

## CREUTZFELDT-JAKOB VARIANTE

*Data de aceite: 02/09/2023*

### **Helena da Silva Mendonça**

Universidade José do Rosário Vellano  
Alfenas – Minas Gerais  
<https://orcid.org/0000-0003-1179-1613>

### **Lara Cardoso Costa**

Universidade José do Rosário Vellano  
Alfenas – Minas Gerais  
<https://orcid.org/0009-0003-4035-0478>

### **Mariana Lasmar Corrêa**

Universidade José do Rosário Vellano  
Alfenas – Minas Gerais  
<https://orcid.org/0009-0007-0854-2065>

### **Ray Braga Romero**

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

no sistema nervoso central, na sua forma não patogênica, denominada príon celular e, apesar de ainda não terem sido completamente elucidadas todas as suas funções, acredita-se que estes participem da regulação de processos antioxidativos e desempenhem funções importantes na manutenção da homeostasia do organismo (SAKUDO et al., 2011).

A etiologia da DCJ pode apresentar um componente genético, esporádico ou adquirido, que contabilizam 85%, 10-15% e menos de 5% dos casos, respectivamente. A forma genética da doença diz respeito a mutações que ocorrem no gene PRNP, responsável pela codificação do príon celular, ocasionando sua substituição pela forma infecciosa e mal dobrada (PrPsc). Já a forma esporádica está associada a uma manifestação sem uma causa definida. A forma adquirida, por sua vez, corresponde a variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (vDCJ), que será abordada neste capítulo (MACKENZIE e WILL, 2017; UTTLEY et

## INTRODUÇÃO

A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) compõe um grupo de patologias neurodegenerativas progressivas causadas por príons (UTTLEY et al., 2020). Os príons são proteínas comumente encontradas no organismo, especialmente

al., 2020; WATSON et al., 2021).

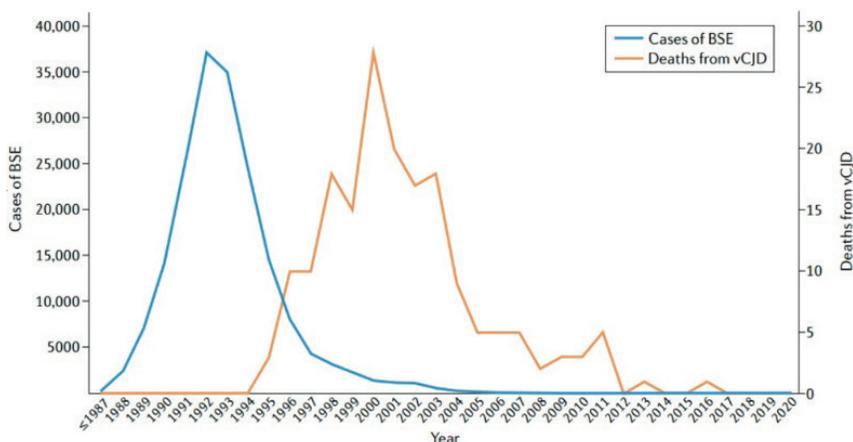
A primeira menção à vDCJ foi feita em 1996, no Reino Unido, quando foram estabelecidas relações entre o consumo de carne bovina contaminada e a doença encefalite espongiforme (BARCELOS et al., 2019; BISHOP et al., 2006; BRANDEL e KNIGHT, 2018; WATSON et al., 2021). Diante de suas repercussões neurológicas, a doença tornou-se conhecida pelo termo depreciativo “doença da vaca louca” (BRANDEL e KNIGHT, 2018).

## ETIOLOGIA

O principal meio de contágio da vDCJ se dá pelo consumo de produtos alimentícios contaminados pelo agente causador da encefalopatia espongiforme (FIGURA 1) (BRANDEL e KNIGHT, 2018; GILL et al., 2020; UTTLEY et al., 2020). De fato, os primeiros diagnósticos foram feitos no Reino Unido, local de maior prevalência da doença bovina (BRANDEL e KNIGHT, 2018), e ensaios utilizando o método Western Blot para detecção de proteínas, confirmaram a similaridade entre os príons responsáveis por essas duas doenças (BRANDEL e KNIGHT, 2018; COLLINGE et al., 1996; RITCHIE et al., 2009).

