos caudados e vertente anterior dos putamina, bilateral. Incipiente hipersinal b1000 de ambos os pulvinares e também cortical de predomínio frontal e parietal, bilateralmente, e temporal à esquerda.	Positiva
13	Atividade lenta	T2 observa-se hipersinal dos núcleos caudados, dos putamina e hipersinal talâmico principalmente posterior, mas também ao longo da vertente medial dos tálamos, havendo ainda a referir hipersinal cortical frontal e parietal.	Positiva

EEG - eletroencefalograma; RMN - ressonância magnética nuclear; PSWC – complexos periódicos de ondas abruptas e lentas; FIRDA – atividade rítmica frontal intermitente.

clínico, mostram que em 11 doentes (84,6%) existia um hipersinal cortical nas sequências de T2/T2FLAIR ou estudo de difusão, em oito casos (61,5%) verificou-se hipersinal dos gânglios da base, foi descrito hipersinal cortical e dos gânglios da base em quatro situações (36,4%) e, por último, existia evidência de hipersinal cortical, talâmico e dos gânglios da base em um doente (7,7%). Topograficamente, o hipersinal cortical foi mais frequentemente encontrado nos lobos parietal e frontal.

O padrão mais vezes descrito no estudo eletroencefalográfico foi o de descargas periódicas, em quatro doentes (30,8%), seguido do padrão FIRDA (atividade rítmica frontal intermitente) em 23,1%. O padrão de complexos periódicos de ondas abruptas e lentas (PSWC) foi relatado em dois doentes (15,4%). O tempo mediano de evolução clínica até a realização de EEG foi de 45 dias (15-122).

O estudo do líquido cefalorraquidiano mostrou positividade para a proteína 14.3.3 em todos os doentes.

A sobrevida da população estudada estimou-se numa mediana de 3 meses (91 dias) com um mínimo de 2 meses e um máximo de 13 meses. Em 61,5% dos casos a sobrevida ficou entre os 2 e os 4 meses, inclusive, e 23,1% dos doentes sobreviveram entre 4 e 6 meses após o diagnóstico.

O estudo anátomo-patológico do tecido cerebral, apenas foi autorizado em cinco doentes, confirmando o diagnóstico em todos eles.

Discussão

O nosso trabalho ilustra a realidade de uma doença rara, de progressão rápida e fatal num Centro Hospitalar de Nível II em Neurologia em mais de 10 anos de atividade assistencial. Foi realizada uma análise retrospectiva dos casos de doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica provável atendendo às características sociodemográficas do grupo estudado e meios complementares de diagnóstico realizados.

A maioria das séries de casos e programas de vigilância nacionais acerca de DCJ determinam valores de incidência na casa de 1 caso por milhão de pessoas/ano.^{8,9} Em Portugal, dados da Direção Geral de Saúde apontam para uma incidência em 2017 de dois casos por 1 000 000 habitantes/ano.¹⁰ O relatório das Doenças de Declaração Obrigatória da DGS contabilizou um total de 38 casos de DCJ provável ou definitiva entre 2010-2016 no Norte^{11,12} sendo que no nosso Centro, em igual período, foram identificados cinco doentes, o que parece

traduzir um número de casos mais elevado do que o expectável.

A DCJ esporádica é uma entidade cujas manifestações numa fase inicial podem ser discretas o que pode levar ao seu subdiagnóstico.¹³ Acrescenta-se que se trata de uma amostra pequena e, portanto, de uma estimativa mínima do número de casos, o que pode ser reflexo de doentes não diagnosticados por não terem tido acompanhamento hospitalar, serem seguidos em outros hospitais da região ou terem falecido sem ter sido equacionada a hipótese de diagnóstico. Ainda assim, entendemos que a possibilidade de doentes da área de influência do nosso centro com esta patologia não terem sido abordados no nosso hospital é baixa atendendo à dinâmica de observação e referenciação neurológica e ao caráter evolutivo e incapacitante da doença.

