

# RELATO DE CASO: DOENÇA DE GERSTMANN-STRÄUSSLER-SCHEINKER

*Data de aceite: 02/09/2023*

### **Carolina Rodrigues Leal**

Universidade José do Rosário Vellano  
Alfenas – Minas Gerais  
<https://orcid.org/0000-0002-2878-4332>

### **Isabella Miranda Esteves Orsi**

Universidade José do Rosário Vellano  
Alfenas – Minas Gerais  
<https://orcid.org/0000-0002-4651-4926>

### **Nicole Elamos Rezende Vasconcelos**

Universidade José do Rosário Vellano  
Alfenas – Minas Gerais  
<https://orcid.org/0000-0003-0807-9975>

### **Gérsika Bitencourt Santos**

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

## RELATO DE CASO 1

Paciente do sexo masculino, aos 48 anos, deu entrada no hospital com histórico de instabilidade ao deambular há 2,5 anos e disartria há 10 meses. Relatou uma dificuldade de levantar a parte dianteira dos pés e que apresentava

uma sensação de baixa temperatura que se estendia dos pés até as coxas em 2012. Já em 2014 apresentou disartria e tosse ao beber água, para o qual voltou a procurar tratamento em hospitais. Os sintomas foram progredindo gradualmente, para incluir tremores involuntários na cabeça e dores musculares insuportáveis nos membros inferiores. Em fevereiro de 2015 ele foi atendido no hospital em que o diagnóstico foi realizado. (ZHAO et al., 2018).

O paciente negava qualquer história de doença anterior. Apresentava histórico familiar da mãe e do irmão mais velho que também apresentaram os sintomas descritos antes de ambos falecerem. A mãe foi diagnosticada com atrofia cerebelar e demência leve e faleceu 5 anos depois do início dos sintomas. O irmão do paciente teve início dos sintomas aos 36 anos e faleceu 9 anos depois. (ZHAO et al., 2018).

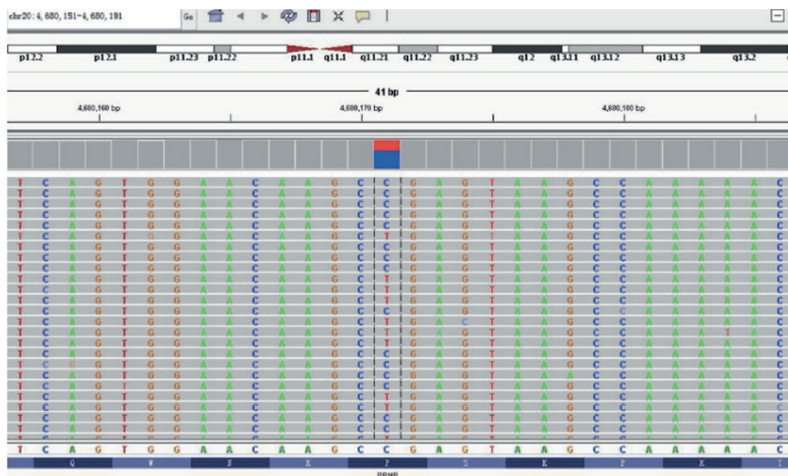
O exame físico na admissão do paciente revelou disartria e uma diminuição

da força muscular e reflexos profundos não presentes em seus membros inferiores, além de uma marcha de base alargada e atáxica. Apresentava tremores posturais e de repouso nos membros superiores. Nos testes dedo-nariz e calcanhar-joelho o desempenho foi ruim. Os sinais de Babinski e Chaddock estavam ausentes. Sinal de Romberg foi positivo. (ZHAO et al., 2018).

Nos exames laboratoriais não houveram achados anormais para função da tireóide, anticorpos imunes reumatóides e marcadores tumorais. A pressão do líquido cefalorraquidiano (LCR) estava normal, enquanto a proteína do LCR e os níveis de imunoglobulina (IgG) estavam ligeiramente elevados. Exames para neuromielite óptica (NMO)-IgG, anticorpos de aquaporina 4 (AQP4-Ab) e anticorpos paraneoplásicos foram todos negativos. (ZHAO et al., 2018).

Além disso, foi realizado o sequenciamento genético para Ataxia Cerebelar (SCA), cujos resultados foram negativos. Diante dos sintomas clínicos e da história familiar do paciente, o escopo da triagem genética foi expandido para incluir mais de 200 possíveis mutações associadas à ataxia. Assim, um sítio de mutação heterozigoto foi encontrado na segunda sequência do gene PRNP: c.305C > T (citosina para timina). Essa mutação resulta em uma alteração de aminoácidos (p.P102L, valina para leucina) (Figura 1). (ZHAO et al., 2018).