Apesar de já bem estabelecida a relação entre o consumo de carne contaminada com o desenvolvimento da doença, estudos apontaram a existência também de fatores genéticos capazes de predispor o desenvolvimento da patologia priônica variante e a existência da possibilidade de contaminação por transfusão sanguínea e através de materiais contaminados. (BARCELOS et al., 2019; BISHOP et al., 2006; BRANDEL e KNIGHT, 2018; MACKENZIE e WILL, 2017; MOK et al., 2017; SEED et al., 2018; UTTLEY et al., 2020).

FIGURA 1



Relação entre casos de encefalite espongiforme bovina e mortes pela forma variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (WATSON et al., 2021).

## EPIDEMIOLOGIA

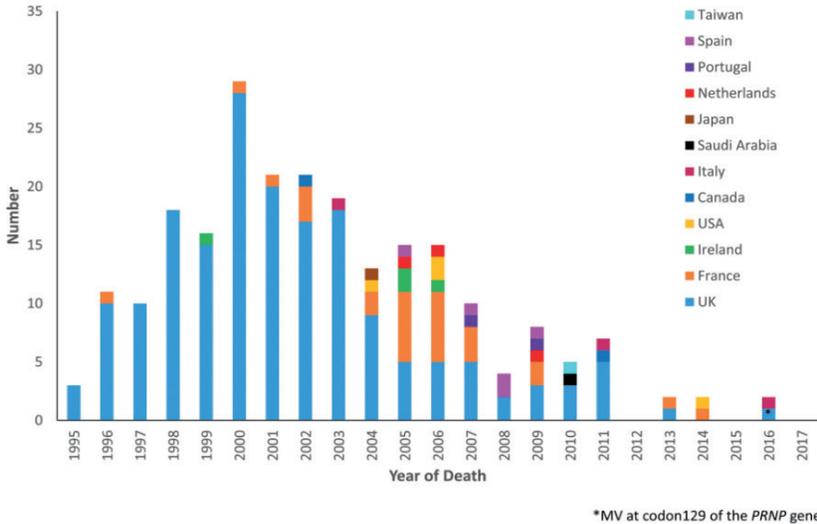
A importância do controle dos casos da vDCJ para a saúde pública, levou, em 1990, à criação do National CJD Research & Surveillance Unit (NCJDRSU), órgão que atua no monitoramento dos casos da doença no Reino Unido, em colaboração com outras instituições com o mesmo objetivo (NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT. 29<sup>TH</sup> ANNUAL REPORT, 2020).

A apresentação vCJD teve início em 1996, no Reino Unido, região de principal acometimento da encefalite espongiforme, que teve origem nos anos 80 e constituiu-se como o principal precursor da doença. Ao lado do Reino Unido está a França como o segundo país mais afetado (BRANDEL e KNIGHT, 2018).

Diferentemente da forma esporádica da CJD, a variante afeta principalmente jovens, que tipicamente apresentam o início dos sintomas após um período de aproximadamente 15 anos de incubação (MACKENZIE e WILL, 2017), em uma idade média de 26 anos (NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT. 29<sup>TH</sup> ANNUAL REPORT, 2020; SEED et al., 2018; WADSWORTH et al., 2001). Segundo a NCJDRSU, até o ano de 2020, 178 casos, entre prováveis e confirmados, foram notificados, todos apresentando um desfecho letal após cerca de 14 meses decorridos desde o início dos sintomas (NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT. 29<sup>TH</sup> ANNUAL REPORT, 2020).

