

DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB

Data de aceite: 02/09/2023

Lethícia Fernandes Jorge

Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
<https://orcid.org/0000-0002-1540-9517>

Maria Clara Garcia de Oliveira

Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
<https://orcid.org/0009-0003-2937-3230>

Sérgio Antônio Murad Neto

Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
<https://orcid.org/0000-0001-8490-6050>

Ray Braga Romero

Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
<https://orcid.org/0000-0003-3603-6067>

das doenças priônicas é a conversão da forma celular normal da proteína príon codificada pelo hospedeiro (PrP^c) em uma isoforma anormal designada PrP^{Sc} (HILL *et al.*, 2003). Apesar de não se saber a função exata da proteína príon, sabe-se que o acúmulo anormal dessas proteínas pode ocasionar degeneração neuronal frequentemente fatal.

Existem três grupos principais de doenças priônicas humanas: esporádicos, genéticos e adquiridos. A DCJ esporádica é a patologia priônica que mais acomete os seres humanos, sendo responsável por cerca de 90% dos casos envolvendo príons (HERMANN *et al.*, 2021). Tem sido descrita desde 1920 como uma doença que causa uma deterioração neurológica rápida e óbito em pouco tempo. Além disso, existem diferentes subtipos clínico-patológicos da DCJ com apresentações variáveis. A acentuada heterogeneidade clínica observada na forma esporádica ainda não foi explicada, mas está correlacionada a

INTRODUÇÃO

A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) é uma doença rara e fatal do sistema nervoso que se enquadra dentro das encefalopatias espongiformes transmissíveis ou também chamadas, doenças priônicas. A característica central

alta propagação de diferentes cepas de príons humanos (HILL et al., 2003).

A concentração de príons da doença varia de acordo com o indivíduo infectado, mas se sabe que áreas como o cérebro, retina e nervo óptico são mais afetadas, assim gerando sintomas neurológicos, incluindo progressão rápida da demência, sinais cerebelares e extrapiramidais, além de mioclonia e sintomas visuais. De forma geral, o pico de incidência da doença se situa em torno dos 70 anos e a progressão da doença se dá de maneira rápida com estimativa média de seis meses (OLIVEIRA, DIAS E MARQUES, 2020).

Apesar de contar com a ajuda do RT-QuIC, ressonância magnética, EEG e biomarcadores de suporte, sabe-se que o diagnóstico precoce ainda é um desafio. Além disso, DCJ representa um risco potencial de transmissão iatrogênica, pois pode incubar assintomaticamente em humanos por décadas antes de se tornar clinicamente aparente (WILSON e RICKETTS, 2006).

ETIOLOGIA

A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) é uma doença neurodegenerativa progressiva que é causada pelo acúmulo anormal e/ou metabolismo de proteínas priônicas. Dentre as encefalopatias espongiformes a DCJ é a doença priônica mais comum. (APPLEBY, APPLEBY e RABINS, 2008)

Existem quatro formas dessa doença: esporádica (etiologia desconhecida), hereditária (familiar), iatrogênica (tratamento com o hormônio do crescimento retirado de cadáveres, transplante de dura-máter ou córnea, uso de eletrodos EEG contaminados) e doença infecciosa (nova variante). (APPLEBY, APPLEBY e RABINS, 2008)

Geralmente é da forma esporádica, mas cerca de 10-15% dos casos são hereditários e esta forma de CJD é herdada de forma autossômica dominante. Em uma pequena minoria de pacientes, as doenças priônicas são adquiridas por transmissão iatrogênica ou pela variante que se dá pela exposição ao agente da encefalopatia espongiforme bovina (BSE). (APPLEBY, APPLEBY e RABINS, 2008; DEARMOND e PRUSINER, 1995)

