

Demências rapidamente progressivas. Uma revisão breve.

Rapidly progressive dementias.
A brief review.

Elias Engelhardt *

Resumo

As demências rapidamente progressivas (DRPs) constituem um grupo heterogêneo de condições que evoluem de modo rápido, com comprometimento cognitivo, comportamental, psicológico e motor. Compreendem condições clínicas (neurodegenerativas, imunomediadas, vasculares, infecciosas, metabólicas, tóxicas, tumorais, psicogênicas) e cirúrgicas. Anamnese e exame clínico detalhados devem ser seguidos por avaliação paraclínica sistematizada, que compreende exames laboratoriais (sangue, urina, LCR), EEG, imagem (craniana e sistêmica) e, quando essas investigações não são esclarecedoras, e diante de uma possibilidade de condição tratável e potencialmente reversível, deve ser considerada a decisão sobre uma biópsia cerebral. Outras condições podem ainda ser definidas, algumas vezes com vantagens clínicas, epidemiológicas e em relação à família. É necessária uma investigação detalhada e rápida, já que causas reversíveis podem ser encontradas, e uma demora pode levar a sequelas irreversíveis. As DRPs representam um desafio, mesmo para os profissionais mais experientes.

Palavras-chave: demência, evolução rápida, demência rapidamente progressiva, diagnóstico

Abstract

Rapidly progressive dementias (RPDs) form a heterogeneous group of conditions that course in a quick way with cognitive, behavioral, psychological and motor impairment. They include clinical (neurodegenerative, immunomediated, vascular, infectious, metabolic, toxic, tumoral, psychogenic) and surgical conditions. Detailed anamnesis and clinical examination should be followed by a systematic paraclinical evaluation, including laboratory exams (blood, urine, CSF), EEG, imaging (cranial and systemic) and, when these investigations are unrevealing, and facing a possibility of a treatable and potentially reversible condition, the decision of a brain biopsy should be considered. Other conditions can be defined, sometimes with clinical, epidemiological and familiar-related advantages. A quick and detailed investigation is necessary, considering that reversible causes may be found, and that a delay can result in irreversible sequels. RPDs represent a challenge, even for the most experienced professionals.

Keywords: dementia, rapid course, rapidly progressive dementia, diagnosis

* Setor de Neurologia Cognitiva e do Comportamento – INDC/UFRJ

Introdução

A maioria das condições que levam às demências mais comuns, que podem ser consideradas classicamente como crônicas, evolui caracteristicamente de modo lento, no decurso de muitos anos. Entretanto, há um grupo de condições, as demências rapidamente progressivas (DRPs), que podem evoluir de modo subagudo em período menor que um ano, ou até em meses, semanas ou mesmo dias, podendo ser rapidamente fatais. O diagnóstico de demência não deve ser feito quando o comprometimento ocorre apenas na vigência de delírium, relacionado frequentemente a doenças sistêmicas, infecciosas ou metabólicas, ou quando secundárias ao uso de um medicamento ou substância tóxica. Entretanto, quando ocorre uma sobreposição de critérios de demência e de delírium pode haver dificuldade de classificação diagnóstica. Diante de um quadro demencial de evolução rápida, não vinculada claramente a uma causa comum de delírium, utiliza-se frequentemente o termo encefalopatia para sua descrição. Considerando que muitas das DRPs são passíveis de tratamento e reversão do quadro, torna-se importante avaliação e diagnóstico rápidos, levando ainda em conta, que a demora pode levar a sequelas irreversíveis. As DRPs incluem variadas condições heterogêneas e podem ser encontradas no grupo etário senil e pré-senil, incluindo a sua faixa mais jovem (APA, 1994; Geschwind et al., 2008; Josephs et al., 2009; Kelly et al., 2009; Woodruff, 2007).

O objetivo desta breve revisão é a de relacionar as principais categorias de DRPs, os fundamentos para sua compreensão e as principais abordagens diagnósticas.

Categorias de demências rapidamente progressivas

As DRPs incluem condições que podem ser classificadas em neurodegenerativas, imunomediadas, vasculares, infecciosas, metabólicas, tóxicas, tumorais, psicogênicas. A partir de estatísticas de centros de referência, cerca de 1/3 a 2/3 das DRPs são constituídas pela mais frequente doença por prion, a DCJ esporádica, sendo que as outras reúnem condições heterogêneas numerosas (Geschwind et al., 2007; Josephs et al., 2009; Woodruff, 2007).

Demências neurodegenerativas

Será considerada a doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica (sDCJ), a principal do grupo priônico e a mais característica DRP, e as neurodegenerativas clássicas,

porém com evolução atípica (Geschwind et al., 2007, 2008; Josephs et al., 2009).

Doença de Creutzfeldt-Jakob. A forma sDCJ é a mais conhecida e a mais freqüente, com incidência de 0,5 a 1,0 casos/milhão/ano. Existe ainda a forma familiar e a iatrogênica, além da variante nova causada por ingestão de carne bovina contaminada. Os aspectos clínicos da sDCJ compreendem um quadro de demência associada a manifestações comportamentais, extrapiramidais, cerebelares e mioclonia. Ocorre geralmente entre 50 e 70 anos de idade, sem predileção de gênero. O EEG mostra complexos periódicos de pontas ou ondas lentas agudas em cerca de 2/3 dos casos, sua presença depende da fase da doença, sendo características quando ocorrem. Esse padrão pode ser encontrado em outras condições, que podem ser confundentes. A sensibilidade é de 66% e há relatos que lhe atribuem uma especificidade de 74%. A RM pode mostrar, principalmente na sequência em difusão, considerada a mais sensível para esse fim, hiperintensidade nos gânglios da base, em particular no caudado (em 60% dos casos) e/ou corticais (faixas corticais) (em até 80% dos casos), enquanto o comprometimento talâmico pode ser visto com menor freqüência (14% dos casos). A sensibilidade da RM em casos de sDCJ provável, comprovados por autópsia, varia entre 58 e 70%, com especificidade elevada, entre 81 e 89%. O LCR mostra elevação da proteína 14-3-3 e/ou da enolase específica dos neurônios. A proteína 14-3-3 encontra-se elevada em 91% dos casos, com sensibilidade de 94% e especificidade de 84%. Podem ocorrer falsos positivos e falsos negativos. Resultado falso positivo pode ser encontrado em casos de DA e DCL com evolução fulminante. É necessário lembrar a possibilidade da sDCJ (com evolução característica) coexistir com a DA e/ou a DCL, como verificado em casos de autópsia. A biópsia costuma ser esclarecedora, porém não é feita com freqüência, levando em conta a possibilidade de estabelecer o diagnóstico com os exames acima mencionados. Devem ser tomados cuidados especiais, quando realizada (Geschwind et al., 2008; Josephs et al., 2009; Kallenberg et al., 2006; Pereira, 2002; Tschampa et al., 2005; Woodruff, 2007).

