

# DOENÇA DE GERSTMANN-STRÄUSSLER-SCHEINKER

*Data de aceite: 02/09/2023*

### **Eduarda de Melo Morando Amaral**

Universidade José do Rosário Vellano  
Alfenas – Minas Gerais  
<https://orcid.org/0009-0002-2582-9766>

### **Letícia Alves Madeira**

Universidade José do Rosário Vellano  
Alfenas – Minas Gerais  
<https://orcid.org/0000-0002-3746-0938>

### **Letícia Benevenuti**

Universidade José do Rosário Vellano  
Alfenas – Minas Gerais  
<https://orcid.org/0009-0002-3199-2252>

### **Gérsika Bitencourt Santos**

Universidade José do Rosário Vellano  
Alfenas – Minas Gerais  
<https://orcid.org/0000-0003-0849-2786>

## INTRODUÇÃO

A doença de Gertmann-Sträussler-Scheinker (GSS) é uma doença priônica hereditária autossômica dominante. É uma patologia extremamente rara e fatal, caracterizada clinicamente principalmente pela ataxia cerebelar progressiva, o

que pode ser um fator confusional para o diagnóstico, além de lesão do trato extrapiramidal, progredindo com demência grave (ZHAO et al., 2019).

Primeiramente descrita em 1936, por três neurocientistas conhecidos como Josef Gerstamnn, Ernst Sraussler e Ilya Mark Scheinker. Mas, apenas em 1990 a GSS foi classificada como uma desordem priônica (LIBERSKI et al., 2015).

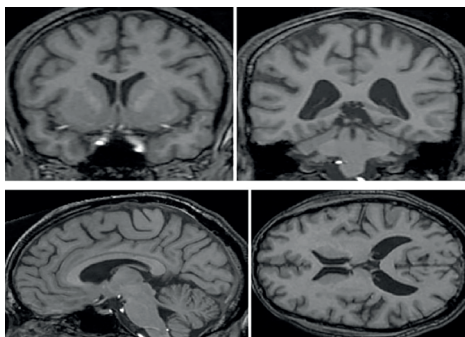
## ETIOLOGIA

Dentre as doenças priônicas a síndrome de GSS é referida como hereditária, juntamente com a doença de Creutzfeldt-Jakob e Insônia familiar fatal, sendo essas responsáveis por 5-15% das alterações priônicas (ZHAO et al., 2019).

A GSS é uma doença degenerativa do sistema nervoso central. Causada por uma mutação do gene PRNP, localizado no cromossomo 20. Resultando na conversão da proteína priônica PrPc que antes difundia pelas membranas celulares nas células

centrais humanas saudáveis, agora insolúvel (ZHAO et al., 2019). Foram encontradas 15 mutações desse gene foram relatadas em mais de 50 famílias diagnosticadas com a doença, sendo a mais frequente a P102L (LI et al., 2017).

FÍGURA 1



Ressonância magnética de um paciente com Gerstmann-Sträussler-Scheinker, com mutação P102L-129M. Dilatação ventricular e atrofia cerebral presentes. FONTE: (GHETTI et al., 2018).

## EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que a prevalência da doença seja de 1-10/ 100 000 000 indivíduos (LIBERSKI et al., 2015). O que torna o diagnóstico um desafio, devido à baixa incidência da patologia, essa pode ser facilmente diagnosticada erroneamente como outras doenças que cursam com ataxia (ZHAO et al., 2019).

O início dos sintomas ocorre aproximadamente na quinta década de vida. Com uma sobrevida de 5-7 anos, podendo alcançar até 12 anos após o diagnóstico. Dentre as doenças priônicas, essa é a que proporciona a maior sobrevida (ZHAO et al., 2019).

## CARACTERIZAÇÃO

A doença de GSS tem como característica a deposição de placas amiloides no córtex e em gânglios da base; astrogliose e perda de neurônios; além de, emaranhados neurofibrilares e deposição de proteína tau (ZHAO et al., 2019).

## ALTERAÇÕES

A doença de GSS, como já falado anteriormente, ocorre devido a uma mutação do gene p.Pro102Leu, ela é caracterizada por uma por ataxia cerebelar lenta e progressiva. Com o passar do tempo, o paciente poderá apresentar sinais de declínio cognitivo e também, sinais piramidais. Geralmente, pode ocorrer mioclonia e atetose. Já convulsões, surdez e paralisia dos nervos cranianos não são características típicas encontradas nessa

doença. Ela é diagnosticada em sua maioria, na quinta ou sexta década de vida e a sua sobrevida é em média de cinco a sete anos, sendo incomum superior a 10 anos (SMID et al., 2017).