Contudo, o risco de sobrediagnóstico na população estudada é relevante, considerando o facto de que no nosso estudo apenas cinco casos tiveram confirmação de diagnóstico em autópsia e dois os achados típicos do EEG. A positividade para a proteína 14.3.3 no LCR (existente em todos os doentes), embora favorável ao diagnóstico de DCJ, não é específica, existindo condições que podem conduzir a falsos positivos. Tal facto é uma limitação do nosso trabalho uma vez que pode aumentar o número de casos prováveis de forma enganadora. No entanto, também reforçamos que, embora não exista confirmação em autópsia em muitos doentes e os dados contributivos para o diagnóstico (exames complementares) não sejam típicos em alguns casos, estes foram doentes em que se observou a sua evolução clínica, foram excluídos diagnósticos diferenciais e a hipótese de DCJ se mostrou como a mais provável.

Assim, o achado de um possível total de casos de DCJ superior ao esperado na nossa população, merece a consideração de um eventual estudo posterior, idealmente com maior amostra, multicêntrico e de carácter prospetivo para avaliar dessa possibilidade e dos possíveis fatores a contribuir para tal.

Estudos prévios têm demonstrado resultados contraditórios no que respeita à predileção de género na DCJ. Alguns autores encontraram maior número de mulheres com a doença^{3,9,14} embora em estudos populacionais de grupos com DCJ a maioria dos doentes são homens ou não existe prevalência de género. Estes resultados têm por base o facto de existirem mais mulheres do que homens no mundo o que naturalmente, numa doença rara

como esta, se traduz num maior número total de mulheres com DCJ do que homens. No entanto, analisando grupos de doentes essa maior prevalência de mulheres já não se verifica. O nosso trabalho mostrou uma discreta predileção de sexo masculino (54,0%) estando de acordo com o que a maioria dos autores reporta.

Identificámos uma mediana de idade ao início dos sintomas de 68 anos [44-74] sendo que outros autores reportam uma idade de maior incidência entre os 55 e 75 anos^{2,15} o que é congruente com os nossos achados.

A mediana de tempo decorrido desde início de sintomas até observação por Médico Neurologista foi de 30 dias [15-240] e o tempo mediano desde a observação médica até a obtenção do diagnóstico que ficou pelos 22 dias [12-40]. Não existem muitos dados na literatura acerca destes intervalos sendo por isso difícil aferir se este é um fator relevante na identificação dos casos no que respeita ao seu número e data de diagnóstico, contudo, atendendo ao caráter rapidamente progressivo da doença teorizamos que sim. Os tempos médios de espera para Consulta Externa de Neurologia no nosso Centro Hospitalar (dados referentes ao período entre novembro de 2020 e janeiro de 2021) para uma Consulta de prioridade normal e prioritária são de 88 e 56 dias,¹⁶ respetivamente. Estes tempos são superiores aos tempos sintomas-neurologista (30 dias) e neurologista-diagnóstico (22 dias), o que demonstra que nestes doentes a observação foi precoce sendo esta celeridade na de extrema relevância podendo antecipar o seu diagnóstico.

As manifestações mais reportadas à apresentação foram o declínio cognitivo seguido de mioclonias, ataxia e sinais piramidais ou extrapiramidais. Estes resultados são semelhantes aos descritos na literatura.^{14,17} Identificámos ainda que numa percentagem muito importante de doentes (76,9%), existiu um período inicial de sintomas inespecíficos: alterações comportamentais, anorexia, insónia e tonturas. Estes são sintomas comumente reportados noutras circunstâncias e que podem ser facilmente mal diagnosticados. Outros autores reportaram tonturas como um sintoma inicial em 2,6% – 8,7% dos doentes com DCJ esporádica¹⁸ o que demonstra a relevância de explorar bem a anamnese com os doentes. A causa para esta manifestação inicial é ainda desconhecida uma vez que falta investigação acerca da fisiopatologia e tradução clínica da doença numa fase precoce.

Com a evolução da doença manifestaram-se outras queixas nomeadamente mutismo acinético e alterações

psiquiátricas e houve um aumento da prevalência de sintomatologia já manifesta à apresentação ilustrando aquilo que é a evolução normal e conhecida da doença na qual existe um envolvimento multidomínios com uma progressiva constelação de sintomas.