Doenças neurodegenerativas classicamente crônicas. As doenças demenciantes neurodegenerativas clássicas apresentam características clínicas e neuropatológicas específicas. A mais freqüente é a doença de Alzheimer (DA), seguida pela demência com corpos de Lewy (DCL), a degeneração lobar

frontotemporal (DLFT, DLFT-DNM), paralisia supranuclear progressiva (PSP), a degeneração corticobasal (DCB), entre outras. Essas condições têm um início insidioso e uma progressão muito lenta, com duração da doença geralmente maior que cinco anos. Entretanto, podem ser encontradas, de modo menos freqüente, formas rapidamente progressivas e inclusive fulminantes, com algumas características típicas de uma doença neurodegenerativa, outras atípicas, inclusive a duração da evolução. Mioclonia e sinais extrapiramidais podem ser vistas na DCB, DCL e em fases mais adiantadas na DA, de modo que sua presença não sugere forçosamente o diagnóstico de DCJ. Entretanto, todas essas demências podem se assemelhar a sDCJ, sobretudo a possível, pelas manifestações cognitivas, comportamentais, psicológicas e motoras. Adicionalmente ao quadro clínico semelhante, pode ser encontrado EEG sugestivo e proteína 14-3-3 no LCR. Caso a duração seja maior que um ano, pode se pensar em uma doença não DCJ como a mais provável. A dificuldade pode surgir diante de uma doença neurodegenerativa de evolução rápida ou de sDCJ de evolução lenta. Outro aspecto que deve ser considerado é a coexistência de doença(s) neurodegenerativa(s) e DCJ, como visto em estudos de autópsia (Geschwind et al., 2008; Haraguchi et al., 2009; Josephs et al., 2009; Tschampa et al., 2001; Tsuchiya et al., 2004).

Imunomediadas (paraneoplásicas e outras)

Esses tipos devem ser diagnosticados prontamente, pois podem evoluir de modo rápido e são passíveis de tratamento eficaz. Geralmente acometem estruturas límbicas e neocorticais, podendo também atingir regiões subcorticais. A variedade de manifestações e a evolução rápida tornam o diagnóstico muitas vezes difícil. O resultado do processo diagnóstico revela um quadro autoimune, e em muitos casos, neoplasia maligna subjacente. Os tipos dessa categoria são numerosos, compreendendo as demências paraneoplásicas (associadas a antígenos-anticorpos específicos) e outras (auto)imunomediadas (p.ex., encefalopatia de Hashimoto, as encefalopatias ligadas ao lúpus eritematoso sistêmico [LES] e à síndrome de Sjögren). Além disso, ocorrem demências sem antígenos-anticorpos específicos, porém com evidência de inflamação (p.ex., doença de Behçet, sarcoidose e vasculite primária do SNC).

As síndromes paraneoplásicas correspondem a um grupo de condições inflamatórias que resultam da produção de anticorpos antineuronais (onconeuronais), que podem ser encontrados no soro e/ou no LCR, resultando em sintomas neurológicos focais. Esses anticorpos, expressos pela neoplasia, reagem com proteínas neuronais, podendo preceder a detecção do tumor subjacente com grande freqüência. Fazem parte desse grupo a encefalopatia límbica (EL), como representante de quadro demencial, além de outras síndromes centrais e periféricas. A síndrome encontrada clinicamente pode sugerir o tipo de pesquisa em relação aos anticorpos (Geschwind et al., 2007, 2008; Rosenbloom et al., 2009).

Encefalopatia límbica. Doenças cerebrais autoimunes associadas a anticorpos antineuronais que causam encefalopatia límbica (EL) são relativamente comuns, sendo que cerca de 60% são de causa paraneoplásica. Os sintomas da EL compreendem estado confusional, transtornos de humor, alucinações, comprometimento da memória, crises. Os sintomas podem se desenvolver em dias ou semanas. Deve se considerar EL diante da ocorrência de quadro subagudo de demência, manifestações extrapiramidais e cerebelares, associados à neoplasia maligna (pulmonar, mamária, testicular, entre outras). Os sintomas da EL com freqüência precedem o diagnóstico da neoplasia, podendo imitar outras complicações da mesma ou as decorrentes do tratamento, o que pode ser confundente. O EEG apresenta lentificação focal ou generalizada, comumente envolvendo as regiões temporais. A RM pode mostrar-se normal em fases iniciais ou com edema uni- ou bilateral em estruturas temporais mediais, com hiperintensidade na sequência com FLAIR. Após a resolução do edema ficam alterações variadas, como hiperintensidade em hipocampo(s) com dimensões normais, ou mais frequentemente, atrofia das estruturas temporais mediais (inclusive hipocampos) com hipersinal. Também podem ocorrer alterações na amígdala, tálamo, hipotálamo, tronco cerebral. Há semelhanças desses achados com fases iniciais da encefalite herpética. O LCR, com características inflamatórias (pleocitose mononuclear, aumento das proteínas, bandas oligoclonais, síntese intratecal de proteínas) na maioria dos casos é sugestivo de EL paraneoplásica. A EL pode ser confirmada quando anticorpos onconeuronais são encontrados no soro e/ou no LCR, o que nem sempre ocorre. Quando

presentes, esses anticorpos facilitam o diagnóstico da encefalopatia e frequentemente permitem a detecção da neoplasia associada (Foster e Caplan, 2009; Ramos-Rivas et al., 2009; Rosenbloom et al., 2009; Rosenfeld e Dalmau, 2007; Urbach et al., 2006; Woodruff, 2007).

Os quadros imunomediados não paraneoplásicos compreendem numerosos quadros, seguindo-se alguns desses.