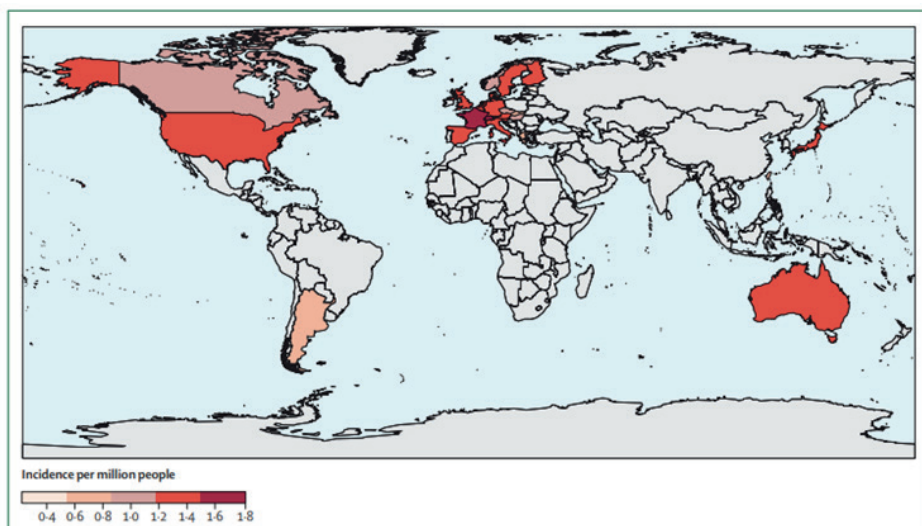
A etiologia da sCJD permanece desconhecida até hoje, porém há hipóteses de sua origem, como a PrPSc (proteína causadora da doença) que pode ser formada espontaneamente a partir de PrPC ou através de uma mutação somática relacionada à idade do gene da proteína príon PRNP. Tais mutações podem ocorrer aleatoriamente na população a uma taxa de quase 1 caso por milhão de pessoas por ano, o que corresponde aproximadamente à incidência de sCJD. A conversão espontânea geralmente ocorre em um único neurônio ou em um grupo de neurônios, possivelmente após um erro casual durante a expressão do gene PrP. O PrPSc então inicia uma reação em cadeia resultando na disseminação da doença para outros neurônios suscetíveis. (APPLEBY, APPLEBY e

EPIDEMIOLOGIA

A incidência da Doença de Creutzfeldt-Jakob no mundo é de 1-2 casos por milhão ao ano (JONES e MEAD 2020). Segundo o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos da América, o risco de contrair DCJ tem relação com aumento da faixa etária; a taxa anual média de 2016–2020 nos Estados Unidos foi de cerca de 5 casos por milhão em pessoas com 55 anos de idade ou mais (CDC, 2021).

Globalmente, os dados de incidência de CJD são coletados pela CJD International Surveillance Network EuroCJD. Estudos mostraram aumento nas taxas de incidência e mortalidade da DCJ esporádica no Reino Unido e outros países nos quais a vigilância sistemática é realizada. A principal hipótese apontada, foi a ampliação do número populacional que está na faixa etária pico de incidência. Além disso, a melhor instrução dos profissionais clínicos, mudanças na definição de caso esporádico e métodos diagnósticos mais sensíveis também foram citados como contribuintes. O declínio do número de novos casos a partir de 2018 tem como hipótese principal o atraso na obtenção de dados definitivos para os mais recentes. (UTTLEY *et al.*, 2020).

FIGURA 1



Relatórios globais de incidência esporádica da DCJ por milhão de pessoas (UTTLEY *et al.*, 2020).

Segundo o Ministério da Saúde, no Brasil, desde 2005 a DCJ integra a Lista das Doenças de Notificação Compulsória; e entre os anos de 2005 a 2014, foram notificados 603

casos suspeitos. Destes, 55 foram confirmados, 52 foram descartados, 92 foram indefinidos e 404 tiveram a classificação final ignorada ou em branco. Desde que a vigilância da DCJ foi instituída no Brasil, nenhum caso da forma vDCJ foi confirmado. (BRASIL, 2023).

Além disso, há indicação de que a maior incidência desses casos está relativamente ligada ao maior acesso às áreas com unidades de vigilância estabelecidas para encaminhamento de suspeitas de doenças relacionadas aos príons, visto que o diagnóstico ainda é um desafio. (WATSON *et al.*, 2021). O potencial de casos de DCJ serem mal diagnosticados foi mostrado pela primeira vez em um estudo de 1995, no qual apenas cerca de 60% dos casos de doença priônica foram identificados clinicamente durante a vida após uma análise de amostras de tecido de pacientes que morreram de demência (UTTLEY *et al.*, 2020). Portanto, a incidência relatada de qualquer tipo de DCJ ainda pode ser uma subestimação da incidência real de mortes por essa doença, na ausência de exame patológico comprovatório.