Números apontam que o pico da doença ocorreu em 2000, contabilizando um total de 28 mortes, seguido de um período de declínio desde então (DIACK et al., 2019), tendo sido o último caso notificado em 2016 (FIGURA 2) (NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT. 29<sup>TH</sup> ANNUAL REPORT, 2020). Apesar de não parecer haver diferenças entre os sexos no acometimento da doença (BRANDEL e KNIGHT, 2018), o último relatório da NCJDRSU aponta uma prevalência em indivíduos do sexo masculino, que representaram 58% dos casos notificados até 2020, contra 42% do sexo feminino (NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT. 29<sup>TH</sup> ANNUAL REPORT, 2020).

**FIGURA 2**



Mortes por ano e país pela variante da doença de Creutzfeldt-Jakob. (MACKENZIE e WILL, 2017).

Um estudo de uma trilogia de pesquisas que analisaram a presença do príon PrP<sup>Sc</sup> em tecidos linfoides apontou que a doença pode ter tido origem nos anos 70, antes do suposto início em 1996 (GILL et al., 2020). Além disso, o aparente declínio apresentado pela doença pode ter sido em função da ausência de sintomas da fase pré-clínica, que ainda podem se manifestar como uma nova onda de casos, como resultado de um longo período de incubação e contaminação secundária viabilizada por indivíduos assintomáticos (NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT. 29<sup>TH</sup> ANNUAL REPORT, 2020; UTTLEY et al., 2020; WATSON et al., 2021).

## CARACTERIZAÇÃO

Uma característica até então não conhecida em outras patologias causadas por príons e que aparenta ser exclusiva da forma vDCJ, é que nesse tipo de apresentação há acúmulo da proteína anômala em tecidos linfoides periféricos. (BRANDEL e KNIGHT, 2018; WATSON et al., 2021).

Os príons do tipo PrP<sup>Sc</sup> podem ser detectados em diferentes concentrações em linfonodos, baço, apêndice e tonsilas palatinas, estes dois últimos destacando-se como os primariamente detectáveis (BRANDEL e KNIGHT, 2018; UTTLEY et al., 2020). Foi esse detalhe que viabilizou pesquisas com o intuito de esclarecer o comportamento da doença a depender do tipo de genótipo encontrado no gene PRNP e a possibilidade de transmissão

a partir de transfusão sanguínea.

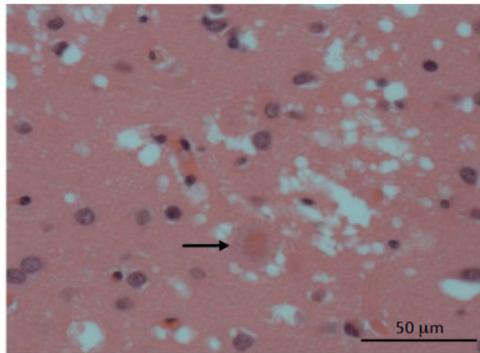
Os polimorfismos encontrados na região de códon 129, podem ser homocigotos ou heterocigotos, sendo as possibilidades: metionina-metionina, valina-valina ou metionina-valina. A princípio, baseando-se nos casos confirmados conhecidos da patologia, descartava-se a possibilidade de que a doença pudesse se desenvolver em genótipos diferentes de homocigóticos para metionina (BRANDEL e KNIGHT, 2018), porém, em 1999, um caso de heterocigose infectado com o príon foi identificado por autópsia no baço de um indivíduo que foi submetido à transfusão de sangue de um doador posteriormente descoberto portador da vCJD (PEDEN et al., 2004). O primeiro caso confirmado em um heterocigoto foi publicado em 2017 (MOK et al., 2017).

A partir dessa nova perspectiva, Hilton et. al analisaram apêndices retirados em cirurgias de rotina no Reino Unido e alertaram para a existência de indivíduos infectados com a doença, porém assintomáticos, e, portanto, passíveis de transmitir a doença. Em comparação com o material controle foram encontrados três apêndices positivos em um total de 12.674 amostras, que foram reanalisados por Ironside et. al sob o ponto de vista genético e, pela primeira vez, comprovou-se a contaminação de indivíduos homocigóticos também para valina (HILTON et al., 2004; IRONSIDE et al., 2006).