Encefalomielite disseminada aguda. A encefalomielite disseminada aguda (ADEM) é uma doença desmielinizante imunomediada que pode ocorrer após infecção viral ou bacteriana em até 75% dos casos, ser pós-vacinal ou aparentemente sem causa prévia. Embora mais frequente na faixa infanto-juvenil pode ocorrer, de modo mais raro, em adultos jovens e idosos. ADEM tem um início agudo e evolução monofásica, embora tenham sido descritos casos recorrentes ou multifásicos, com sintomas focais ou multifocais que aparecem em 1 a 3 semanas após a infecção ou vacinação. Inicialmente pode ocorrer febre, cefaléia, mal estar, e as manifestações centrais podem se instalar de modo agudo ou subagudo, com quadro de encefalopatia manifestando estado confusional, transtornos psiquiátricos (irritabilidade, depressão, alterações de personalidade, psicose), alteração do estado de consciência (sonolência, torpor, coma), crises focais ou generalizadas, sinais focais motores, podendo haver ataxia ou movimentos anormais. Os exames paraclínicos não são específicos. O EEG geralmente é anormal, com lentificação generalizada de leve a acentuada, algumas vezes com lentificação focal e descargas irritativas. A RM é essencial para o diagnóstico, mostrando lesões focais ou multifocais assimétricas, em T2 e com FLAIR, na substância branca subcortical, tálamo, gânglios da base, tronco cerebral, medula, que podem mostrar realce ao contraste, e que tendem a diminuir e até desaparecer, ou permanecer sem alteração, sem aparecimento de novas lesões (ausência de disseminação temporal, dd com EM). O LCR pode ser normal ou apresentar pleocitose mononuclear leve e pequeno aumento de proteínas. A gamaglobulina geralmente não se encontra elevada e bandas oligoclonais são observadas em até metade dos casos, podendo ser transitórias (em contraste à EM). Pode haver aumento da proteína básica da mielina, achado não específico (Höllinger et al., 2002; Menge et al., 2005; Noorbakhsh et al., 2008; Schwartz et al., 2001; Sonnevile et al., 2009).

Encefalopatia de Hashimoto. É uma desordem autoimune rara (e por alguns questionada) que pode vir associada à tireoidite de Hashimoto com níveis muito elevados de anticorpos antitireodianos. A encefalopatia de Hashimoto (EH) apresenta-se de modo mais frequente entre mulheres. Pode ocorrer comprometimento cognitivo, manifestações psiquiátricas, tremores, mioclonia, crises. Foram identificadas duas formas de apresentação, uma com evolução surto-remissão e episódios semelhantes a ictus vascular e outra de instalação insidiosa, em casos mais idosos. O diagnóstico é confirmado pelo achado de acentuado aumento dos níveis de anticorpos antitireoperoxidase e/ou antitireoglobulina no soro. O EEG é inespecífico, podendo ser encontrado, geralmente, padrão de ondas lentas, focal, ou com descargas periódicas como vistas na sDCJ. A RM mostra-se variável, podendo ser normal, com atrofia generalizada ou com hiperintensidades na substância branca subcortical. O LCR pode apresentar uma pleocitose linfocitária e leve elevação da taxa de proteínas (Aquino e Mutarelli, 2009; Fatourechí, 2005; Geschwind et al., 2007, 2008; Rosenbloom et al., 2009; Schiess e Pardo, 2008).

Vasculite primária. A vasculite primária do SNC (vasculite [angiíte] cerebral) é uma condição autoimune rara, não apresenta uma causa subjacente definida e pode ocorrer associada a certas condições clínicas (infecções, vasculites sistêmicas), a determinados medicamentos e a tumores. Acomete geralmente vasos pequenos e médios, com inflamação e necrose segmentar de vasos leptomeníngeos e parenquimatosos, podendo levar à lesões múltiplas. A evolução é progressiva e flutuante ou escalariforme, com cefaléia, alterações do estado mental, sinais neurológicos focais, e com a progressão da doença são observadas manifestações multifocais. Apresentação similar pode ser vista também nas vasculites com células gigantes e a poliarterite nodosa. Infecções bacterianas, fúngicas e virais podem levar a vasculites semelhantes à primária. Exames laboratoriais de rotina são geralmente negativos, porém podem mostrar PCR e VHS elevados. A RM revela alterações variadas, como lesões isquêmicas múltiplas de idade diferente, hemorragias, leucoencefalopatia, realce meníngeo ao contraste. O LCR é geralmente anormal, com leucocitose leve e aumento de proteínas. A angiografia cerebral (AGC) convencional pode ser útil, mostrando estreitamentos multifocais e oclusão de artérias de médio e grande calibre, apesar de alto índice de falsos negativos. A biópsia leptomeníngea-cerebral pode ser esclarecedora (Rehman, 2000; Rosenbloom et al., 2009).

Outras vasculites. Compreendem a vasculite granulomatosa do SNC, poliarterite nodosa, sarcoidótica, lúpica, na síndrome de Sjögren, doença de Behçet, síndrome hipereosinófila. Os testes serológicos nas vasculites do SNC encontram-se, de modo característico, normais. As vasculites se distinguem de outras DRPs pela presença de manifestações sistêmicas ou por anormalidades específicas na RM do crânio, como infartos múltiplos de idade diferente ou a presença de hemorragia cerebral. A AGC ou biópsia meníngea da área afetada pode ser útil para o diagnóstico (Geschwind et al., 2007; Rehman, 2000).

Sarcoidose. Essa condição pode imitar diversas condições neurológicas, com manifestações clínicas e de neuroimagem variáveis. As manifestações neurológicas podem ser periféricas e centrais, estas podendo ser resultantes também de vasculite de vasos intracranianos. Pode ocorrer comprometimento cognitivo e um quadro de DRP. A RM pode ser normal ou evidenciar granulomas com realce ao contraste, hiperintensidades na substância branca, espessamento da meninge da base, hiperintensidades nas sequências em difusão (parecidas com sDCJ). Manifestações sistêmicas e imagem torácica podem ajudar no diagnóstico. O LCR pode ser normal, mas é comum pleocitose e aumento de proteínas. A biópsia do tecido afetado pode ser necessária para o diagnóstico (Geschwind et al., 2007, 2008; Rehman, 2000; Rosenbloom et al., 2009).

Vasculares

Ictus vasculares decorrentes de doença cerebrovascular, como infartos córtico-subcorticais ou subcorticais estratégicos (estruturas límbicas, tálamo), em territórios de artérias de grande calibre, únicos ou múltiplos, ou em territórios de artérias de pequeno calibre, podem evoluir de modo agudo ou subagudo, com comprometimento cognitivo ou demência. A angiopatia amilóide cerebral (AAC) pode causar comprometimento cognitivo relacionado a infartos, lesões da substância branca, hemorragias e associação com a DA. A vasculopatia amilóide cerebral inflamatória, com quadro de DRP, também foi descrita. A RM na AAC mostra hiperintensidades na substância branca e hemorragias petequiais, podendo também ser encontrados hemorragia lobar e infartos. A trombose microangiopática na púrpura trombocitopênica trombótica podem levar à DRP. A redução da perfusão

cerebral devido a síndromes de hiperviscosidade com policitemia ou gamopatias monoclonais, ou ainda trombose de fistulas arteriovenosas durais podem evoluir com demência de instalação rápida, parkinsonismo ou ataxia. Casos com história familiar sugestiva de demência de início precoce e ictus vasculares permitem considerar a possibilidade de doenças mitocondriais no diagnóstico diferencial (Morceira et al., 2008; Geschwind et al., 2007, 2008; Takada et al., 2009; Woodruff, 2007).