CARACTERIZAÇÃO

A doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD) faz parte de um grupo de patologias conhecidas como doenças priônicas (ou chamadas de encefalopatia espongiforme transmissível). São um conjunto de doenças caracterizadas por serem neurodegenerativas, progressivas e fatais, caracterizadas neuro patologicamente pela deposição de proteína priônica anormal, vacuolização espongiforme, perda neuronal e proliferação de astrócitos, podendo acometer tanto animais como humanos. A característica mais evidenciada nessas enfermidades é a transformação da forma celular normal de uma proteína (PrPC) do hospedeiro codificada da proteína do príon, para uma incomum (PrPSc). Essa proteína é, portanto, essencial no que abrange a causa, o diagnóstico e a classificação da doença. A forma anormal é reconhecida basicamente por ser insolúvel no que tange a resistência aos detergentes e parcial à degradação por parte das proteases, diferindo assim, da forma celular normal (OLIVEIRA, DIAS E MARQUES, 2020).

Descrita pela primeira vez por Hans Gerhard Creutzfeldt e Alfons Jakob, nos anos 20 na Alemanha como encefalopatia espongiforme subaguda, a doença de Creutzfeldt-Jakob acomete o ser humano e possui uma rápida progressão neurodegenerativa. Como dito anteriormente, é uma doença priônica, portanto, seu agente etiológico é o príon - partícula infecciosa de reduzido tamanho (chegando a ser menor que os agentes virais), composta somente por proteínas, sendo resistente e estável (ARAUJO e DE OLIVEIRA, 1998).

A doença tem um alto poder de transmissibilidade, explicado pelas modificações espongiformes no sistema nervoso central, associado aos aspectos neuropatológicos. É comumente associada a sintomas de perda de memória, tremores e desordem cerebral,

em razão da sua caracterização neurodegenerativa. Outro aspecto da patologia, é ser ocasionada de forma esporádica, não possuindo aspecto de transmissibilidade na maioria dos casos. Além disso, sua evolução ocorre de maneira acelerada e apesar dos inúmeros avanços no entendimento da doença, seu prognóstico é grave, levando o indivíduo a óbito de maneira muito rápida (UTTLEY *et al.*, 2020).

A patologia em questão é a doença priônica humana mais usual, com 1-2 casos por milhão de população por ano, o que representa cerca de 85% da incidência anual na maioria dos países (HERMANN *et al.*, 2021). Existem quatro formas que a doença pode se manifestar, sendo distinguidas essencialmente pela sua etiologia e por fenótipos clínico-patológicos que se diferem.

ALTERAÇÕES

Por ser uma patologia do tipo Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET), as alterações da doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) acontecem de maneira neurológica, provocando modificação espongiforme no cérebro dos acometidos que pode ser observada no exame microscópico do cérebro. No caso da DCJ, o que causa e transmite a doença é o príon, molécula proteica com alto potencial de infecção (JONES e MEAD 2020).

Apesar das doenças hereditárias de príon serem rapidamente sub-classificadas conforme a mutação do PRNP, os subtipos de doença de Creutzfeldt-Jakob foram até certo tempo, diferenciadas apenas por critérios clínico-patológicos. A partir desses critérios, percebe-se que as principais classificações da doença são: Hereditária; Esporádica, latrogênica e a Variante da Doença de Creutzfeldt-Jakob (vDCJ). Todas essas variações acontecem em razão da deposição de uma forma anormal (PrP^{Sc}) de uma proteína celular normal (PrP^C) localizada no tecido do sistema nervoso central. (UTTLEY *et al.*, 2020).

A forma hereditária da DCJ acontece em razão de uma mutação herdada no príon, mais especificamente no gene que codifica a formação da proteína priônica. A forma esporádica é a variação mais comum da doença, acometendo na maioria das vezes indivíduos na média de 55 a 70 anos. Ainda não foi identificada a origem da infecção nessa forma da doença. A forma iatrogênica da DCJ é ocasionada em decorrência de procedimentos cirúrgicos ou através do uso de eletrodos intracerebrais ou instrumentos neurológicos não esterilizados corretamente. Já a variante da DCJ (vDCJ), está relacionada com a infecção decorrente após a ingestão de carnes e derivados bovinos que foram contaminados com Encefalite Espongiforme Bovina, conhecida popularmente como doença da Vaca Louca, e acomete pessoas mais jovens, geralmente abaixo dos 30 anos (JONES e MEAD 2020).

