

PRIONOPATIA VARIAVELMENTE SENSÍVEL À PROTEASE

Data de aceite: 02/09/2023

Bruna Gonzatti Batista

Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
<https://orcid.org/0000-0001-6481-8950>

Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga

Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
<https://orcid.org/0000-0002-4131-9320>

Luana Marcondes Emergente Caproni

Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
<https://orcid.org/0000-0002-0431-1063>

Fiorita Gonzales Lopes Mundim

Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
<https://orcid.org/0000-0002-7375-4108>

ao óbito (AIZPURUA et al., 2019). São doenças caracterizadas por um acelerado declínio na cognição e no movimento com características de disfunção cerebral e cerebelar (ARAUJO et al., 2013). Neste grupo estão 5 doenças: Doença de Creutzfeldt-Jakob, doença de Gerstmann-Straussler-Schinker, insônia fatal, kuru e prionopatia variavelmente sensível à protease (VPSPr) (AIZPURUA et al., 2019). A VPSPr é a doença priônica relatada mais recentemente e, em geral, apresenta uma tríade de sintomas com alterações de linguagem, psiquiátricas e transtorno cognitivo (ARAUJO et al., 2013).

INTRODUÇÃO

As doenças priônicas humanas são um grupo de doenças neurodegenerativas raras (BONDA et al, 2016). Ocorrem pelo acúmulo, exclusivamente, de pequenas partículas proteicas infecciosas, chamados de príons, os quais possuem curtos períodos de incubação e progressão

ETIOLOGIA

A doença priônica humana ganhou notoriedade, pela primeira vez, na década de 1950 quando D. Carleton Gajdusek, médico e pesquisador dos EUA, foi chamado na região de Papua Nova Guiné para investigar uma “doença estranha, semelhante a encefalite” (ARAUJO et

al., 2013). Somente em 2008, a prionopatia variável sensível à protease foi identificada (CAMILO et al., 2020).

As doenças priônicas tem diversas etiologias, posto que podem ser adquiridas por infecção, surgir esporadicamente ou serem herdadas geneticamente (ARAUJO et al., 2013). A VPSP_r pode ser adquirida por transmissão iatrogênica, ocorre pela introdução do príon presente no meio externo no organismo. A maioria desses casos são fruto da administração de hormônio de crescimento humano e enxerto de dura-máter de cadáver contaminados por príon. Outras fontes são a contaminação por sangue, córneas e instrumentação neurocirúrgica infectado. Estudos indicam que os procedimentos de descontaminação e esterilização podem ser insuficientes para remover os príons dos materiais cirúrgicos. Uma vez que o tecido neural apresenta maior carga infecciosa da doença, há maior risco para pacientes neurocirúrgicos e profissionais da saúde. (ARAUJO et al., 2013)

A proteína priônica patológica (PrP^{Sc}) é uma isoforma da proteína hospedeira normal celular (PrP^C), esta última é encontrada principalmente na membrana plasmática da superfície celular do sistema nervoso central, mais precisamente na superfície externa dos neurônios. A PrP^C é codificada pelo gene PRNP no cromossomo 200, possui conformação rica em α -hélice e poucas folhas β , e pode ser digerida por proteases. A forma anormal dessa proteína tem uma conformação rica em folhas β com uma região C-terminal, o que a torna parcialmente resistente à degradação proteolítica. Dessa forma, a causa da diferença funcional entre PrP^C e PrP^{Sc} é atribuída à sua variação na estrutura. (AIZPURUA et al., 2019; ARAUJO et al., 2013)

Após a transformação do PrP^C em príon, essa proteína modificada se desprende da membrana celular e é absorvida pelas células. Dentro da célula, a PrP^{Sc} é captada pelas vesículas e se acumula no lisossomo fazendo com que inchem e estourem, liberando enzimas proteolíticas e ocasionando morte celular. O príon, além de ser neurotóxico, tem a capacidade de afetar todo o cérebro do hospedeiro causando danos permanentes.