A pesquisa da proteína 14.3.3 no LCR faz parte dos critérios de diagnóstico da doença. Esta proteína é de alta sensibilidade embora não específica para a DCJ uma vez que existem patologias a condicionar falsos positivos como sejam outras formas de demência, meningoencefalite ou encefalopatia.¹⁹ Alguns casos de DCJ esporádica são negativos para a proteína 14.3.3 e estes doentes tendem a ser aqueles com doença mais longa e/ou com apresentação clínica atípica ou doentes em que a pesquisa pode ter sido feita numa fase muito precoce. Mesmo considerando as suas limitações, a proteína 14.3.3 constitui atualmente o biomarcador mais relevante para o diagnóstico de DCJ.²⁰

Diferentes foram os resultados obtidos no estudo eletroencefalográfico que, até ao surgimento da possibilidade de pesquisa da proteína 14.3.3. no LCR, era o meio de diagnóstico de eleição para substanciar o diagnóstico clínico de DCJ.²¹ Na DCJ esporádica o EEG manifesta diferentes alterações ou padrões em relação com o estadió da doença. Deste modo, poder-se-ão encontrar desde achados inespecíficos como lentificação do traçado numa fase inicial até aos típicos complexos de ondas abruptas periódicas (PSWC) em fases mais avançadas.¹³ Estes complexos são tipicamente ondas abruptas trifásicas e periódicas com cerca de 1 segundo de duração e representam elevada especificidade para a DCJ esporádica^{22,23}) e a sua existência é reportada em cerca de 2/3 dos doentes com DCJ, na sua forma esporádica.^{24,25} Na nossa população os PSWC observaram-se em dois casos (15,4%) o que traduz uma prevalência inferior à descrita na literatura. Tal pode dever-se ao momento da doença em que o exame é realizado uma vez que no nosso estudo foi feito a uma mediana de 45 dias de clínica e este padrão de EEG surge, em média, 3,7 meses após o início da doença pelo que alguns doentes poderiam ainda o vir a desenvolver.²⁶ Alguns autores descrevem ainda um outro padrão de complexos periódicos, não compatíveis com PSWC, mas de descargas periódicas lateralizadas que poderão apresentar-se numa fase prodrómica cuja progressão irá depois resultar em achados bilaterais.²¹ No nosso estudo observou-se que estas descargas periódicas inespecíficas foram a

alteração mais prevalente no EEG estando presentes em quatro doentes. Embora estes achados sejam relevantes numa fase inicial, a descrição mais comum no EEG de doentes com DCJ esporádica nesta fase é a lentificação do ritmo de fundo ou padrão FIRDA^{22,27} que identificámos em sete doentes (53,8%), dados em consonância com a literatura mais recente.

A importância do estudo imagiológico com RM CE está expressa no facto de os seus achados serem parte dos critérios de diagnóstico da DCJ. Contudo, a sua relevância é ainda maior numa fase inicial, uma vez que as alterações imagiológicas, podem preceder as manifestações clínicas tornando a RM o elemento determinante no diagnóstico precoce da DCJ.²⁸⁻³⁰

As alterações imagiológicas caracteristicamente observadas na DCJ são o envolvimento cortical e dos gânglios da base com hipersinal nas ponderações de difusão ou FLAIR.³¹ Este hipersinal deve-se à degeneração espongiiforme e consequente redução de difusão das moléculas de água.¹³ Em fases mais precoces as alterações são assimétricas evoluindo para a simetria com a progressão da doença² sendo que em fases tardias o hipersinal pode ser menos exuberante e dar lugar a atrofia cortical.³² Com a evolução da técnica neurorradiológica expandiram-se as áreas anatómicas de diagnóstico sendo que no momento também se descrevem alterações na zona límbica.³³ Muitos autores atribuem três padrões anatómicos de alteração de sinal em FLAIR/difusão na DCJ esporádica: cortical e subcortical, predominantemente cortical ou predominantemente subcortical, por esta ordem de prevalência sendo que numa fase inicial estão mais presentes as anomalias corticais e as alterações dos gânglios da base surge posteriormente, embora o núcleo caudado pareça ser o mais atingido desde início.³⁴ Os resultados obtidos na nossa amostra estão de acordo com a literatura ainda que observemos uma percentagem mais elevada de doentes com hipersinal nos gânglios da base do que aquela que a maioria dos autores aponta, podendo existir relação com a fase da doença em que o estudo imagiológico foi realizado.