SINTOMAS

A doença de Creutzfeldt-Jakob, sendo neurodegenerativa, caracteriza-se no geral, por apresentar uma desordem cerebral, contendo tremores e perda de memória. Apesar de apresentar diferentes formas, no geral a enfermidade inicia-se com manifestações de ataxia, afasia ou perda visual. À medida em que progride, os acometidos podem apresentar sintomas como: desordem na marcha, insônia, depressão, paralisia facial, ataques epiléticos, postura rígida, entre outros (UTTLEY *et al.*, 2020).

O início da DCJ clássica geralmente acontece na faixa etária de 45-75 anos, com seu tipo entre 60 e 65 anos. É marcada por ser uma demência multifocal que rapidamente progride, e em geral com mioclonia. Entre os sintomas variados que podem ocorrer, estão a ataxia cerebelar, cegueira cortical, sinais piramidais e sinais extrapiramidais. O avanço clínico dura semanas e evolui para mutismo acinético e morte, durante 2 a 3 meses. A morte pode acontecer em média, em até 6 meses (HAYASHI *et al.*, 2020).

Em relação às formas esporádicas de DCJ, os casos podem se manifestar contendo um período clínico mais prolongado, durando mais de 2 anos. No que diz respeito aos sintomas, os acometidos podem apresentar ataxia cerebelar em vez de prejuízo cognitivo, marcando o quadro de DCJ atáxica (JONES e MEAD 2020).

As particularidades clínicas da DCJ com mutação V180I no gene PRNP, são únicas: possui início na terceira idade, progride gradualmente, moda esporádica e hiperintensidade edematosa cortical na ressonância magnética ponderada em difusão. Possui duração de aproximadamente 23 a 27 meses, porém, já são relatados pacientes que sobrevivem a longo prazo. Entretanto, os fatores que interferem nessa sobrevivência com um prazo maior ainda não são conhecidos (HAYASHI *et al.*, 2020).

DIAGNÓSTICO

A doença de Creutzfeldt-Jakob se apresenta com uma epidemiologia rara e se torna um desafio diagnóstico para médicos que enfrentam uma demência de progressão rápida. Isso se dificulta ainda mais tendo em vista que na maioria das vezes os resultados das biópsias de tecido cerebral são inconclusivos pois nem todas as áreas do cérebro mostrarão as alterações histológicas clássicas na DCJ, mesmo se a doença estiver presente. (MANIX *et al.*, 2015)

Devido a isso, em 1998 a Organização Mundial de Saúde (OMS), criou a definição de um caso suspeito da doença por meio de critérios para assim facilitar o profissional em sua investigação. Esses critérios se baseiam nas análises dos exames como eletroencefalograma e detecção de proteínas CSF 14-3-3 no líquido cefalorraquidiano, sinais, sintomas e história

epidemiológica do paciente. Desta forma, o caso pode ser definido como possível, provável e definitivo, mas a confirmação final só pode ser feita por meio do exame neuropatológico da isoforma patológica da proteína priônica (PrPSc) no sistema nervoso central através de uma biópsia ou necropsia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998). Posteriormente em 2009 mais critérios diagnósticos foram sugeridos como, padrões de alteração de sinal na recuperação de inversão atenuada por fluido (FLAIR) ou sequências de imagem ponderada em difusão (DWI), ou ambos, no método da ressonância magnética cerebral.

Estudos demonstraram um excelente valor de DWI como uso de exame complementar para o diagnóstico de sCJD, sendo que as sequências de imagem ponderada em difusão podem ajudar a detectar subtipos atípicos da doença priônica esporádica, visto que a maioria desses casos invariavelmente mostra anormalidades de imagem. Ademais, envolvimento simultâneo do neocórtex e estriado foi o achado mais comum, e o neocórtex foi o local mais comum de envolvimento no DWI, seguido pelo estriado, tálamo e cerebelo. (PARK *et al.*, 2021)

Comparando o valor diagnóstico da proteína 14-3-3 no líquido cefalorraquidiano (LCR), RT-QuIC e RT-QuIC na escovação nasal na doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica há resultados semelhantes, porém o RT-QuIC no LCR apresenta a maior especificidade. (BEHAEGHE *et al.*, 2018).