Infecciosas

A maioria das infecções do SNC que causam alterações do estado mental se manifestam de modo agudo. Entretanto, algumas se instalam de modo mais lento.

Causas infecciosas de DRPs compreendem vírus, bactérias, fungos e parasitas. As infecções do SNC geralmente são acompanhadas por manifestações sistêmicas típicas de infecção, como febre e leucocitose. (Geschwind et al., 2007, 2008; Woodruff, 2007).

Encefalites. As encefalites virais, geralmente agudas, são algumas vezes insidiosas. Os vírus Herpes simplex (VHS-1 e 2), Epstein-Barr, citomegalovírus, vírus varicela-zoster [VVZ] e enterovírus, embora tipicamente se apresentem sob a forma de uma encefalite aguda, podem manifestar-se sob a forma de alterações mais graduais do estado mental e do comportamento. O exame de líquido mostra padrão inflamatório. A detecção dos vírus mais comuns é possível pela PCR, que pode diferenciar o agente causal, assim como detectar anticorpos IgM e IgG para outros vírus.

A encefalite pelo VHS-1 (EHS-1) é a mais comum no adulto, com altas taxas de morbidade e de mortalidade. É caso de urgência e deve ser considerada na avaliação de alterações cognitivas ou comportamentais de instalação rápida. As manifestações compreendem amnésia, desinibição ou outros aspectos psiquiátricos devido ao comprometimento de estruturas límbicas, e febre e cefaléia podem estar presentes. Ocasionalmente o quadro pode ser precedido por alucinações olfatórias ou gustativas. Essas infecções geralmente são acompanhadas por manifestações sistêmicas típicas de infecção, como febre e leucocitose. O EEG é bastante sensível e mostra anormalidade de modo frequente. Pode haver lentificação difusa ou temporal e frontal. Atividade lenta de alta voltagem periódica é eventual. Apesar de sua menor especificidade em comparação à RM e ao LCR, é importante na

monitoração de atividade de crise, quando presente ou suspeitada. A RM apresenta-se anormal na grande maioria dos casos, nas sequências em difusão e FLAIR, assim como ao contraste, com edema da região inferomedial do lobo temporal, uni- ou bilateral, algumas vezes hemorrágico, eventualmente associado a comprometimento da ínsula e do giro do cíngulo. O LCR apresenta pleocitose linfocitária moderada, leve aumento de proteínas e glicose normal, podendo ser encontradas hemácias e leve xantocromia. O VHS-1 pode ser diagnosticado no LCR pela detecção do seu DNA pela PCR, com alta sensibilidade e especificidade (Anderson, 2009; Baringer, 2008; Big et al., 2009).

A encefalite pelo vírus da raiva produz uma doença fulminante desde o início, após um período de incubação médio de 1 a 2 meses (3 semanas a raramente dois anos) pós-exposição ou na aparente ausência desta. Aparecem inicialmente espasmos faringo-laríngeos, seguidos por aspectos comportamentais e neuropsiquiátricos marcantes, incluindo agitação, comportamento bizarro, alucinações, excitabilidade e rápida progressão para o estado de coma. Testes sorológicos específicos mostram resultados variáveis e tardios. A RM pode mostrar áreas com hipersinal mal definido em T2 na substância branca subcortical, hipocampos, núcleos cinzentos profundos e córtex cerebral, tronco cerebral, de gravidade variada na dependência do estágio, com realce ao contraste em fases mais adiantadas. A saliva permite detectar o RNA viral pela RT-PCR. O teste da impressão corneana com imunocoloração fluorescente das células obtidas pode ser positiva. O LCR pode ser normal. O diagnóstico pode ser feito através de biópsia de pele da nuca, com demonstração do antígeno do vírus na inervação de folículos pilosos por técnica com anticorpo fluorescente. A prevenção com imunoterapia ativa e passiva, caso aplicada em momento adequado, pode ser eficaz antes de completado o período de incubação, havendo raros relatos de cura (Baevsky e Bartfield, 1993; Hemachudha et al., 2002).

AIDS. O vírus da imunodeficiência humana pode causar DRPs. A demência da AIDS tende a ocorrer em fases mais tardias da infecção. Entretanto, sua incidência tem diminuído com a introdução de medicação antiretroviral. Além do comprometimento direto do SNC podem ocorrer diversas infecções oportunistas subagudas ou crônicas (fungos [criptococose], parasitas [toxoplasmose]) (Big et al., 2009; Dore e Cooper, 2001).

Poliomavirus. Esta família conta com dois subgrupos principais – o vírus BK e o JC. Costuma ser uma infecção assintomática, podendo ser reativada em condições de imunossupressão que ocorre em casos de imunodeficiência adquirida (AIDS – 50 a 80% dos casos) e raramente em determinados tratamentos (transplante de órgãos, neoplasias, LES), causando a leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), quadro desmielinizante subagudo pouco comum causado pelo vírus JC. Podem ocorrer manifestações como comprometimento cognitivo, ataxia, crises. A evolução é progressiva, com sobrevida de 1 a 4 meses, raramente mais que 1 ano. A RM mostra lesões da substância branca subcortical, incluído a interface córtico-subcortical, inicialmente múltiplas e pequenas, que eventualmente coalescem para formar lesões maiores, sendo mais frequentes em localização parieto-occipital e frontal. O LCR pode ser normal ou com leve aumento de células e proteínas. A PCR permite identificar o vírus JC, que tem alta sensibilidade e especificidade na LMP (relatos de 95%/100%). A biópsia é o critério padrão de diagnóstico, porém, com clínica e neuroimagem características, e PCR positivo no LCR, têm sido evitada (Berger e Major, 1999; Dworkin, 2002).