A explicação para a transmissão efetiva para todas as linhagens acompanhada da superior notificação para casos homocigóticos para metionina foi abordada em um estudo que analisou a real influência do genótipo na propensão de se desenvolver a isoforma PrPsc. Camundongos com os três tipos de genótipos foram geneticamente modificados para expressarem a proteína humana PrPc e submetidos à inoculação da forma vDCJ. Neste estudo, Bishop et. al apontaram diferenças no que diz respeito aos tempos de incubação e à susceptibilidade e algumas leves particularidades nas evidências de acometimento do sistema nervoso central nos diferentes genótipos (BISHOP et al., 2006).

O polimorfismo do tipo homocigótico para metionina no códon-129 demonstrou um maior potencial de transmissibilidade acompanhado de menor tempo de incubação, com apresentação mais precoce de deposição de proteínas do tipo PrPsc seguido de vacuolização neuronal, padrão patológico da doença. Além disso, foi o único a apresentar as “*florid plaques*”, sinais de deposição priônica e amiloide no córtex cerebral patognomônicos da forma variante (FIGURA 3). Em contrapartida, o genótipo homocigoto valina-valina constituiu-se como o menos propenso à infecção, apresentando uma fase subclínica que pode ser explicada por um longo período de incubação, apesar de ter apresentado similar deposição de príons patogênicos ao do genótipo metionina-metionina. Com menos evidência de deposição dos príons PrPsc, esteve o genótipo heterocigoto metionina-valina, o polimorfismo de propensão intermediária à infecção (BISHOP et al., 2006).

**FIGURA 3**



Corte histológico de córtex frontal demonstrando sinal “florid plaque”, característico da variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (WATSON et al., 2021).

Além do PRNP, outros genes foram apontados como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento da doença variante e também na tentativa de se justificar o comportamento de predileção da doença por homocigotos metionina-metionina. Entre eles estão o gene codificador da Catepsina D, uma proteína já conhecida na Doença de Alzheimer, responsável por contribuir para a deposição amiloide comum às patologias (BISHOP et al., 2008), e o locus PLCXD3 (BISHOP, SANCHEZ-JUAN e KNIGHT, 2013).

O fato de haver deposição dos príons anômalos nos tecidos periféricos sugere a possibilidade de transmissão de forma iatrogênica da doença, uma vez que isso indica o acesso à circulação por essas proteínas, o que viabiliza a sua transmissão por meio do sangue e de materiais contaminados (SEED et al., 2018). Indivíduos em fase pré-clínica já apresentam os príons PrP<sup>sc</sup> incubados em tecidos linfoides (UTTLEY et al., 2020), e o tempo médio de incubação da forma vDCJ é de cerca de 15 anos (BRANDEL e KNIGHT, 2018), sendo assim, um indivíduo assintomático representa um alto risco de contaminação até que seja detectada sua infecção.

Um agravante para essa situação reside na diferença de sensibilidade encontrada entre os testes disponíveis para detectar os príons responsáveis por causar a doença (UTTLEY et al., 2020), haja vista que, dependendo do teste de escolha, obtém-se um alto número de falsos negativos e, por consequência, um controle insuficiente dos casos.

Os casos de infecção detectados em indivíduos submetidos à transfusão de sangue de doadores portadores da patologia priônica alertaram para o risco de contaminação secundária através de procedimentos médicos, cirurgias, transfusões sanguíneas e de órgãos, e levou à criação de protocolos específicos de descontaminação e implementação de medidas regulatórias, a fim de conter casos iatrogênicos da doença (BARCELOS et al., 2019; HILTON et al., 2004; SEED et al., 2018; UTTLEY et al., 2020).