A sobrevida dos doentes incluídos no nosso estudo estimou-se num tempo mediano de 3 meses (91 dias) com um mínimo de 2 meses e um máximo de 13 meses. Estes resultados são congruentes com a maioria dos dados disponibilizados pelos Serviços de Vigilância da doença de Creutzfeldt-Jakob. Os Serviços Europeus de Vigilância identificaram nos casos apurados entre 31 de

Dezembro de 1992 e 31 de Dezembro de 2002 uma sobrevida média de 5 meses.³⁵ O grupo de vigilância da DCJ na Argentina (1997-2008) mostrou uma sobrevida média de 4 meses e 20 dias nos doentes com a forma esporádica.³⁶ Sobrevidas maiores têm sido descritas em estudos populacionais no Japão³⁷ o que vários autores atribuem ao distinto sistema de saúde do país em que estes doentes receberam cuidados de ventilação e alimentação parentérica mesmo quando em estadios avançados da doença algo que não se verifica em países Europeus e Americanos.

O nosso trabalho tem algumas limitações, nomeadamente a amostra reduzida de doentes e a natureza unicêntrica do estudo o que pode necessariamente influenciar os resultados e as conclusões que se podem retirar. Uma outra condicionante prende-se com o modo de recolha e obtenção de informação clínica que tendo sido feito através dos registos médicos anteriores carece de uniformidade nos dados. Por último, o desenho retrospectivo do estudo não permite aferir em detalhe algumas informações mais particulares no que respeita a sintomatologia e evolução dos doentes. Um estudo com envolvimento multicêntrico poderia contribuir para o melhor entendimento desta rara entidade.

Conclusão

Este estudo mostra a realidade de um Centro Hospitalar em 10 anos de atividade assistencial no que respeita à observação e avaliação de doentes com doença de Creutzfeldt-Jakob provável, pretendendo ilustrar a raridade da entidade e a variabilidade de apresentações clínicas. Permitiu comprovar o que outros autores teorizaram acerca da existência de uma fase prodrómica de doença pautada por sintomatologia inespecífica para a qual é necessária uma atenção particular de modo a identificar mais cedo os casos suspeitos.

A doença de Creutzfeldt-Jakob, na sua forma esporádica, reúne características típicas do ponto de vista clínico, eletroencefalográfico, imagiológico e de estudo de líquido que permitem o seu diagnóstico provável ainda que possam existir variabilidades nas apresentações para as quais devemos estar sensibilizados.

A observação precoce destes doentes é determinante para o seu correto diagnóstico e orientação futura uma vez que, apesar de no momento não existir terapêutica modificadora do curso da doença, é fundamental identificar os doentes e educar o próprio e a família

para o prognóstico inexoravelmente fatal a curto-médio prazo. ■

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

AJM, JPG, MRS: Ideia do estudo.
 AJM, AC: Desenho do estudo.
 AJM, MM, RA, MCB: Recolha dos dados.
 PG: Revisão dos estudos eletroencefalográficos.
 AJM, AM, PG, JPG, AV: Análise dos dados.
 AJM, RA, AC: Escrita do texto.
 JPG, MRS: Revisão do texto.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos da sua instituição acerca da publicação dos dados de doentes.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia revista em 2013 e da Associação Médica Mundial.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financing Support: This work has not received any contribution, grant or scholarship

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of data from patients.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki as revised in 2013).