FIGURA 1



Mapeamento Genético – um sítio de mutação heterozigoto que resulta em alterações do aminoácido valina para leucina. (ZHAO et al., 2018).

Os exames de imagem ultrassonográficos, as eletromiografias (EMG) e as ressonâncias magnéticas (RM) dos 2,5 anos iniciais dos sintomas não revelaram anormalidades. (ZHAO et al., 2018).

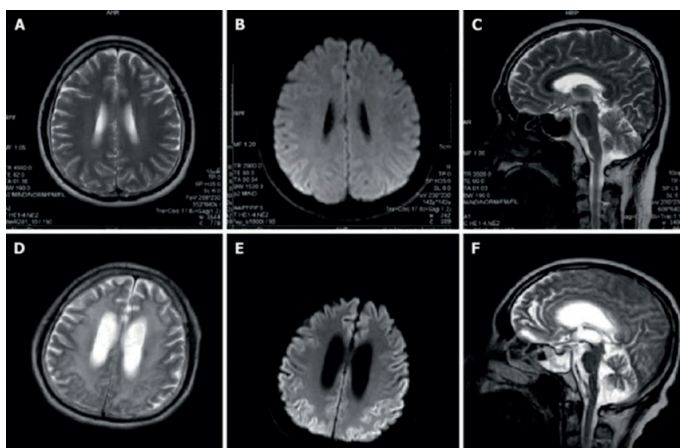
Diante dos achados, o paciente foi diagnosticado com a doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS). Os cuidados de suporte ao paciente foram prestados com o objetivo de diminuir os tremores posturais e de repouso e aliviar as dores musculares. (ZHAO et al., 2018).

Após receber alta, o paciente foi acompanhado por 3,5 anos. Durante esse período os sintomas progrediram e desenvolveu-se uma atrofia muscular e mioclonia nos membros inferiores. Com o tempo, o paciente ficou acamado e em 2017 tornou-se incontinente e inconsciente. (ZHAO et al., 2018).

Em 2018, 5,5 anos após o início dos sintomas, o exame físico revelou um estado decorticado, pupilas apresentando sensibilidade reflexa direta e indireta à luz, mas sem movimento nos olhos. Nos membros superiores havia flexão bilateral, enquanto nos membros inferiores a atrofia muscular já era avançada. Não havia reflexo profundo nos membros. Os sinais de Babinski e Chaddock foram positivos bilateralmente. (ZHAO et al., 2018).

Na Ressonância Magnética (RM) cerebral, foi revelado uma intensidade anormal nos gânglios da base, na corona radiata, na região do hipotálamo e no centro semioval. Identificou-se uma atrofia cerebral grave. Nas imagens ponderadas de T1 e T2 foram encontradas: em T1 foram reveladas regiões iguais e hipointensivas, enquanto as imagens ponderadas em T2, com a Recuperação de Inversão Atenuada de Fluidos (FLAIR), revelaram regiões hiperintensivas. Já a imagem ponderada por difusão (DWI) revelou um sinal difuso e simétrico de alta intensidade no córtex cerebral bilateral. Por fim, o Coeficiente de Difusão Aparente (ADC) indicou um sinal de baixa intensidade. (Figura 2). (ZHAO et al., 2018).

**FIGURA 2**



Ressonância Magnética – A, B e C: ressonâncias magnéticas realizadas 2,5 anos depois do início dos sintomas do paciente sem anormalidades aparentes em T2 (A e B) ou em DWI (C); D, E e F ressonâncias de 5,5 anos após início de sintomas, onde T2 (D e F) e DWI (E) revelaram os achados descritos acima. (ZHAO et al., 2018).

Além disso, o paciente apresentou convulsões que duravam aproximadamente 1 minuto e ocorriam uma ou duas vezes por mês, com desvios de olhar para um lado, trismo e flexão bilateral de membros superiores e rigidez bilateral dos membros inferiores. O eletroencefalograma (EEG) realizado, indicou uma distribuição de ondas anômalas na região frontal, indicando as descargas epileptiformes interictais do paciente. Dado esse resultado, o paciente passou a receber 0,5 g de valproato de sódio via oral uma vez ao dia e, durante esse período de 9 meses, o paciente não teve convulsões. (ZHAO et al., 2018).

A doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) é uma doença genética degenerativa do sistema nervoso central por uma mutação no gene da proteína príon (PRP) (BUGIANI et al., 2000). É a doença de longa duração se comparada com outras doenças priônicas, com duração média de aproximadamente 5-7 anos, embora possa atingir 10 anos. No entanto, o genótipo e a heterogeneidade do fenótipo dificultam o diagnóstico da doença. (BALDWIN e CORRELL, 2019).

O paciente descrito neste relato, que foi acompanhado por 3,5 anos, foi o primeiro caso geneticamente diagnosticado na região nordeste da China. Seu histórico familiar era positivo para a doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker. Inicialmente, apresentou sinais de ataxia de início no trato piramidal e extrapiramidal e, gradualmente, desenvolveu uma paralisia pseudobulbar. Quando combinado com seus resultados de sequenciamento de genes, a doença de GSS foi definitivamente diagnosticada. (ZHAO et al., 2018).

Dado que exames de ressonância magnética cerebral em pacientes com GSS revelaram atrofia cerebelar nos estágios iniciais da doença, deve-se ter cuidado para diferenciar estes de lisencefalia e hipoplasias cerebelares causadas por mutações em outros genes. Assim, é fundamental que os sintomas do paciente e os resultados do EEG sejam incorporados na avaliação desses pacientes. Também deve-se destacar que o diagnóstico de GSS deve ser considerado em pacientes com ataxia e testes genéticos de SCA negativos. (ZHAO et al., 2018).

## **RELATO DE CASO 2**

Paciente do sexo masculino, 40 anos, leucoderma, trabalhador de construção civil, chega ao atendimento com histórico de dor ciática e lombar crônica, além de distúrbios comportamentais, tais como irritabilidade, paranoias e retração social. Apresentava movimentos bruscos em membros superior e inferior do lado esquerdo, com marcha instável piorada por quedas frequentes nos últimos 5 meses, por isso, fazia uso de andador para se locomover. Sem antecedentes patológicos e psiquiátricos, negava exposição ocupacional, uso de medicamentos ou histórico de viagens. Relatou uso de drogas no passado, permanecendo com o uso recreativo de maconha. Histórico familiar de primos

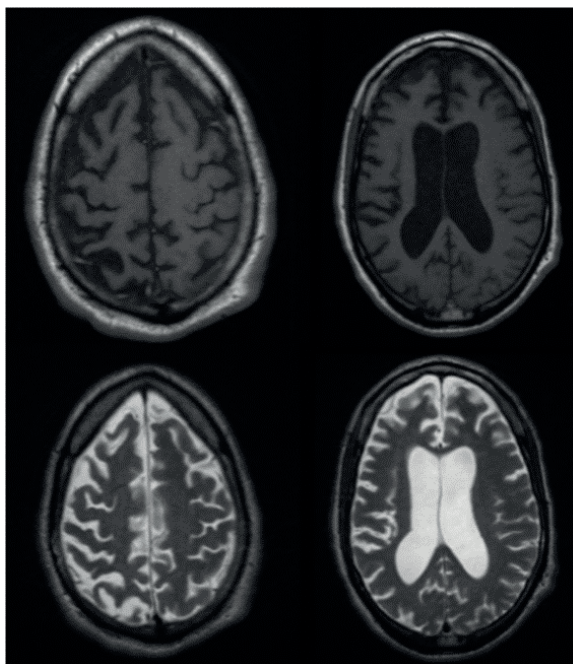
paternos com doença mental. (JANG et al., 2019).

Foram solicitados exames de imagem de ressonância magnética do cérebro e coluna inteira, mielograma de TC e tomografia por emissão de pósitrons. O líquido cefalorraquidiano foi colhido para realizar estudos diagnóstico infeccioso e inflamatório. Solicitou-se anticorpos anti-NMDAR, ceruloplasmina, eletroforese e proteínas séricas e bandas oligoclonais. O quadro continuou sem diagnóstico, pois o único achado foi uma leve perda de volume difusa nos exames de imagem cerebrais. (JANG et al., 2019).

Devido à dificuldade de marcha, falta de coordenação e rigidez muscular do lado esquerdo, foi diagnosticado com síndrome corticobasal. No entanto, o diagnóstico foi revisado para transtorno de conversão, levando em conta o quadro depressivo e a dor lombar que persistiu. (JANG et al., 2019).

Após 20 meses de diagnóstico, o paciente foi admitido em serviço de saúde e encaminhado para a neurologia. Em seu exame, contatou-se demência, disartria, disfagia e grave parkinsonismo acineto-rígido, acompanhado de bradicinesia e rigidez generalizadas, além de mioclonia difusa com piora em movimentos voluntários. A ressonância magnética foi repetida, evidenciando perda de volume cerebral difusa, com progressão quando comparada ao exame anterior (Figura 3). (JANG et al., 2019).