Panencefalite esclerosante subaguda. É doença rara decorrente de infecção persistente do vírus do sarampo imunorresistente (mutante) que pode ocorrer raramente em adultos jovens. A evolução é relativamente rápida com sobrevida média de um ano e meio, podendo ser fulminante, com óbito em três meses. O quadro compreende demência progressiva, crises focais ou generalizadas, mioclonia, ataxia, espasticidade. O EEG apresenta caracteristicamente complexos periódicos de descargas de ondas delta polifásicas de alta voltagem, sincrônicas e bilateralmente simétricas (complexos de Radermecker) ou outros complexos periódicos, podendo ser normal ou apresentar apenas lentificação do traçado no início e desorganizado com atividade lentificada e de alta amplitude em fases tardias. A RM tem um papel limitado e pode mostrar no início lesões mal definidas na substância branca subcortical occipital e frontal, com hipersinal em T2, evoluindo para desmielinização subcortical extensa em fases mais tardias. O LCR revela frequentemente leve pleocitose e aumento das proteínas, gamaglobulina elevada (com banda oligoclonal) e títulos elevados de anticorpos ao vírus do sarampo (estes também no soro).

A PCR permite detectar o RNA do vírus (Garg, 2002; Prashanth et al., 2006).

Criptococose e outros fungos. A meningite por criptococose pode apresentar-se com evolução subaguda e comprometimento cognitivo. Outros fungos (candidíase, aspergilose, mucormicose, histoplasmose) também podem causar quadros semelhantes. Embora mais comum em casos com imunodepressão, podem também ocorrer em casos imunocompetentes. A RM mostra na criptococose espessamento das meninges da base e eventualmente nódulos intracerebrais com realce ao contraste, podendo haver hidrocefalia. Infartos isquêmicos em território de artérias grande e/ou pequenas podem ser vistos. Raramente ocorrem lesões intracerebrais maiores (criptococomas). O LCR mostra pleocitose com predominância mononuclear, aumento de proteínas leve a moderada e glicose diminuída. O exame com tinta nanquim geralmente mostra-se positiva. A cultura é frequentemente positiva (no sangue menos). Os títulos para antígeno capsular do fungo são elevados (e também no soro) (Bicanic e Harrison, 2005; Lan et al., 2001; Lindenberg et al., 2008).

Tuberculose. A meningite tuberculosa costuma cursar de modo subagudo e com comprometimento cognitivo. Pode apresentar-se em casos com imunodepressão. A RM mostra espessamento das meninges da base com realce ao contraste, e eventualmente granulomas e hidrocefalia. Podem ocorrer ictus vasculares com infartos isquêmicos em território de artérias grande e/ou pequenas. A AGC-RM pode mostrar estreitamentos vasculares compatíveis com arterite. O LCR mostra geralmente pleocitose linfocitária, elevação das proteínas e glicose baixa, e eventualmente BAAR no esfregaço. A cultura demora no mínimo duas semanas. Mais da metade dos casos não são confirmados por microbiologia. A PCR pode detectar DNA específico de micobactérias, com boas sensibilidade e especificidade (Heringer et al., 2005; Lindenberg et al., 2008).

Neurossífilis. Pode se apresentar com comprometimento cognitivo e demência, desordens de linguagem, transtornos de comportamento, crises. A avaliação para essa infecção é sempre necessária, apesar de disfunção cognitiva seja uma complicação tardia. Entretanto, pode apresentar-se de modo mais agressivo em casos com imunodepressão. A RM não é específica e é frequente não haver alterações. Atrofia atrofia

temporal medial e cortical, ou áreas de desmielinização, podem ser observadas. Eventualmente há evidência de lesão vascular isquêmica e raramente goma sífilítica. O LCR pode mostrar pleocitose linfocitária moderada, aumento de proteínas e glicose normal. É frequente reatividade positiva ao VDRL e ao MHA-TP (também no soro) (Barreto et al., 2009; Sethi et al., 2005; Yu et al., 2010).

Tumoriais

Os tumores malignos primários ou secundários podem causar DRPs, assim como processos expansivos de outra natureza (p.ex., hematoma subdural, uni- ou bilateral). São identificados através de neuroimagem adequada e não serão considerados no momento. Os tumores que devem ser especialmente focalizados são o linfoma primário do SNC, o linfoma intravascular (linfoma angiotrópico), a gliomatose cerebral e a granulomatose linfomatóide (Barreto et al., 2009; Sethi et al., 2005; Yu et al., 2010).

Linfomas. O linfoma primário, difusamente infiltrativo, pode causar uma demência subaguda. Geralmente é do tipo não Hodgkin de células B e com frequência ocorre em um estado de imunossupressão. A RM do crânio mostra sinal isoíntenso ou levemente hiperíntenso em T2, frequentemente envolvendo os gânglios da base, a substância branca periventricular e/ou o corpo caloso, com realce variável ao contraste. O LCR mostra linfocitose, aumento de proteínas e frequentemente baixa de glicose. A citologia específica é frequentemente negativa e o diagnóstico geralmente requer biópsia cerebral. Quando o linfoma primário ocorre sob a forma de linfomatose cerebral a RM mostra anormalidades difusas de sinal da substância branca, sem realce ao contraste ou efeito de massa, como visto em um processo infiltrativo difuso sem quebra da barreira hematoencefálica. O linfoma intravascular é raro, apresentando-se com sintomas semelhante a ictus vascular e também com quadro de demência subaguda. Deve ser investigado o comprometimento da pele ou de órgãos viscerais. A RM do crânio mostra regiões hiperintensas em T2, com realce variável ao contraste e algumas vezes edema. A biópsia cerebral é necessária para o diagnóstico, pois o estudo angiográfico pode se assemelhar ao da vasculite central (Geschwind et al., 2008; Woodruff, 2007).

Metabólicas

Numerosas causas metabólicas e tóxicas podem causar DRPs. A investigação deve incluir a dosagem de

eletrólitos (NA, K, Ca, P, Mg), vitamina B12, determinação das funções renal e hepática. Deficiência de vitaminas (p.ex., tiamina [B1], niacina, vitamina E), que ocorre geralmente associada ao alcoolismo ou desnutrição (encefalopatia de Wernicke, psicose de Korsakoff) ou em condições mal-absortivas pode causar manifestações demenciais. A porfiria pode causar psicose e dor abdominal inexplicada. Doenças metabólicas hereditárias da infância que se apresentam no adulto (como doença de Kufs, xantomatose cerebrotendínea, doença de Wilson, doença de Hallervorden-Spatz, leucodistrofia metacromática e adrenoleucodistrofia, mitocondriopatias, entre outras) podem se manifestar como DRPs de reconhecimento difícil (Engelhardt et al., 1999; Geschwiwnd et al., 2008; Woodruff, 2007).

Tóxicas

Intoxicação com metais (arsênico, mercúrio, alumínio, lítio, chumbo) pode causar declínio cognitivo rápido.