TRATAMENTO

Não há infelizmente até o presente momento um tratamento específico e comprovado para as doenças priônicas em humanos. Na prática o que existe é o tratamento de suporte ou sintomático em que se trata os sintomas que a doença causa, mas não a patologia em si. Atualmente o que está sendo feito é a busca por estratégias terapêuticas voltadas à prevenção do desenvolvimento das doenças priônicas, especialmente a forma esporádica. Para isso uma das abordagens a ser explorada é a interrupção da migração de proteínas príons mutadas para o sistema nervoso central. (GESCHWIND *et al.*, 2013)

A segunda abordagem é a de cura ou melhorar a qualidade de vida, isto é, a paliativa. Devido aos danos que a doença priônica provoca ao SNC a única forma de cura para essa agressão é a substituição daquele tecido neuronal lesionado por meio do transplante ou regeneração, reparo. Porém a terapia com células tronco infelizmente ainda é experimental e está em testes de desenvolvimento, mas é o que há de melhor até o presente momento pensando nos princípios e funções desse tratamento. (STEWART *et al.*, 2008)

Quanto ao paliativo o que se espera é uma melhora da qualidade de vida ou um prolongamento da expectativa dessa, sendo que para isso é necessário um composto que impeça a progressão da doença. Por exemplo, o antimalárico quinacrina e o antipsicótico

clorpromazina demonstraram eliminar os prions *in vitro*, porém apresentaram efeitos adversos de toxicidade nas doses terapêuticas e não tiveram resultados satisfatórios *in vivo* no prolongamento da expectativa de vida ou na qualidade (KORTH et al., 2001). Além disso, o uso da quinacrina, principal medicamento utilizado em estudos envolvendo a forma esporádica da doença de Creutzfeldt-Jakob não está isenta de efeitos adversos, podendo apresentar disfunção hepática e pigmentação amarelada (NAKAJIMA *et al.*, 2004).

PREVENÇÃO

A vigilância da doença de Creutzfeldt-Jakob é recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) desde a década de 1990, através da publicação de diretrizes de controle de infecção para prevenir a transmissão da doença. As diretrizes de segurança informam acerca da necessidade de protocolos e algoritmos de teste pré-procedimento com o objetivo de detectar pacientes com risco de ter DCJ. Em casos suspeitos ou confirmados, é relatado a importância da comunicação adequada da equipe e o processamento estéril de suprimentos visando o menor potencial de exposição possível, como diminuir o grupo empregado à cirurgia, dar preferência aos equipamentos descartáveis (e descartando-os por incineração), usar protetores em todos os equipamentos não descartáveis e agendar tais procedimentos no final do dia para permitir tempo adequado para descontaminação (SUN e FORRESTER, 2022).

Além disso, são adotados diversos procedimentos com o objetivo de prevenir a forma variante da doença, que pode ser adquirida pela ingestão de carne e subprodutos infectados. Dentre os procedimentos mais realizados, estão a inspeção periódica do gado com o objetivo de detectar Encefalite Espongiforme Bovina, abate e descarte apropriados aos animais contaminados e regulamentação rigorosa da ascendência dos produtos e subprodutos de origem bovina. (BRASIL, 2023).

A vigilância contínua se dá através de bases de dados notificados e se faz extremamente necessária para a averiguação de novos casos e potenciais surtos ou surgimentos de novas doenças causadas por prions em humanos. Ademais, é fundamental a promoção de estudos genéticos em larga escala, com o objetivo de estabelecer com mais precisão quais mecanismos nesses loci de risco estão conduzindo a associação genética. A agregação de dados genéticos com parâmetros clínicos auxiliará na investigação etiológica e possível aperfeiçoamento de alvos terapêuticos (JONES e MEAD, 2020).