**FIGURA 3**



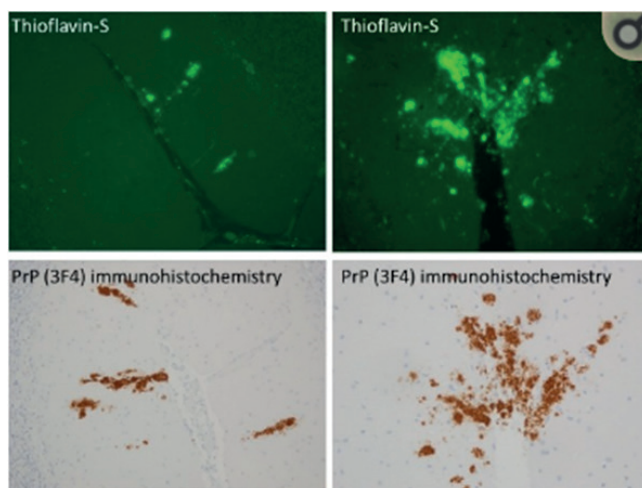
Ressonância magnética do cérebro evidenciando perda de volume difuso. (JANG et al., 2019).

Apesar da pouca idade, levantou-se a hipótese diagnóstica de doença priônica ou proteinopatia neurodegenerativa. Solicitou-se líquido cefalorraquidiano para investigar a presença de proteína 14-3-3, a qual foi negativa, não possibilitando o teste de reflexo para a proteína priônica. (JANG et al., 2019).

O estado geral do paciente declinou rapidamente, necessitando de cuidados paliativos até o momento de seu falecimento, aos 43 anos, por uma pneumonia aspirativa. (JANG et al., 2019).

Em análise neuropatológica e imuno-histoquímica, apresentou neurônios piramidais picnóticos dispersos nos córtex frontal, parietal e motor. Foram encontradas pequenas placas Kuru-ike e placas multicêntricas de núcleo denso em microscopia fluorescente de tioflavina S, imunorreativas para PrP, sendo detectados no neocórtex, gânglios da base, cerebelo e hipocampo (Figura 4). Tais achados são característicos da Doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker. Além disso, encontrou-se perda neural e gliose em outras áreas nervosas, tais como no tálamo, no neocórtex, nos corpos mamilares e na nigra substancial. (JANG et al., 2019).

**FIGURA 4**



Achado imuno-histoquímico para proteína priônica. (JANG et al., 2019).

O diagnóstico da doença foi confirmado a partir da presença de um heterozigoto c.350C>T;351 A>G (p.A117V) no gene PNRP, juntamente com os achados clínicos, os exames de imagem e as análises imuno-histoquímica e neuropatológica. (JANG et al., 2019).

A doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker é causada por mutação no gene da proteína priônica (PRNP), de progressão rápida, sendo comum a apresentação de

distúrbios atáxicos, de demência ou parkinsonianos. Distúrbios neuropsiquiátricos são mais raros. A sobrevida geralmente é de 3 a 10 anos. Cerca de dois terços dos portadores da doença apresentam histórico familiar positivo para distúrbios neurológicos ou para doenças genéticas priônicas. (JANG et al., 2019; KIM et al., 2018)

O diagnóstico da doença normalmente é difícil, visto que os achados na ressonância magnética, na eletroencefalografia e no líquido cefalorraquidiano são inespecíficos, podendo até se apresentarem normais, mesmo quando em estágio avançado (KEUSS, IRONSIDE e O'RIORDAN, 2017). O teste genético é o meio mais confiável para o diagnóstico. Atualmente, mais de 30 sítios de mutações PRNP foram descritos, dos quais a mutação P102L (a troca de valina por leucina) é a mais comum (ZHAO et al., 2018).

Devido à heterogeneidade fenotípica, a prevalência da doença não foi determinada, sendo estimada em 1 em 10 – 100 milhões. (JANG et al., 2019).

### **RELATO DE CASO 3**

Paciente do sexo masculino, 39 anos, procurou atendimento médico afim de buscar uma causa para alguns sintomas neurológicos que haviam começado a algum tempo e piorava de forma progressiva. O homem apresentava-se desatento, com alteração da memória e segundo sua família ele passou por momentos de distúrbio de personalidade, tornando-se violento e agitado. Passou a falar sobre planos distantes ou até mesmo inalcançáveis em relação seu exercício de profissão, algo que nunca em sua vida havia acontecido, pois antes era uma pessoa muito centrada. Mostrou-se desfocado no momento do atendimento, tendo ajuda de seu acompanhante para relatar o motivo que o levava a consulta. (JANSEN et al., 2011).