A radioterapia (RT) e quimioterapia (QT) podem levar à períodos de sobrevivência que permitem verificar o aparecimento de lesão cerebral que aumenta de intensidade progressivamente constituindo quadro de encefalopatia com comprometimento cognitivo expressivo. A RM mostra nesses casos hiperintensidades difusas na substância branca subcortical, podendo ser mais circunscrita quando a RT é localizada. Encefalopatia semelhante foi vista de modo frequente em casos de linfoma central com tratamento de RT holocraniana associada à QT. A RT associada a QT intratecal (metotrexate) e/ou sistêmica foi relacionada ao desenvolvimento de demência, desordens de marcha e incontinência urinária (Damin et al., 2009; Geschwiwnd et al., 2008; Woodruff, 2007).

Psicogênicas

Condições psicológicas podem eventualmente imitar uma DRP. Entretanto, uma avaliação completa é fundamental para excluir desordens orgânicas que possam ser reversíveis. A demência relacionada à depressão (“pseudodemência” depressiva) pode ocorrer de modo rápido em casos com história prévia de depressão maior. Deve ser ressaltado que muitos casos com “pseudodemência” podem ter demência subjacente. Geralmente é observada a presença de depressão grave acompanhada por disfunção cognitiva, especialmente em situação de teste, que pode ser atribuída a pouco empenho. Transtornos psiquiátricos não depressivos, como desordens de personalidade,

manifestações conversivas, psicose e simulação podem estar associados a DRPs. Aspectos psiquiátricos podem ser sintoma precoce de muitas doenças neurodegenerativas, como DCJ, DCL, DCB, entre outras (Geschwiwnd et al., 2007, 2008).

Diagnóstico

As descrições acima mostram a heterogeneidade das principais causas de DRPs, reunidas em diversos tópicos, e a frequente semelhança de suas manifestações clínicas e paraclínicas. Assim, o diagnóstico não é fácil e exige conhecimento apropriado e um protocolo com itens sofisticados, estes nem sempre ao alcance de todos os profissionais. Além da anamnese e exame clínico detalhados, os exames complementares colocam-se em uma posição impar para estabelecer o diagnóstico, devendo ser feitos sempre em casos de uma DRP sem um diagnóstico óbvio. A escolha dos exames e a ordem da realização podem diferir na dependência da apresentação clínica e da suspeita diagnóstica. Deve ser lembrada a existência de resultados falsos positivos e falsos negativos em diversos exames e mesmo a biópsia pode não ser conclusiva. As descrições abaixo resumem grupos de exames de protocolos de centros de referência (Anderson, 2009; Geschwind et al., 2007, 2008; Josephson et al., 2007; Kallenberg et al., 2006; Kelly et al., 2009; Rosenbloom et al., 2009; Rosenfeld e Dalmau, 2007; Tschampa et al., 2005; Urbach et al., 2006; Warren et al., 2005; Woodruff, 2007).

Exames de laboratório. O exame de sangue compreende hemograma, bioquímica (função hepática e renal, desordens eletrolíticas), função tireoidiana, dosagem de vitamina B12, homocisteína. Os marcadores inflamatórios (VHS, PCR, anticorpo antinuclear) e eventualmente o anticorpo citoplasmático de neutrófilos, entre outros, são necessários. Esses marcadores podem ser positivos no LES, doença de Behçet e síndrome de Sjögren. A EH é uma DRP que pode imitar a DCJ, devendo ser pesquisados os anticorpos antitireoideanos (antiperoxidase e antitireoglobulina). Eventualmente é necessária avaliação da função da paratireóide. Em casos específicos devem ser realizados testes para vírus (VHS-1, HIV, VVZ). Diante de suspeita de condições paraneoplásicas e autoimunes uma pesquisa de anticorpos onconeuronais (antineuronais) no soro torna-se necessária, o que facilita o diagnóstico de EL e pode ajudar a detectar uma neoplasia subjacente.

O exame de urina, compreendendo cultura deve ser realizado sistematicamente. Outros itens são solicitados de acordo com o quadro clínico.

O LCR deve ser submetido à análise de rotina (contagem global e específica das células, dosagem das proteínas, glicose, índice de IgG, bandas oligoclonais e VDRL, imunodeteção de bactérias, vírus e fungos [além de scopia e culturas], pesquisa da proteína 14-3-3). Havendo suspeita de doença paraneoplásica devem ser pesquisados anticorpos onconeuronais. O padrão inflamatório com síntese intratecal de proteínas e bandas oligoclonais é altamente sugestivo de EL paraneoplásica, devendo ser prontamente realizada pesquisa de anticorpos antineuronais. A EHS-1 apresenta um perfil viral, podendo ser encontradas hemácias e leve xantocromia. É necessária a PCR para detectar o DNA do VHS-1. Esta é altamente específica, mantendo-se assim até cinco dias após iniciado o tratamento. Parte da amostra deve ser guardada para o caso de outras hipóteses sejam consideradas posteriormente.

Imagem. Estudo com TC e/ou RM (preferencialmente) do crânio é necessário em todos os casos, com sequências padrão (incluindo difusão e FLAIR), sem e com infusão de contraste. O padrão das anormalidades na RM pode ser específico e indicar o diagnóstico, ou inespecífico e ajudar no diagnóstico diferencial e o encaminhamento para outros exames. Além de achados como tumores primários ou secundários, pode ser encontrada imagem de hematoma subdural uni- ou bilateral. Além disso, pode haver anormalidades nas regiões mediais dos lobos temporais (EL, EHS-1), evidência de ictus vascular, alterações compatíveis com sarcoidose (espessamento e realce ao contraste das meninges), além de alterações menos específicas de lesões parenquimatosas. A sequência em difusão é de grande importância no diagnóstico da sDCJ e de ictus isquêmica. Atualmente a RM na sequência em difusão é imprescindível para o diagnóstico da sDCJ – podem ser vistas anormalidades corticais em até 80% dos casos, nos gânglios da base em 60% (em particular no núcleo caudado), comprometimento talâmico em 14% dos casos. Parece que a sequência em difusão é a mais sensível entre as outras nesse diagnóstico. Entretanto o diagnóstico deve ser feito com cautela, já que a concordância entre profissionais mostrou-se em torno de 64% dos casos, mostrando que a definição nem sempre é fácil. A sensibilidade da RM em casos de sDCJ provável

comprovados por autópsia variou entre 58 e 70%, de acordo com o observador. Já a especificidade mostrou-se elevada, entre 81 e 89%. A detecção de hipersinal nos gânglios da base ajuda a melhorar o diagnóstico clínico e poderia ser incorporado nos critérios diagnósticos para a sDCJ, segundo o grupo de Tschampa et al. A EL pode mostrar na RM, inicialmente, edema uni- ou bilateral em estruturas temporais mediais, com hiperintensidade na sequência com FLAIR. O uso de contraste frequentemente não mostra realce das alterações encontradas. Após a resolução do edema ficam alterações variadas, como hiperintensidade em hipocampo(s) de dimensões normais ou, de modo mais frequente, atrofia das estruturas temporais mediais com hiperintensidade de sinal. Deve ser feita a diferenciação com a EHS-1, na qual a RM mostra geralmente sinais de edema e efeito de massa, sendo algumas vezes hemorrágico, e ocorre realce ao contraste. Eventualmente é necessária uma AGC convencional (como nas vasculites). Diante de suspeita de doença inflamatória ou paraneoplásica devem ser obtidas imagens de tórax, abdome e pelve com TC ou RM, conforme necessário.