Outro modo de infecção é através da hereditariedade de genes mutantes, responsável por aumentar a probabilidade de mudança conformacional da PrP^C em príons. (AIZPURUA et al., 2019)

EPIDEMIOLOGIA

Mesmo com poucos anos de esclarecimento, estudos indicam que a prionopatia sensível à protease afeta de 2 a 3 pessoas por 100 milhões por ano. Consideramos a idade média para o início da doença ao redor dos 70 anos e período de incubação de 2 anos. (ARAUJO et al., 2013)

A VPSP_r pode ocorrer em qualquer genótipo do códon 129 no gene da proteína

prionica humana (PRNP), contudo é sabido que a prevalência da doença é diferente entre eles, sugerindo um fator de risco, 62% dos casos de VPSPr são do tipo V/V, 26% são M/V e 12% são M/M (ARAUJO et al., 2013; BONDA et al., 2016). Cerca de 30% dos afetados têm história familiar de demência (ARAUJO et al., 2013).

Até o momento, foram relatados trinta e sete casos da doença, representando de 0,7 a 1,7% de todas as doenças esporádicas de príons. (CAMILO et al., 2020)

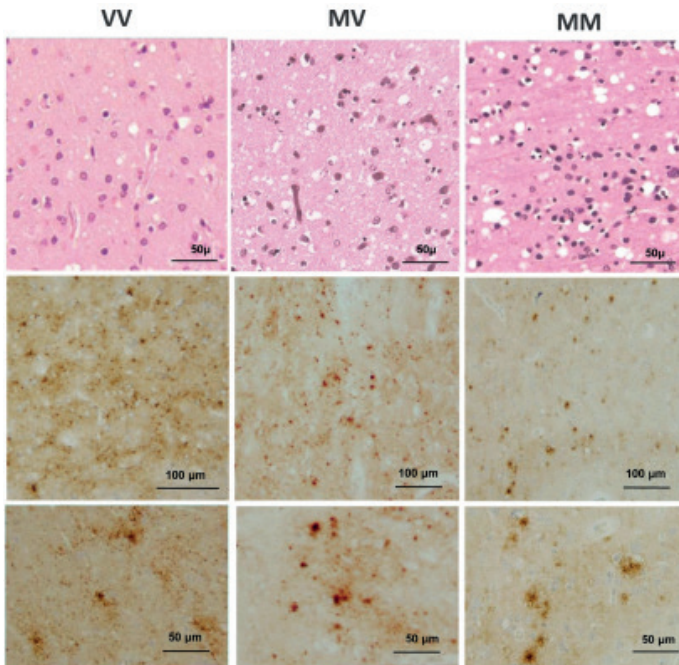
CARACTERIZAÇÃO

Pode-se diferenciar a prionopatia variavelmente sensível à protease de outras prionopatias devido a maior facilidade de suas enzimas degradarem príons (WILL e CHEFE, 2008). Ela foi identificada em 2008 com base em um estudo de indivíduos dos EUA, definida em 2010, como uma doença prionica esporádica. Desde então, 37 casos foram relatados, consistente com uma taxa de prevalência de 1% a 2% para todas as doenças esporádicas de príons, sendo representada por 3% de todas as prionopatias (GAMBETTI et al., 2008). As VPSPr afeta pacientes que abrigam qualquer um dos três genótipos: MM, MV e VV no códon polimórfico 129 do gene da proteína prion (PrP), com VPSPr VV representando 65% de todos os casos de VPSPr. Além disso, a influência do genótipo no fenótipo, embora, presente, é sutil. Essas diferenças apontam para um papel distinto do genótipo 129 como fator de risco e implicam que os mecanismos etiológico-patogenéticos das duas doenças a sCJD da VPSPr. (NOTORI et al., 2018).