O fenótipo da GSS varia de ataxia seguida de demência ao declínio cognitivo primário. Na qual muitos estudos apoiam a existência de três fenótipos de demência associados à variante, p.Pro102Leu, sendo elas, demência global rápida semelhante à DCJ, declínio cognitivo lentamente progressivo e demência do tipo frontotemporal (SMID et al., 2017).

Ademais, contrastes clínicos semelhantes, com diferentes fenótipos dentro da mesma família, foram relatados em todo o mundo, sendo as causas dessa variabilidade fenotípica dentro de uma família com mutação GSS, desconhecidas. Acredita-se que o polimorfismo no códon 129 sozinho, provavelmente não é a única explicação para a heterogeneidade patológica e clínica na GSS. No entanto, são de particular interesse no estudo das doenças priônicas, uma vez que apontam para fatores, ainda desconhecidos, que podem contribuir para o fenótipo diverso associado à mesma mutação (SMID et al., 2017).

Outro fator genético que poderia explicar a heterogeneidade clínica é o polimorfismo da apoE. Pesquisas divergentes para a associação de DCJ esporádica e a presença de apoE e4 foram apresentados, embora a apoE e o *PRNP* possam representar o tamanho do efeito da associação de risco em pacientes com DCJ esporádica. No entanto, os portadores de e4 atrasaram a idade de início em 10 anos na maior família GSS estudada até o momento (SMID et al., 2017).

A presença de LCR 14-3-3 e a ocorrência de descarga periódica síncrona são incomuns em pacientes com GSS e, podem ser fatores de confusão em alguns casos, acarretando em um diagnóstico incorreto de declínio cognitivo global. Outrossim, a característica neuropatológica patognomônica é a presença de placas amiloides multicêntricas com imunorreatividade PrP. (SMID et al., 2017).

As demais características patológicas encontradas na GSS incluem gliose, perda neuronal, emaranhados neurofibrilares e alterações espongiiformes. O nível das alterações espongiiformes geralmente é variável, tendo ausência de espongiose no tecido cerebral, incomum em doenças priônicas. Logo a degeneração da substância branca, pode refletir no grau de perda neuronal, no curso rapidamente progressivo e/ou na sobrevida mais longa, sendo em alguns casos descritos como a forma panencefalopática da doença priônica (SMID et al., 2017).

Como complemento, além da isoforma mutante, a PrP selvagem resistente à protease também pode ser encontrada em tecido cerebral de pacientes com GSS. A

frequência e distribuição espacial de ambos os PrPs podem oferecer outra resolubilidade para a variabilidade nos achados clínicos e patológicos frateros (SMID et al., 2017).

Os achados de ressonância magnética (RM) também diferem entre os pacientes com GSS. Sendo pela neuroimagem descritos como normais ou com atrofia inespecífica dos hemisférios cerebrais e/ou cerebelo. Existem, no entanto, poucos relatos de hiperintensidades corticais e dos gânglios da base na RM ponderada em difusão durante o curso da doença (SMID et al., 2017).

## SINTOMAS

Corriqueiramente, os primeiros sintomas são entorpecimento e desequilíbrio. Na qual a mioclonia é menos frequente do que na doença de Creutzfeldt-Jakob; apresentando disartria, demência, nistagmo, surdez, ataxia. Geralmente, os músculos que controlam a respiração e a tosse ficam enfraquecidos, apresentando risco de pneumopatia, sendo esta, muitas vezes, a causa de morte. Ao exame neurológico é comum apresentarem parkinsonismo, hiporreflexia e respostas extensoras plantares; sendo a mioclonia menos frequente que na DCJ (WU et al., 2017).

No exame histológico é possível observar uma degeneração seletiva dos núcleos talâmicos anteroventrais e mediodorsais, além de astrogliose reativa envolvendo tálamo, córtex cerebral, cerebelo e olivas. Pela tomografia por emissão de pósitrons usando fluorodesoxiglicose, pode-se encontrar hipometabolismo cerebral, de maneira mais severa no tálamo (WU et al., 2017).

Os sinais e sintomas neurológicos mais observados, englobam insônia (com diminuição do tempo total de sono, períodos de sono REM acentuadamente reduzidos), declínio cognitivo, alucinações, e distúrbios autonômicos. A fase terminal da doença ocorre em média, dois anos após o início dos sintomas (LU et al., 2017).