EEG. Deve ser realizado nos casos de DRPs para analisar o padrão do traçado. As alterações encontradas podem ser variadas, com lentificação inespecífica, que ajuda no diagnóstico diferencial, presença de elementos irritativos, definição da presença ou não de crises clínicas ou subclínicas (especialmente estado epiléptico não convulsivo) ou de um estado pós-crítico. É essencial na sDCJ e importante na EL e EH, estas comumente associadas a crises. Os complexos periódicos de pontas ou ondas lentas agudas de 0,5 a 2,0 Hz estão presentes em cerca de 2/3 dos pacientes com sDCJ (em número menor em casos jovens), com sensibilidade de 66% e relatos que lhe atribuem uma especificidade de 74%. O exame é bastante sensível e mostra anormalidades em 80% dos casos de EHS-1. Considerando o contexto clínico, a ocorrência de lentificação difusa ou focal temporal ou a presença de complexos periódicos e descargas irritativas lateralizadas periódicas é forte mente sugestiva de EHS-1.

Biópsia cerebral. O uso de método invasivo como a biópsia leptomeníngea-cerebral pode ser necessária em casos que não ficam definidos após exaustiva pesquisa clínica e complementar. Em casos de DRPs pode ser uma questão de urgência, considerando a oportunidade de diagnosticar uma condição tratável e

potencialmente reversível. Entretanto, a biópsia ainda vem sendo vista como um último recurso. Este aspecto pode ser atribuído ao número de casos que permanece com diagnóstico indefinido e à possibilidade de complicações (morbidade, mortalidade). A decisão de indicar uma biópsia cerebral depende da análise de risco-benefício, onde a probabilidade de obter um diagnóstico e possivelmente alterar o manejo do caso devem ser ponderados contra os riscos do procedimento e as chances de uma terapêutica empírica. A sensibilidade diagnóstica em casos de DRPs oscila entre 20 a 65% e em alguns serviços de referência acima desses valores. A biópsia para diagnóstico da sDCJ praticamente deixou de ser feita com o advento da sequência em difusão da RM, eliminando os numerosos riscos associados à mesma (morbidade, mortalidade, contaminação do material utilizado e seu descarte).

Conclusão

As DRPs se constituem em um grupo heterogêneo de condições que evoluem de modo rápido, com comprometimento cognitivo, comportamental, psicológico e motor, em proporções variadas.

É necessária uma investigação detalhada, já que podem ser encontradas causas tratáveis e potencialmente reversíveis, ou outras podem ser definidas, algumas vezes com vantagens clínicas, epidemiológicas e em relação à família.

As DRPs representam um desafio, mesmo para os profissionais mais experientes.

Agradecimento à bibliotecária Luzinete N. Alvarenga pela organização bibliográfica.

Referências

- Anderson WE. Herpes Simplex Encephalitis: Differential Diagnoses & Workup. [serial on the Internet] 2009 [cited 2010 Mai] Available from: URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1165183-diagnosis>
- APA. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. 4ª ed. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 1994.
- Aquino RT, Mutarelli EG. Hashimoto's encephalopathy. Arq Neuropsiquiatr, 67(3A):724-5, 2009.
- Baevsky RH, Bartfield JM. Human rabies: A review. Am J Emerg Med, 11(3):279-286, 1993.
- Baringer JR. Herpes Simplex Infections of the Nervous System. Neurol Clin, 26: 657-674, 2008.
- Barreto ML, M. Elvira Balcells M, Ana Fernández S, Pablo Gaete G, Michel Serri V, Jorge Pérez G, Carolina Chain A, Inés Cerón A, Clara Duque O, Anamaria Ramírez B. Neurosífilis en pacientes portadores y no portadores de VIH: Descripción y comparación de dos cohortes históricas. Rev Chil Infect, 26(6):540-547, 2009.
- Berger JR, Major EO. Progressive multifocal leukoencephalopathy. Semin Neurol, 19(2):193-200, 1999.
- Bicanic T, Harrison TS. Cryptococcal meningitis. Br Med Bull, 72(1):99-118, 2005.
- Big C, Reineck LA, Aronoff DM. Viral Infections of the Central Nervous System: A Case-Based Review. Clin Med Res, 7(4):142-146, 2009.
- Damin AE, Morillo LS, Perroco TR, Jacob Filho W, Bottino CMC. Dementia post-radiotherapy: improvement with acetylcholinesterase inhibitor. A case report. Dement Neuropsychol, 3(1):68-72, 2009.
- Dore GJ, Cooper DA. AIDS: Clinical Manifestations. Encyclopedia of Life Sciences, Nature Publishing Group, pg 1-8, 2001 [cited 2010 Mai] URL: [http://www.udl.es/usuarios/e4650869/docencia/segoncicle/genclin98/recursos_classe_\(pdf\)/revisionsPDF/AIDS-Clinical-.pdf](http://www.udl.es/usuarios/e4650869/docencia/segoncicle/genclin98/recursos_classe_(pdf)/revisionsPDF/AIDS-Clinical-.pdf)
- A review of progressive multifocal leukoencephalopathy in persons with and without AIDS. Curr Clin Top Infect Dis, 22:181-195, 2002.
- Engelhardt E, Laks J, Rozenthal M, Marinho V. Doenças degenerativas do sistema nervoso central: ênfase nas demências. In: Classificações e Critérios Diagnósticos em Neurologia. Gomes MM Ed. Rio de Janeiro: Gráfica UFRJ, pg 119-159, 1999.
- Fatourech V. Hashimoto's encephalopathy: myth or reality? An endocrinologist's perspective. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 19(1):53-66, 2005.
- Foster AR, Caplan JP. Paraneoplastic Limbic Encephalitis. Psychosomatics, 50:108-113, 2009.
- Garg RK. Subacute sclerosing panencephalitis. Postgrad Med J, 78:63-70, 2002.
- Geschwind MD, Shu H, Haman A, Sejvar JJ, Miller BL. Rapidly Progressive Dementia. Ann Neurol, 64(1):97-108, 2008.
- Geschwind MD, Haman A, Miller BL. Rapidly Progressive Dementia. Neurol Clin, 25:783-807, 2007.
- Haraguchi T, Terada S, Ishizu H, Sakai K, Tanabe Y, Nagai T, Takata H, Nobukuni K, Ihara Y, Kitamoto T, Kuroda S. Coexistence of Creutzfeldt-Jakob disease, Lewy body disease, and Alzheimer's disease pathology: an autopsy case showing typical clinical features of Creutzfeldt-Jakob disease. Neuropathology, 29(4):454-459, 2009.
- Hemachudha T, Laothamatas J, Rupprecht CE. Human rabies: a disease of complex neuropathogenetic mechanisms and diagnostic challenges. Lancet Neurology, 1(2):101-109, 2002.
- Heringer RR, Fernandes LEB, Gonçalves RR, Puccioni-Sohler M. Localização da lesão e achados do líquido cefalorraqueano na meningite tuberculosa: diferenças nos compartimentos lombar, cisternal e ventricular. Arq Neuro-Psiquiatr, 63(2B):543-547, 2005.