## SINTOMAS

Segundo a classificação molecular proposta por Parchie Gambetti, existem seis tipos clínicos distintos. As duas variantes mioclônicas representam aproximadamente 70% dos casos e estão associadas ao fenótipo “DCJ clássica”. Nesse fenótipo, observa-se demência rapidamente progressiva em idades avançadas, acompanhada de mioclonias precoces e uma duração curta da doença, com média de 3,9 meses. (SANTOS et al., 2022).

A doença se caracteriza por um declínio cognitivo acelerado, que se manifesta antes dos 70 anos de idade do paciente. Além da deterioração mental, é frequente o surgimento de contrações musculares involuntárias, especialmente em estágios avançados da doença. Além disso, podem ocorrer sintomas como perda de memória, ansiedade, confusão mental, distúrbios do sono e, em estágios terminais, coma. Em uma pequena porção dos indivíduos afetados, os primeiros sinais são manifestações visuais, tais como visão embaçada, visão dupla e alucinações. (MANTILLA FLÓREZ et al., 2019).

Além dos sintomas previamente mencionados, uma característica distintiva da variante é o surgimento de sensações anormais e dolorosas nos membros inferiores, o que a distingue da forma clássica da doença. Também foram observados sintomas relacionados a lesões no cerebelo, como falta de coordenação motora (ataxia). (NITRINI, 2001; PIRES et al., 2017).

É conhecido que os sintomas da variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (vDCJ) variam dependendo dos diferentes subtipos de PrPSc. Portanto, esses sintomas podem variar entre manifestações piramidais ou extrapiramidais, como hiperreflexia, sinal de Babinski ou alterações no cerebelo. (DE ARAÚJO PENNA et al., 2017).

Devido ao fato de a DCJ afetar várias regiões do cérebro, sua manifestação pode variar amplamente, podendo se assemelhar, especialmente nas fases iniciais, a outras condições neurológicas ou psiquiátricas, o que torna o diagnóstico difícil. Por essa razão, alguns especialistas se referem a essa doença como “a grande imitadora”. (SANTOS et al., 2022).

## DIAGNÓSTICO

A avaliação clínica cuidadosa é o fator mais importante para uma suspeita precoce da vDCJ. O quadro clínico envolvendo sintomas iniciais psiquiátricos ou sensoriais, com progressão para anormalidades neurológicas e posterior acometimento cognitivo global em pacientes jovens e com duração acima de 6 meses deve orientar a hipótese diagnóstica (WROE et al., 2006). Uma história prévia de exposição à encefalopatia espongiforme bovina, especialmente envolvendo viagens ou habitação de países afetados aumentam o

índice de suspeita. Além disso, é necessário que outras potenciais causas mais frequentes do quadro sejam descartadas durante a investigação, como doenças paraneoplásicas e encefalites autoimunes (PIRES et al., 2017).

A confirmação diagnóstica somente é realizada por meio de exame neuropatológico do tecido cerebral através de biópsia ou durante autópsia. As características presentes devem compreender placas amiloides do tipo “*kuru*”, cercadas por vacúolos no cérebro e no cerebelo e mudança espongiiforme e deposição de proteína de príon, mostrada pela imunohistoquímica (KOVACS e BUDKA, 2009).

Alguns exames podem auxiliar na investigação de um caso suspeito, como eletroencefalograma, punção lombar e ressonância magnética (HEATH et al., 2010). Os exames de sangue para análise genética do príon e a presença de proteína neuronal em amostras de líquido podem ser indicativos. Já o eletroencefalograma apresenta anormalidades difusas, de características não patognomônicas para a doença.

**TABELA 1**

I	A	Transtorno neuropsiquiátrico progressivo.
	B	Duração da doença > 6 meses.
	C	Investigações de rotina não sugerem um diagnóstico alternativo.
	D	Sem histórico de exposição iatrogênica potencial.
	E	Sem evidência de doença priônica familiar.
II	A	Sintomas psiquiátricos precoce, como depressão, ansiedade, apatia, retraimento, delírios.
	B	Sintomas sensoriais dolorosos persistentes.
	C	Ataxia.
	D	Mioclonia, coreia ou distonia.
	E	Demência.
III	A	EEG não mostra a aparência típica de DCJ esporádica ou EEG não realizado.
	B	Sinal alto pulvinar bilateral na varredura do cérebro de ressonância magnética.
IV	A	Biópsia de amígdala positiva.