Por fim, os sintomas iniciais dão-se-a geralmente na faixa etária dos 40 e aos 60 anos. Iniciando-se com ataxia cerebelar de progressão lenta, que com o passar do tempo soma-se a um declínio cognitivo e sintomas extrapiramidais. Sua evolução é lenta, podendo durar até 13 anos. Ademais, devido à raridade da doença, há poucos relatos sobre achados de imagem que auxiliem no diagnóstico de insônia familiar fatal (LU et al., 2017).

## DIAGNÓSTICO

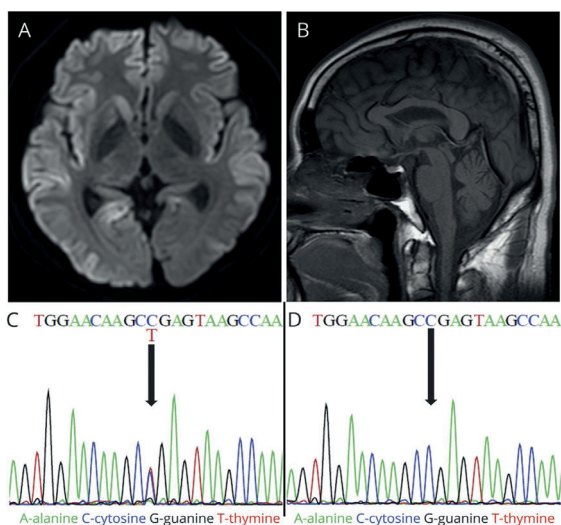
O diagnóstico da doença de Gerstmann-Straussler-Scheinker se dá através de uma combinação de achados que envolve uma avaliação completa do paciente. A partir disso, são identificados sintomas característicos e um histórico detalhado do indivíduo, além da

solicitação de exames especializados (PARK et al., 2010).

O teste genético molecular é o exame que geralmente dá o diagnóstico da doença, já que ele pode detectar uma variante anormal no gene PRNP, conhecido por causar o distúrbio. A mutação mais frequente é a substituição de prolina para leucina no códon PRNP 102 (P102L) (GHETTI et al., 2018).

Técnicas de imagens avançadas, como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM), também podem auxiliar no processo. A RM é um exame capaz de identificar no paciente atrofia cortical ou cerebelar, além de possíveis anormalidades no córtex, no núcleo do caudado ou no putâmen (FÍGURA 2) (KANG et al., 2019). Contudo, é importante ressaltar que, isoladamente, esses exames não chegam ao diagnóstico definitivo, já que diversas lesões observadas na RM, como por exemplo a atrofia acentuada do córtex cerebral, também podem ser encontradas em outras doenças neurodegenerativas (GHETTI et al., 2018).

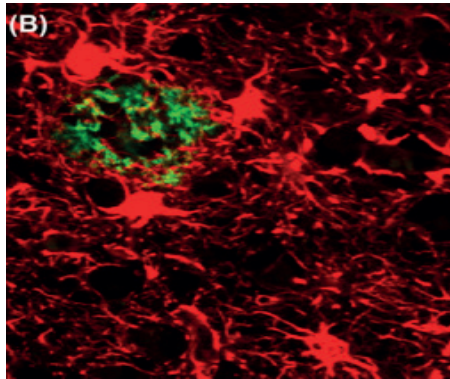
**FÍGURA 2**



A sequência apresenta RM cerebral e PRNP do paciente e de sua mãe. **A)** Sinais nos córtices bilaterais, caudado direito e putâmen anterior direito. **B)** Atrofia cerebelar leve. **C)** Sequência de PRNP do paciente com substituição heterozigótica de C para T na posição 305 do PRNP, que resulta na troca de prolina para leucina na posição 102 (mutação P102L). **D)** PRNP da mãe do paciente revela ausência da mutação P102L. FONTE: (KANG et al., 2019).

Outros achados importantes no sistema nervoso observados a partir dos exames incluem a presença de múltiplas placas amilóides (FÍGURA 3), muito presentes na GSS e responsáveis por causar a morte de diversas células e acentuar a progressão dos sintomas (GHETTI et al., 2018).

**FÍGURA 3**



Microscopia confocal a laser da placa amilóide de GSS. FONTE: (LIBERSKI et al., 2015).