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

- Brown P, Cathala F, Castaigne P, Gajdusek DC. Creutzfeldt-Jakob disease: clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. *Ann Neurol*. 1986;20:597-602. doi: 10.1002/ana.410200507.
- Sharma S, Mukherjee M, Kedage V, Muttigi MS, Rao A, Rao S. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease--a review. *Int J Neurosci*. 2009;119:1981-94. doi: 10.1080/00207450903139762.
- Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology*. 2005;64:1586-91. doi: 10.1212/01.WNL.0000160117.56690.B2.
- Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 2009;132:2659-68. doi: 10.1093/brain/awp191. Erratum in: *Brain*. 2012;135:1335.
- U.S. Department of Health & Human Services. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of High-Consequence Pathogens and Pathology (DH-CPP). [accessed oct 2021] Available at: <https://www.cdc.gov/ncezid/dhcpp/index.html>
- Serviço Nacional de Saúde. [consultado Out 2021] Disponível em: <http://www.chtmad.min-saude.pt/orgaos-de-gestao/caracterizacao-da-area-de-influenzia/>
- Instituto Nacional de Estatística. Censos 2021. [consultado Out 2021] Disponível em: https://www.ine.pt/scripts/db_censos_2021.html
- Minikel EV, Vallabh SM, Lek M, Estrada K, Samocha KE, Sathirapongsasuti JF, et al. Quantifying prion disease penetrance using large population control cohorts. *Sci Transl Med*. 2016;8:322ra9. doi: 10.1126/scitranslmed.aad5169.
- Uttley L, Carroll C, Wong R, Hilton DA, Stevenson M. Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:e2-e10. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30615-2.
- Portal de Saúde Pública. Doença de Creutzfeldt-Jacob [consultado Out 2021] Disponível em: <http://portal.anmsp.pt/04-PrevencaoDoenca/DTDOmanual/inf.crtz.jacob.htm>
- [consultado Out 2021] Disponível em: <https://comum.rcaap.pt/bitstream/10400.26/22530/1/Doencas%20de%20Declaração%20Obrigatória%202013-2016%2c%20Volume%20II%20-%20Regiões.pdf>
- Direção Geral da Saúde. Doenças de Declaração obrigatória: 2010 a 2013. [consultado Out 2021] Disponível em: <https://www.dgs.pt/estatisticas-de-saude/estatisticas-de-saude/publicacoes/doencas-de-declaracao-obrigatoria-2010-2013-volume-ii-pdf.aspx>
- Qi C, Zhang JT, Zhao W, Xing XW, Yu SY. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease: A Retrospective Analysis of 104 Cases. *Eur Neurol*. 2020;83:65-72. doi: 10.1159/000507189.
- Klug GM, Boyd A, Lewis V, Douglass SL, Argent R, Lee JS, et al; Australian National Creutzfeldt-Jakob Disease Registry. Creutzfeldt-Jakob disease: Australian surveillance update to December 2005. *Commun Dis Intell Q Rep*. 2006;30:144-7.
- Holman RC, Khan AS, Kent J, Strine TW, Schonberger LB. Epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease in the United States, 1979-1990: analysis of national mortality data. *Neuroepidemiology*. 1995;14:174-81.
- Ministério da Saúde. Tempos médios de espera. [consultado Out 2021] Disponível em: <http://tempos.min-saude.pt/#/instituicao/145>.
- Shi Q, Gao C, Zhou W, Zhang BY, Chen JM, et al. Surveillance for Creutzfeldt-Jakob disease in China from 2006 to 2007. *BMC Public Health*. 2008;18:8:360.
- Appleby BS, Appleby KK, Rabins PV. Does the presentation of Creutzfeldt-Jakob disease vary by age or presumed etiology? A meta-analysis of the past 10 years. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19:428-35. doi: 10.1176/jnp.2007.19.4.428.
- Green AJ. Use of 14-3-3 in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Biochem Soc Trans*. 2002;30:382-6. doi: 10.1042/bst0300382.
- Fourier A, Dorey A, Perret-Liaudet A, Quadrio I. Detection of CSF 14-3-3 Protein in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Patients Using a New Automated Capillary Western Assay. *Mol Neurobiol*. 2018;55:3537-45. doi: 10.1007/s12035-017-0607-2.
- Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol*. 2006;117:935-51. doi: 10.1016/j.clinph.2005.12.007.
- Manix M, Kalakoti P, Henry M, Thakur J, Menger R, Guthikonda B, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy. *Neurosurg Focus*. 2015;39:E2. doi: 10.3171/2015.8.FOCUS15328.
- Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, Kallenberg K, Kretzschmar HA, Schulz-Schaeffer W, et al. Brain biopsy in patients with suspected Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurosurg*. 2008;109:735-41. doi: 10.3171/JNS/2008/109/10/0735.
- Levy SR, Chiappa KH, Burke CJ, Young RR. Early evolution and incidence of electroencephalographic abnormalities in