Sobre o histórico familiar, o acompanhante afirmou que o pai do paciente faleceu aos 40 anos, sem diagnóstico, porém com sintomas semelhantes e que sua autópsia revelou atrofia cerebral frontal e cerebelar, além de certa “placa” inconclusiva. (JANSEN et al., 2011).

O exame neurológico apresentou-se inocente, enquanto o neuropsicológico expôs comportamentos inadequados que revelaram falta de entendimento sobre o momento que estava passando. Exames para avaliação de funcionamento cerebral foram solicitados, tal qual exame de imagem. O EEG (eletroencefalograma) mostrou momentos de funcionalidade alterada, no entanto sem grandes revelações, já a tomografia retratou uma leve redução na massa encefálica. Diante do quadro em questão, o homem foi diagnosticado com quadro de demência. (JANSEN et al., 2011).

Com o passar do tempo o paciente apresentou uma piora significativa, 4 anos após a descoberta da “demência” expressou dificuldades para realizar atividades diárias como

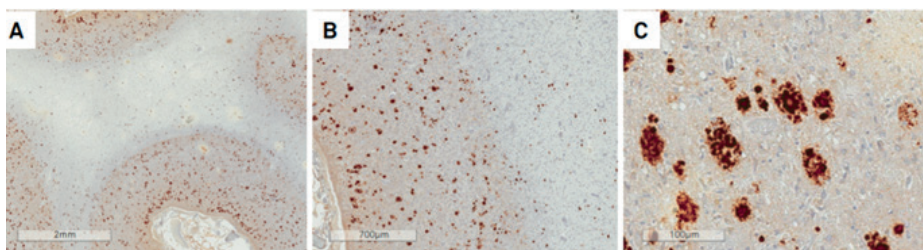


comer, falar e raciocinar. O exame neurológico nesse momento mostrou atrofia muscular, espasticidade e tremor de membros. (JANSEN et al., 2011).

O paciente veio a óbito por infecção pulmonar 10 anos após o início dos sintomas neurológicos. (JANSEN et al., 2011).

Com o objetivo de pesquisa, o corpo foi levado para estudo e foi concedido autorização para autópsia cerebral. Uma grande área de tecido cerebral foi retirado e iniciou-se uma série de investigações. Em resposta, foram encontradas placas amiloides com presença de anticorpo anti-PrP em grande quantidade e neurites distróficas (Figura 5). Não foi detectado degeneração espongiiforme. (JANSEN et al., 2011).

**FIGURA 5**



(A, B e C) placas amiloides com presença de anticorpo anti-PrP (SMID et al., 2017).

Também foi realizado uma busca genética de alterações, nessa foi encontrado mutação de G131V, além de heterozigosidade no códon 129 do PRNP, para metionina e valina. Dado a isso, esse paciente, foi diagnosticado após sua morte com doença Gerstmann- Strussler Scherinker. (JANSEN et al., 2011; SMID et al., 2017).

## REFERENCIAS

1. BALDWIN, Kelly J.; CORRELL, Cynthia M. **Prion disease**. In: Seminars in neurology. Thieme Medical Publishers, v. 39, n. 4, p. 428-439, 2019.
2. BUGIANI, Orso et al. **Neuropathology of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease**. Microscopy research and technique, v. 50, n. 1, p. 10-15, 2000.
3. JANG, Aiyang Allen; LONGARDNER, Katherine; DICKSON, Dennis; SELL, Rebecca. **Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome misdiagnosed as conversion disorder**. BMJ Case Rep, v.12, n.8, e229729, 2019.
4. JANSEN, Casper et al. **A second case of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease linked to the G131V mutation in the prion protein gene in a Dutch patient**. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, v. 70, n. 8, p. 698-702, 2011.
5. KIM, Mee-Ohk et al. **Genetic PrP prion diseases**. Cold Spring Harbor perspectives in biology, v. 10, n. 5, p. a033134, 2018.



6. KEUSS, Sarah; IRONSIDE, James; O'RIORDAN, Jonathan. **Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with atypical presentation**. *BMJ Case Reports*, bcr2017220907, 2017.
7. SMID, Jerusa et al. **High phenotypic variability in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease**. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 75, p. 331-338, 2017.
8. ZHAO, Ming-Ming. et al. **Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease: A case report**. *World Journal of Clinical Cases*, v. 7, n. 3, p. 389–395, 2018.