O exame de líquido cefalorraquidiano (LCR) também tem grande utilidade no diagnóstico. A elevação da proteína 14-3-3 neste teste pode configurar um forte indicativo de doença priônica (PARK et al., 2010).

## **TRATAMENTO**

Atualmente não há cura para a doença e nem tratamentos eficazes que visem retardar sua progressão. Com isso, o diagnóstico precoce e os cuidados clínicos que amenizam o desconforto do paciente são extremamente essenciais nesse processo (LI et al., 2017).

Alguns ensaios de tratamento e pesquisas vêm sendo relatados na literatura médica, mas nenhum ainda com sucesso estabelecido. As abordagens terapêuticas atuais se baseiam na suposição de que as proteínas priônicas celulares (PrP<sup>C</sup>) convertem-se em proteínas priônicas com scrapie (PrP<sup>Sc</sup>) e, essas últimas, se acumulam no sistema nervoso central e no sistema nervoso periférico. Com isso, os alvos de pesquisas atuais incluem inibição direta dessa conversão, degradação de PrP<sup>Sc</sup> e alteração da expressão de PrP<sup>C</sup> (BURCHELL et al., 2016).

Outras evidências indicam que anticorpos seriam capazes de bloquear a propagação de doenças priônicas e, dessa forma, as vacinas seriam um potencial alvo terapêutico. Contudo, o principal desafio no desenvolvimento de imunoterapias é a autotolerância, já que como a proteína PrP<sup>Sc</sup> é uma versão modificada da PrP<sup>C</sup>, o sistema imunológico do corpo não a reconhece como estranha e, portanto, não monta uma resposta humoral (BURCHELL et al., 2016).

A alternativa encontrada até então é, portanto, a utilização de medicamentos que tratam os sintomas. Nesse âmbito, anticonvulsivantes são prescritos para tratar convulsões

e benzodiazepínicos como o clonazepam são usados para tratar a mioclonia (LI et al., 2017).

## PREVENÇÃO

Como a doença GSS é genética, o aconselhamento genético em conjunto com o planejamento familiar é essencial para indivíduos que possuem herança e implicações do distúrbio. Dessa forma, uma avaliação do histórico familiar a partir de testes de genéticos podem prever o risco genético, contudo, não destinado a abordar questões pessoais, culturais ou éticas. O teste genético molecular, por exemplo, é recomendado para pais que possuem antecedentes com a doença, tornando possível a confirmação do status genético e, assim, um aconselhamento confiável acerca do risco de recorrência (ZERR et al., 2003).

## REFERÊNCIAS

1. BURCHELL, J., T. et al. **Prion diseases: immunotargets and therapy**. *ImmunoTargets and therapy*, v. 5, p. 57-68, 2016.
2. GHETTI, B. et al. **Dominantly inherited prion protein cerebral amyloidoses - a modern view of Gerstmann-Sträussler-Scheinker**. *Handbook of clinical neurology*, v.153, p.153-243, 2018.
3. KANG, M. J. et al. **Pearls & Oysters: Challenging diagnosis of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease**. *Neurology*, v. 92, n. 2, p.101-103, 2019.
4. LI, Hong-Fu et al. **Clinical features of Chinese patients with Gerstmann-Sträussler-Scheinker identified by targeted next-generation sequencing**. *Neurobiology of Aging*, v. 49, p. 216. e1-216. e5, 2017.
5. LIBERSKI, P. P. et al. **Chapter 23 - Prion Diseases**. *Neurobiology of Brain Disorders*, p. 356-374, 2015.
6. LU, T. et al. **Fatal familial insomnia with abnormal signals on routine MRI: a case report and literature review**. *BMC Neurol*, v. 17, n. 1, 2017.
7. PARK, M. J. P. et al. **A case of gerstmann-sträussler-scheinker disease**. *Journal of Clinical Neurology*, v.6, n.1, p. 46-50, 2010.
8. SMID, Jerusa et al. **High phenotypic variability in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease**. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 75, p. 331-338, 2017.
9. WU, L. et al. **Clinical features and sleep analysis of Chinese patients with fatal familial insomnia**. *Scientific Reports*, v. 7, n.1, 2017.
10. ZERR, I. et al. **Genetic Prion Disease**. *GeneReviews*. University of Washington, Seattle, 2003.
11. ZHAO, M.M. et al. **Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease: A case report**. *World Journal of Clinical Cases*, v. 6, n.7, p. 389-395, 2019.