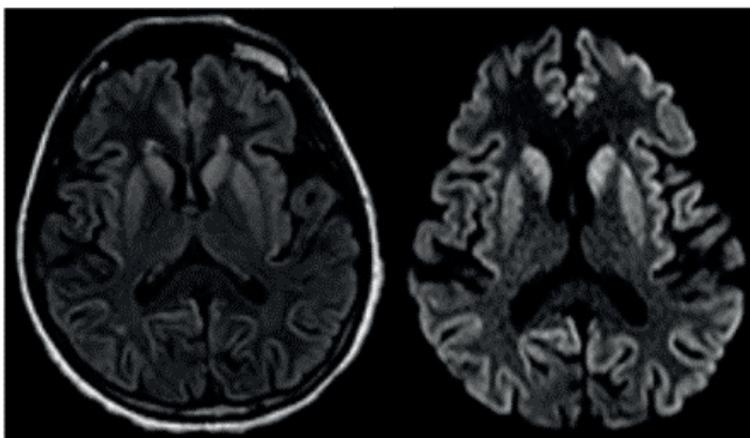
Crterios para diagnóstico da variante da doença de Creutzfeldt-Jakob pela Organização Mundial da Saude. Diagnóstico provável = I e 4/5 de II e III A e III B OU I e IV A. Diagnóstico possível = I e 4/5 de II e III A.

## ALTERAÇÕES

Entre as modificações, podemos mencionar a detecção da proteína 14-3-3 no líquido cefalorraquidiano em mais de 50% dos pacientes. A análise do líquido pode revelar uma leve elevação na quantidade de proteínas, mas na maioria dos casos não são observadas outras alterações significativas. A presença da proteína 14-3-3 no líquido é um marcador que deve ser solicitado, uma vez que apresenta uma sensibilidade de aproximadamente 90%. (DOS SANTOS FARNETANO et al., 2019; NITRINI, 2001; PIRES et al., 2017).

Outra característica distintiva da variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (vDCJ) são as alterações observadas na ressonância magnética craniana. Essas alterações são identificadas por mudanças de sinal no núcleo caudado e/ou putâmen, na sequência de recuperação de inversão atenuada de fluido (FLAIR), bem como por sinais de aumento de intensidade nos lóbulos parietais e temporais bilaterais, e no tálamo, nas sequências ponderadas em DWI e T2. Esses achados possuem uma alta sensibilidade e são observados principalmente na fase inicial da doença (Figura 4). (DOS SANTOS FARNETANO et al., 2019; NITRINI, 2001; PIRES et al., 2017).

**FIGURA 4**



Imagens da ressonância magnética mostrando alterações de sinal na variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (PIRES et al., 2017).

O eletroencefalograma (EEG) também apresenta características significativas, uma vez que exhibe complexos periódicos de ondas agudas, que são identificados em mais da metade dos casos e variam de acordo com a classificação molecular da doença. Além disso, outras proteínas positivas para fase aguda, como a proteína C-reativa, também podem estar elevadas. (DE ARAÚJO PENNA et al., 2017; DOS SANTOS FARNETANO et al., 2019; PIRES et al., 2017).

Esse exame demonstra uma especificidade de 86% e uma sensibilidade de 67%, sendo alterado na maioria dos pacientes, independentemente da fase da doença. O achado mais característico consiste em complexos periódicos de ondas abruptas e lentas, com uma duração típica de 100-600 ms, ocorrendo em intervalos de até 2 segundos. No entanto, esses achados costumam ser encontrados apenas em fases mais avançadas da doença. Em fases iniciais, o EEG pode apresentar descobertas não específicas, como a desaceleração difusa do ritmo ou a presença de atividade de base levemente desorganizada. (MARTINS et al., 2023).