22. Josephs KA, Ahlskog JE, Parisi JE, Boeve BF, Crum BA, Giannini C, Petersen RC. Rapidly Progressive Neurodegenerative Dementias. *Arch Neurol*, 66(2):201-207, 2009.
23. Josephson SA, Papanastassiou AM, Berger MS, Barbaro NM, McDermott MW, Hilton JF, Miller BL, Geschwind MD. The diagnostic utility of brain biopsy procedures in patients with rapidly deteriorating neurological conditions or dementia. *J Neurosurg*, 106:72-75, 2007.
24. Kallenberg K, Schulz-Schaeffer WJ, Jastrow U, Poser S, Meissner B, Tschampa HJ, Zerr I, Knauth M. Creutzfeldt-Jakob disease: comparative analysis of MR imaging sequences. *AJNR*, 27(7):1459-62, 2006.
25. Kelley BJ, Boeve BF, Josephs KA. Rapidly Progressive Young-Onset Dementia. *Cogn Behav Neurol*, 22(1):22-27, 2009.
26. Lan SH, Chang WN, Lu CH, Lui CC, Chang HW. Cerebral infarction in chronic meningitis: a comparison of tuberculous meningitis and cryptococcal meningitis. *Q J Med* 2001; 94: 247-253, 2001.
27. Lindenberg ASC, Chang MR, Paniago AMM, Lazéra MS, Moncada PMF, Bonfim GF, Nogueira AS, Wanke B. Clinical and epidemiological features of 123 cases of cryptococcosis in Mato Grosso do Sul, Brazil. *Rev Inst Med trop S Paulo*, 50(2):75-78, 2008.
28. Moreira DM, Oliveira Jr AC, Nacif MS, Engelhardt E. A artéria de Percheron e infartos talâmicos bilaterais. *Rev Bras Neurol*, 44(1):35, 2008.
29. Pereira E. Diffusion-weighted sequence on MRI for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arq Neuro-Psiquiatr*, 60 (4):906-908, 2002.
30. Prashanth LK, Taly AB, Ravi V, Sinha S, Arunodaya GR. Adult onset subacute sclerosing panencephalitis: clinical profile of 39 patients from a tertiary care centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77:630-633, 2006.
31. Ramos-Rivas M, Rojas-Velasco G, Acuña-Hidalgo R, Márquez-Valero OA, Arellano-Bernal RH, Castro-Martínez E. Encefalitis límbica paraneoplásica: una entidad de difícil diagnóstico. *Rev Neurol*, 48(6):311-316, 2009.
32. Rehman HU. Primary angitis of the central nervous system. *J R Soc Méd*, 93(11):586-588, 2000.
33. Rosenbloom MH, Smith S, Akdal G, Geschwind MD. Immunologically Mediated Dementias. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 9(5):359-367, 2009.
34. Rosenfeld MR, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis associated with small-cell lung cancer. *Commun Oncol*, 4:491-494, 2007.
35. Schiess N, Pardo CA. Hashimoto's encephalopathy. *Ann N Y Acad Sci*, 1142:254-265, 2008.
36. Sethi S, Das A, Kakkar N, Banga SS, Prabhakar S, Sharma M. Neurosyphilis in a tertiary care hospital in north India. *Indian J Med Res*, 122:249-253, 2005.
37. Takada LT, Camiz P, Grinberg LT, Leite CC. Non-inflammatory cerebral amyloid angiopathy as a cause of rapidly progressive dementia: A case study. *Dement Neuropsychol*, 3(4):352-357, 2009.
38. Tschampa HJ, Kallenberg K, Urbach H, Meissner B, Nicolay C, Kretzschmar HA, Knauth M, Zerr I. MRI in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a study on inter-observer agreement. *Brain*, 128(9):2026-2033, 2005.
39. Tschampa HJ, Neumann N, Zerr I, Henkel K, Schröter A, Schulz-Schaeffer WJ, Steinhoff BJ, Kretzschmar HA e Poser S. Patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies mistaken for Creutzfeldt-Jakob disease *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 71:33-39, 2001.
40. Tsuchiya K, Yagishita S, Ikeda K, Sano M, Taki K, Hashimoto K, Watabiki S, Mizusawa H. Coexistence of CJD and Alzheimer's disease: an autopsy case showing typical clinical features of CJD. *Neuropathology*, 24(1):46-55, 2004.
41. Urbach H, Soeder BM, Jeub M, Klockgether T, Meyer B, Bien CG. Serial MRI of limbic encephalitis. *Neuroradiology*, 48(6):380-386, 2006.
42. Warren JD, Schott JM, Fox NC, Thom M, Revesz T, Holton JL, Scaravilli F, Thomas DGT, Plant GT, Rudge P, Rossor MN. Brain biopsy in dementia. *Brain*, 128, 2016-2025, 2005.
43. Woodruff BK. Evaluation of Rapidly Progressive Dementia. *Seminars Neurol*, 27(4):363-375, 2007.
44. Yu Y, Wei M, Huang Y, Jiang W, Liu X, Xia F, Li D, Zhao G. Clinical presentation and imaging of general paresis due to neurosyphilis in patients negative for human immunodeficiency virus. *J Clin Neurosci*, 17(3):308-310, 2010.