ALTERAÇÕES

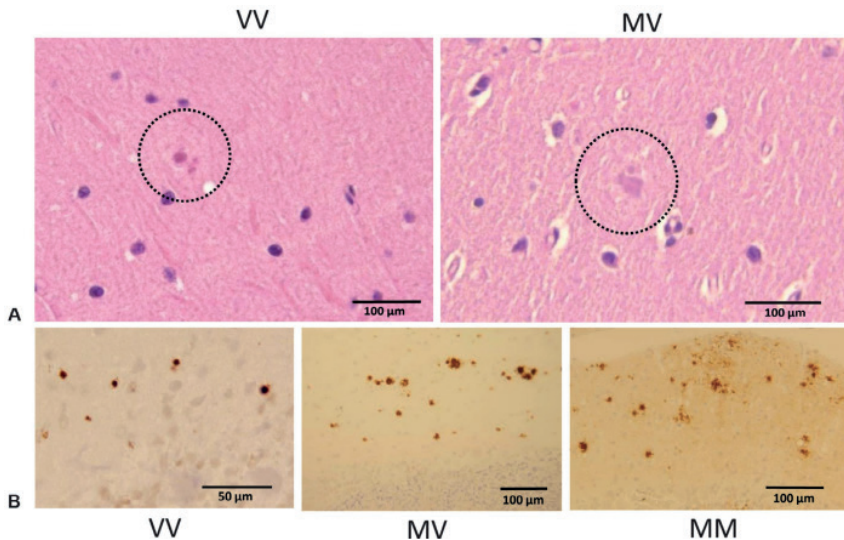
A neuropatologia compreende principalmente pela degeneração espongiiforme moderada, miniplacas amilóides de PrP (figura 1) e uma deposição de PrP em alvo ou em placa (figura 2).

FIGURA 1



Degeneração espongiiforme e padrão imuno-histoquímico da proteína priônica (PrP) nos três genótipos de prionopatia variavelmente sensível à protease (VSPPr) (NOTARI et al., 2018).

FIGURA 2



Histopatologia e imunohistoquímica da proteína priônica (PrP) da camada molecular cerebelar. (A) Miniplacas frequentemente com múltiplos núcleos em VSPPr-129VV e -129MV. (B) As miniplacas imunomarcam intensamente como estruturas redondas, compactas e com bordas bem definidas nos genótipos VSPPr 129VV e 129MV (ZOU et al., 2010).

SINTOMAS

A idade média de início foi de 70 anos e a duração da doença foi de 2 anos, embora casos com duração superior a 6 a 7 anos tenham sido descritos na literatura (APPLEY et al., 2009 e HEAD et al., 2013). A apresentação inicial é caracterizada por déficits corticais, subcorticais e cerebelares posteriores, com declínio cognitivo presente em qualquer estágio da doença (PUOTI et al., 2012). O polimorfismo do códon 129 afeta a duração e a intensidade dos sintomas, pois nos casos de MM, a afasia é rara (ZOU et al., 2010). Os sintomas incluem um ou mais grupos de sinais, como anormalidades mentais, como alterações de humor e comportamento, perda de inibição, sentimentos intensos de bem-estar, perda de interesse ou apatia nas atividades diárias, distúrbios de fala e linguagem, declínio cognitivo progressivo. (NOTARI, 2018). Os casos de homocigotos para metionina apresentam sintomas com sintomas psiquiátricos, afasia, parkinsonismo e ataxia, ademais, presença de valina resulta em uma duração dos sintomas mais curta (ZOU et al., 2010).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da prionopatia variavelmente sensível à protease (VPSPr) é baseado em sinais e sintomas característicos, achados do sistema nervoso e teste genético. Devido a apresentação dos sinais e sintomas clínicos é facilmente confundida com demência, ocorrendo uma grande dificuldade de estabelecer o diagnóstico. (ARAUJO et al., 2013)

Existem ferramentas úteis que podem auxiliar no processo de diagnóstico, como a ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica, sendo possível à análise de aglomerados de placas amilóides que causam uma perda neuronal e levam aos sintomas da doença. Exames como o teste biomarcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR) para a proteína 14-3-3 e eletroencefalograma (EEG) demonstrando ondas agudas periódicas podem ser úteis (BONDA et al., 2016). Apesar disso, não são tão proveitosos e o diagnóstico definitivo da VPSPr só pode ser feito através da análise tecidual cerebral ou da amígdala, por meio de estudos imunohistológicos e genéticos (CAMILO et al., 2020).