## TRATAMENTO

AvDCJ é progressiva e inevitavelmente fatal, não apresentando tratamento específico até o momento. A terapia se limita a melhora dos sinais e sintomas de forma paliativa (BRANDEL e KNIGHT, 2018). Estudos envolvendo o uso de quinacrina e doxiciclina foram desenvolvidos, mas não evidenciaram um claro benefício na sobrevivência de pacientes acometidos pela doença (DIACK et al., 2014).

## PREVENÇÃO

A principal forma de prevenção da doença variante de Creutzfeldt-Jakob é evitar a exposição a material infectado, principalmente tecidos cerebrais, medula espinhal, olhos e tecido pituitário (PANDEY et al., 2021). Além disso, é necessária uma fiscalização rigorosa quanto a comercialização e importação de carne bovina, em especial sobre produtos originados de países com relatos de casos de encefalopatia espongiforme bovina (BELAY e SCHONBERGER, 2002).

## REFERÊNCIAS

1. AZEVEDO, Marlos Fábio Alves de et al. **Doença de Creutzfeldt-Jakob: a propósito de um caso com comprometimento medular**. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 59, p. 964-967, 2001.
2. BARCELOS, Gleicy Keli et al. **Atypical clinical presentation of variant Creutzfeldt-Jakob disease**. European Journal of Anaesthesiology EJA, v. 36, n. 9, p. 714-715, 2019.
3. BELAY, Ermias D.; SCHONBERGER, Lawrence B. **Variant Creutzfeldt-Jakob disease and bovine spongiform encephalopathy**. Clinics in laboratory medicine, v. 22, n. 4, p. 849-862, 2002.
4. BISHOP, M. T. et al. **Predicting susceptibility and incubation time of human-to-human transmission of vCJD**. The Lancet Neurology, v. 5, n. 5, p. 393-398, 2006.
5. BISHOP, Matthew T. et al. **Cathepsin D SNP associated with increased risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease**. BMC medical genetics, v. 9, n. 1, p. 1-5, 2008.
6. BISHOP, Matthew T.; SANCHEZ-JUAN, Pascual; KNIGHT, Richard SG. **Splice site SNPs of phospholipase PLCXD3 are significantly associated with variant and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease**. BMC Medical Genetics, v. 14, n. 1, p. 1-7, 2013.
7. BRANDEL, Jean-Philippe; KNIGHT, Richard. **Variant Creutzfeldt-Jakob disease**. In: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier, p. 191-205, 2018.
8. COLLINGE, John et al. **Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD**. Nature, v. 383, n. 6602, p. 685-690, 1996.