REFERÊNCIAS

1. ARAUJO, Abelardo de Queiroz Campos; DE OLIVEIRA, André Luiz dos Anjos. **Doenças por prions**. Revista Neurociências, v. 6, n. 1, p. 33-46, 1998.

2. APPLEBY, Brian S.; APPLEBY, Kristin K.; RABINS, Peter V. **Does the presentation of Creutzfeldt-Jakob disease vary by age or presumed etiology? A meta-analysis of the past 10 years.** The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences, v. 19, n. 4, p. 428-435, 2007.
3. BRASIL. **Doença de Creutzfeldt-Jakob.** Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dcj>. Acesso em: 11/05/2023
4. BEHAEGHE, Olivia et al. **A systematic review comparing the diagnostic value of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid, RT-QuIC and RT-QuIC on nasal brushing in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.** Acta Neurologica Belgica, v. 118, p. 395-403, 2018.
5. CDC, Centers for Disease Control and Prevention. **Creutzfeldt-Jakob Disease, Classic (CJD).** 2021. Disponível em: <https://www.cdc.gov/prions/cjd/index.html>. Acesso em: 11/05/2023.
6. DEARMOND, S J, AND S B PRUSINER. **“Etiology and pathogenesis of prion diseases.”** The American journal of pathology, v. 146, n.4, p.785-811,1995.
7. GESCHWIND, M. D et al. **Quinacrine treatment trial for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.** Neurology, v. 81, n. 23, p. 2015-2023, 2013.
8. HILL, Andrew F. et al. **Molecular classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.** Brain, v. 126, n. 6, p. 1333-1346, 2003.
9. HERMANN, Peter et al. **Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.** The Lancet Neurology, v. 20, n. 3, p. 235-246, 2021.
10. HAYASHI, Yuichi et al. **Clinicopathological findings of a long-term survivor of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease.** Prion, v. 14, n. 1, p. 109-117, 2020.
11. JONES, Emma; MEAD, Simon. **Genetic risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: Apresentação Atípica de uma Doença Muito Rara.** Neurobiology of Disease, v. 142, p. 1-7, 2020.
12. KORTH, Carsten et al. **Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion disease.** Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 98, n. 17, p. 9836-9841, 2001.
13. MANIX, Marc et al. **“Creutzfeldt-Jakob disease: updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy.”** Neurosurgical focus, v. 39, n. 5, p. E2, 2015.
14. NAKAJIMA, Masashi et al. **Results of quinacrine administration to patients with Creutzfeldt-Jakob disease.** Dementia and geriatric cognitive disorders, v. 17, n. 3, p. 158-163, 2004.
15. OLIVEIRA, Renato; DIAS, Marta; MARQUES, Inês Brás. **Doença de Creutzfeldt-Jakob: Apresentação Atípica de uma Doença Muito Rara.** Revista Científica da Ordem dos Médicos, [S. l.], v. 34, n. 9, p. 1-5, 27 fev. 2020.
16. PARK, Ho Young et al. **Diagnostic value of diffusion-weighted brain magnetic resonance imaging in patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review and meta-analysis.** European radiology, v. 31, n. 12, p. 9073-9085, 2021.
17. SUN, Beatrice J.; FORRESTER, Joseph D. **Prevention of Creutzfeldt-Jakob Disease in Patients Undergoing Surgery.** JAMA Network Open, v. 5, n. 3, p. e221561-e221561, 2022.

18. STEWART, Lesley A. et al. **Systematic review of therapeutic interventions in human prion disease**. *Neurology*, v. 70, n. 15, p. 1272-1281, 2008.
19. UTTLEY, Lesley et al. **Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation**. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 20, n. 1, p. e2-e10, 2020.
20. WORLD HEALTH ORGANIZATION: **Global Surveillance, Diagnosis, and Therapy of Human Transmissible Spongiform Encephalopathies: Report of a WHO Consultation**. Geneva: World Health Organization, 1998.
21. WILSON, K.; RICKETTS, M.N. **A new human genotype prone to variant Creutzfeldt-Jakob disease**. *BMJ*, v. 332, n. 7551, p. 1164-1165, 2006.
22. WATSON, N. *et al.* **A importância da vigilância internacional contínua para a doença de Creutzfeldt-Jakob**. *Nat Rev Neurol*, v. 17, p. 362–379, 2021.