- Creutzfeldt-Jakob disease. *J Clin Neurophysiol.* 1986;3:1-21. doi: 10.1097/00004691-198601000-00001.
25. Steinhoff BJ, Zerr I, Glatting M, Schulz-Schaeffer W, Poser S, Kretschmar HA. Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol.* 2004;56:702-8. doi: 10.1002/ana.20261.
 26. Zerr I, Schulz-Schaeffer WJ, Giese A, Bodemer M, Schröter A, Henkel K et al. Current clinical diagnosis in Creutzfeldt-Jakob disease: identification of uncommon variants. *Ann Neurol.* 2000;48:323-9.
 27. Glatzel M, Stoeck K, Seeger H, Lührs T, Aguzzi A. Human prion diseases: molecular and clinical aspects. *Arch Neurol.* 2005;62:545-52. doi: 10.1001/archneur.62.4.545..
 28. Ukisu R, Kushihashi T, Kitanosono T, Fujisawa H, Takenaka H, Ohgiya Y, et al. Serial diffusion-weighted MRI of Creutzfeldt-Jakob disease. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:560-6. doi: 10.2214/ajr.184.2.01840560.
 29. Alvarez FJ, Bisbe J, Bisbe V, Dávalos A. Magnetic resonance imaging findings in pre-clinical Creutzfeldt-Jakob disease. *Int J Neurosci.* 2005;115:1219-25. doi: 10.1080/00207450590914491.
 30. Caobelli F, Cobelli M, Pizzocaro C, Pavia M, Magnaldi S, Guerra UP. The role of neuroimaging in evaluating patients affected by Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of the literature. *J Neuroimaging.* 2015;25:2-13. doi: 10.1111/jon.12098.
 31. Fragoso DC, Gonçalves Filho AL, Pacheco FT, Barros BR, Aguiar Littig I, Nunes RH, et al. Imaging of Creutzfeldt-Jakob Disease: Imaging Patterns and Their Differential Diagnosis. *Radiographics.* 2017;37:234-57. doi: 10.1148/rg.2017160075.
 32. Mahale RR, Javali M, Mehta A, Sharma S, Acharya P, Srinivasa R. A study of clinical profile, radiological and electroencephalographic characteristics of suspected Creutzfeldt-Jakob disease in a tertiary care centre in South India. *J Neurosci Rural Pract.* 2015;6:39-50. doi: 10.4103/0976-3147.143189.
 33. Na DL, Suh CK, Choi SH, Moon HS, Seo DW, Kim SE, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in probable Creutzfeldt-Jakob disease: a clinical-anatomic correlation. *Arch Neurol.* 1999;56:951-7. doi: 10.1001/archneur.56.8.951.
 34. Ukisu R, Kushihashi T, Tanaka E, Baba M, Usui N, Fujisawa H, et al. Diffusion-weighted MR imaging of early-stage Creutzfeldt-Jakob disease: typical and atypical manifestations. *Radiographics.* 2006;26 Suppl 1:S191-204. doi: 10.1148/rg.26si065503..
 35. European Centre for Disease Prevention and Control. European Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Network (EuroCJD) [consultado Out 2021] Disponível em: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/who-we-work/disease-and-laboratory-networks/european-creutzfeldt-jakob-disease>
 36. Begué C, Martinetto H, Schultz M, Rojas E, Romero C, D'Giano C, et al. Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance in Argentina, 1997–2008. *Neuroepidemiology.* 2011;37:193-202. doi: 10.1159/000331907
 37. Nagoshi K, Sadakane A, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H. Duration of prion disease is longer in Japan than in other countries. *J Epidemiol.* 2011;21:255-62. doi: 10.2188/jea.je20100085.