TRATAMENTO

As doenças esporádicas de prion fazem parte de um conjunto de doenças neurodegenerativas caracterizadas por apresentarem um declínio rápido da cognição e movimento (AIZPURUA et al., 2019). Todas doenças causadas por príons são incuráveis e sempre fatais. A sobrevida é de cerca de 1 ano ou menos para os pacientes que apresentam a forma esporádica da doença (CAMILO, et al. 2020). Pela sua característica fatal, o tratamento para a prionopatia variavelmente sensível à protease é apenas de suporte,

focando no alívio dos sintomas e em ações de conforto (ARAÚJO et al., 2013).

PREVENÇÃO

Os príons se mostram resistentes aos métodos de antissepsia convencionais. Isso demonstra uma grande preocupação na saúde pública, logo que, a manipulação de instrumentos cirúrgicos e tecidos contaminados apresentam um elevado risco de contágio (DIACK et al., 2014). A transmissão da doença pode ocorrer por meio de diversos procedimentos, apesar de que grande maioria ocorre por enxerto de tecido contaminado de hormônio de crescimento (HGH) ou dura máter. Casos de pacientes contaminados, mesmo que raros, por meio de transfusão sanguínea, transplante de córnea e eletrodos de profundidade EEG contaminados já foram registrados (BONDA et al., 2016).

Devido a dificuldade de diagnóstico de pacientes neurocirúrgicos que apresentam a doença priônica, ações de segurança devem ser aplicadas para impedir o contágio por meio dos instrumentos cirúrgicos. A execução cautelosa das precauções pode afastar a ameaça da transmissão do Prion. Diante disso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) sugere os devidos parâmetros de prevenção: todos funcionários envolvidos no procedimento devem ser informados das precauções recomendadas; equipe operacional deve ter tempo para obtenção de instrumentos e equipamentos adequados; equipe deve ser treinada para protocolos específicos que devem ser seguidos. Para culminar a prevenção, é recomendado que os instrumentos cirúrgicos utilizados no procedimento passem por uma autoclavagem a vapor a 132 °C durante 1h e imersão em hidróxido de sódio 1N ou 10% de solução de hipoclorito de sódio durante 1h. (BONDA et al., 2016).

REFERÊNCIAS:

1. AIZPURUA, Miren et al. **Variably protease-sensitive prionopathy mimicking frontotemporal dementia**. *Neuropathology*, v. 39, n. 2, p. 135-140, 2019.
2. APPLEBY, Brian S. et al. **Characteristics of established and proposed sporadic Creutzfeldt-Jakob disease variants**. *Archives of neurology*, v. 66, n. 2, p. 208-215, 2009.
3. ARAÚJO, Abelardo QC. **Prionic diseases**. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, v. 71, p. 731-737, 2013.
4. BONDA, David J. et al. **Human prion diseases: surgical lessons learned from iatrogenic prion transmission**. *Neurosurgical focus*, v. 41, n. 1, p. E10, 2016.
5. CAMILO, Rayani Thaysmim de Oliveira. **Doenças priônicas e seus aspectos gerais**. Fundação Educacional Vale do São Francisco– FEVASF-MG. 2020.

6. DIACK, Abigail B et al. **Variably protease-sensitive prionopathy, a unique prion variant with inefficient transmission properties.** Emerging infectious diseases, v. 20, n.12, p. 1969-79, 2014.
7. GAMBETTI, Pierluigi et al. **A novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease.** Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, v. 63, n. 6, p. 697-708, 2008.
8. HEAD, Mark W. et al. **Variably protease-sensitive prionopathy in the UK: a retrospective review 1991–2008.** Brain, v. 136, n. 4, p. 1102-1115, 2013.
9. NOTARI, Silvio et al. **Variably protease-sensitive prionopathy.** Handbook of clinical neurology, v. 153, p. 175-190, 2018.
10. PUOTI, Gianfranco et al. **Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis.** The Lancet Neurology, v. 11, n. 7, p. 618-628, 2012.
11. WILL, Robert; HEAD, Mark. **A new prionopathy.** Annals of neurology, v. 63, n. 6, p. 677-678, 2008.
12. ZOU, Wen-Quan et al. **Variably protease-sensitive prionopathy: a new sporadic disease of the prion protein.** Annals of neurology, v. 68, n. 2, p. 162-172, 2010.