9. DE ARAÚJO PENNA, Guilherme Loures et al. **Doença de Creutzfeldt-Jakob: forma esporádica: relato de caso em paciente de 81 anos.** Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, v. 15, n. 3, p. 188-191, 2017.
10. DIACK, Abigail B. et al. **Variant CJD: 18 years of research and surveillance.** Prion, v. 8, n. 4, p. 286-295, 2014.
11. DIACK, Abigail B. et al. **Variant Creutzfeldt-Jakob disease strain is identical in individuals of two PRNP codon 129 genotypes.** Brain, v. 142, n. 5, p. 1416-1428, 2019.
12. DOS SANTOS FARNETANO, Bruno et al. **Doença de Creutzfeldt-Jakob: relato de caso.** Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, v. 17, n. 1, p. 31-34, 2019.
13. GILL, O. Noel et al. **Prevalence in Britain of abnormal prion protein in human appendices before and after exposure to the cattle BSE epizootic.** Acta neuropathologica, v. 139, n. 6, p. 965-976, 2020.
14. HEATH, Craig A. et al. **Validation of diagnostic criteria for variant Creutzfeldt-Jakob disease.** Annals of neurology, v. 67, n. 6, p. 761-770, 2010.
15. HILTON, David A. et al. **Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples.** The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland, v. 203, n. 3, p. 733-739, 2004.
16. IRONSIDE, James W. et al. **Variant Creutzfeldt-Jakob disease: prion protein genotype analysis of positive appendix tissue samples from a retrospective prevalence study.** Bmj, v. 332, n. 7551, p. 1186-1188, 2006.
17. KOVACS, Gabor G.; BUDKA, Herbert. **Molecular pathology of human prion diseases.** International journal of molecular sciences, v. 10, n. 3, p. 976-999, 2009.
18. LEGNAME, Giuseppe; MODA, Fabio. **The prion concept and synthetic prions.** Progress in molecular biology and translational science, v. 150, p. 147-156, 2017.
19. MARTINS, Ana Caroline Paraguay et al. **Doença de Creutzfeldt-Jakob: um relato de caso da forma esporádica.** Brazilian Journal of Health Review, v. 6, n. 2, p. 7366-7378, 2023.
20. MACKENZIE, Graeme; WILL, Robert. **Creutzfeldt-Jakob disease: recent developments.** F1000Research, v. 6, 2017.
21. MANTILLA FLÓREZ, Yesid Fabián et al. **Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Presentación de un caso y revisión de la literatura.** Revista Med, v. 27, n. 2, p. 103-111, 2019.
22. MOK, Tzehow et al. **Variant Creutzfeldt-Jakob disease in a patient with heterozygosity at PRNP codon 129.** New England Journal of Medicine, v. 376, n. 3, p. 292-294, 2017.
23. NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT. **29<sup>TH</sup> ANNUAL REPORT 2020. Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance in the UK.** 2020.
24. NITRINI, Ricardo. **Nova variante da doença de Creutzfeldt-Jakob: a doença priônica humana relacionada à encefalopatia espongiforme bovina-”doença da vaca louca”.** Revista da Associação Médica Brasileira, v. 47, p. 89-90, 2001.

25. PANDEY, Ritambhara et al. **The Challenge of Preventing a Rare but Potentially Devastating Iatrogenic Exposure to Variant Creutzfeldt-Jakob Disease: An Ambi-directional Observation with Policy Intervention.** *Advances in Clinical Medical Research and Healthcare Delivery*, v. 1, n. 3, p. 12, 2021.
26. PEDEN, Alexander H. et al. **Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient.** *The Lancet*, v. 364, n. 9433, p. 527-529, 2004.
27. PIRES, Matheus Mendes et al. **Doença de Creutzfeldt-Jakob, Variante de Heidenhain. Relato de Caso e Revisão do Tema.** *Revista Científica Hospital Santa Izabel*, v. 1, n. 1, p. 30-32, 2017.
28. RITCHIE, Diane L. et al. **Transmissions of variant Creutzfeldt-Jakob disease from brain and lymphoreticular tissue show uniform and conserved bovine spongiform encephalopathy-related phenotypic properties on primary and secondary passage in wild-type mice.** *Journal of general virology*, v. 90, n. 12, p. 3075-3082, 2009.
29. SAKUDO, Akikazu et al. **Fundamentals of prions and their inactivation.** *International journal of molecular medicine*, v. 27, n. 4, p. 483-489, 2011.
30. SEED, C. R. et al. **Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion safety.** *Vox sanguinis*, v. 113, n. 3, p. 220-231, 2018.
31. SANTOS, Gisela Marcelino et al. **Quando o exame neurológico não tranquiliza: um caso de doença de Creutzfeldt-Jakob.** *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, v. 38, n. 4, p. 382-6, 2022.
32. 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.
33. WADSWORTH, J. D. F. et al. **Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting assay.** *The Lancet*, v. 358, n. 9277, p. 171-180, 2001.
34. WATSON, Neil et al. **The importance of ongoing international surveillance for Creutzfeldt-Jakob disease.** *Nature Reviews Neurology*, v. 17, n. 6, p. 362-379, 2021.
35. WROE, Stephen J. et al. **Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report.** *The Lancet*, v. 368, n. 9552, p. 2061-2067, 2006.