

2009/2010

ICBAS

U.PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



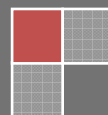
Artigo de Revisão

Doenças Priónicas

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Centro Hospitalar do Porto
Universidade do Porto

Orientador: Dr Melo Pires

Discente: Ana Celeste Correia Lopes Mesquita
Mestrado Integrado em Medicina
6º Ano Profissionalizante



O Discente,

(Ana Celeste Correia Lopes Mesquita)

Porto, 18 de Junho de 2010

Doenças Priónicas

Mesquita, Ana¹; Melo Pires, Manuel²

¹ Aluna 6º Ano Profissionalizante Instituto Ciências Biomédicas Abel Salazar-Centro Hospitalar do Porto (ICBAS-CHP), Universidade do Porto

² Assistente Graduado da Unidade de Neuropatologia do Centro Hospitalar do Porto e Professor Auxiliar convidado de Neurologia no ICBAS-CHP da Universidade do Porto, PhD (University of London)

RESUMO

Introdução

As doenças priónicas, nomeadamente a Creutzfeldt-Jakob (CJD), afectam 1 indivíduo por milhão por ano, sendo uma causa de demência por vezes incorrectamente diagnosticada como outra doença neurodegenerativa mais frequente. O quadro de instalação é variável com sintomatologia inespecífica e rapidamente progressiva levando a um estado de incapacidade total e morte subsequente. A partícula infectante: prião é definido como sendo a mais pequena partícula infectante conhecida, descrita em 1982, desprovida de ADN e RNA. Estas partículas são resistentes à radiação, que por definição modifica os ácidos nucleicos, e aos processos celulares normais de degradação possuindo também capacidade de modificar outras proteínas, tornando-as cópias da proteína anormal.

Objectivos

Este trabalho tem por objectivo abordar a epidemiologia, etiologia e clínica das doenças priónicas, nomeadamente as humanas, mas aprofundar a mais comum: CJD, nomeadamente a forma esporádica (sCJD) e a nova variante (vCJD). Também irá discutir as teorias sobre a sua origem e trazer ao conhecimento as novas abordagens diagnósticas e perspectivas de tratamento actualmente em estudo.

Desenvolvimento

Desde a primeira doença priónica identificada em 1935 em ovelhas: a Scrapie até à variante humana da doença de Creutzfeldt-Jakob reconhecida na década de 90 a tecnologia, o conhecimento e os meios auxiliares de diagnóstico na área da medicina evoluíram consideravelmente, no entanto apesar de muitos estudos realizados não foi possível ainda identificar um exame auxiliar de diagnóstico que firme o diagnóstico *pré-morte* nem tratamento para oferecer a estes doentes além de cuidados de suporte.

Conclusão

Apesar de doenças raras as doenças priónicas conduzem inevitavelmente à morte. É urgente a sensibilização dos profissionais de saúde e a continuação dos estudos no sentido de encontrar algum fármaco que traga esperança a estes doentes, nomeadamente a imunoterapia que parece ser mais promissora.

Palavras-chave: Prião, Kuru, sCJD, vCJD, Encefalopatia Espongiforme Bovina (BSE), Scrapie

DOENÇAS PRIÓNICAS

Doenças priónicas são patologias infecciosas e degenerativas com longos períodos de incubação com progressão invariavelmente para a morte após a manifestação dos sintomas. Existem cinco doenças priónicas humanas actualmente identificadas: Kuru; Doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD); Variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (vCJD); Síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS) e Insónia Familiar Fatal (FFI)¹. Estas doenças partilham algumas características neuropatológicas incluindo perda neuronal, astrocitose, ausência de resposta inflamatória e presença de pequenos vacúolos no neuropilo produzindo uma aparência espongiforme.

A teoria actualmente aceite é de que as doenças priónicas têm a sua origem na acumulação de uma proteína anómala: PrP^{Sc} (*Sc de Scrapie*), sendo a forma normal designada por PrP^C.

A natureza infecciosa da Scrapie, doença priónica animal, foi reconhecida em 1935 após a inoculação intra-ocular numa ovelha previamente saudável de medula espinal infectada. O reconhecimento da transmissibilidade das doenças humanas ocorreu mais tarde: Kuru (1966), CJD (1968), GSS (1981), e FFI (1995). No entanto a verdadeira natureza do agente envolvido era desconhecida. Em 1954 surgiu o conceito de “doença viral lenta”, contudo todos os esforços para identificar esse tipo de vírus mostraram-se infrutíferos e a ausência de resposta inflamatória contra o agente viral fazia com que esta teoria perdesse credibilidade. Adicionalmente o agente infeccioso mostrava grande resistência a tratamentos que normalmente inactivam vírus, como a radiação ultra-violeta e ionizante. Nos anos 70 veio a público uma teoria radical que sugeria que o agente infeccioso poderia ser uma proteína auto-replicativa denominada de “prião” (*prion – proteinaceous infectious particle*). Nos anos 80 foi demonstrado que uma glicoproteína hidrofóbica parcialmente protease-resistente estava presente em grandes quantidades nos depósitos amilóides no sistema nervoso central (SNC) de animais infectados com Scrapie.

A proteína priónica (PrP) está codificada no genótipo do hospedeiro e é expresso tanto nas células normais como nas infectadas de todos os mamíferos. O gene que codifica esta proteína: PRNP, está localizado no braço curto do cromossoma 20. PrP é encontrada na membrana citoplasmática das células nervosas à qual estão ancoradas por uma glicolípido por uma ligação covalente sugerindo um papel como receptor de membrana. PrP também é expresso noutros tecidos, o que indica que poderá ter diferentes funções dependendo da localização².

A transição configuracional de PrPc (proteína normal) para PrPSc (proteína infecciosa) é um passo essencial na patogénese. Esta hipótese descreve que uma vez produzida a isoforma anormal PrPSc esta actua como um modelo para a conversão de mais PrPc para PrPSc. A partir daqui há uma reacção em cadeia em que há cada vez mais PrPc a ser transformado na sua forma patológica, PrPSc.

Estudos por espectroscopia² demonstraram que as diferenças entre as duas proteínas, normal e patogénica, consistem principalmente nas configurações moleculares. Na PrPc há predomínio da estrutura α -hélice (40%) em relação às folhas β (3%), enquanto na PrPSc há predomínio das folhas β (45%) relativamente à estrutura α -hélice (30%). Com esta estrutura PrPSc apresenta propriedades amiloidogénicas. A formação da PrPSc tem origem na interacção entre a PrPc e PrPSc, a qual origina uma

mudança conformacional de PrPc para PrPSc. Esta alteração conformacional implica a transição de uma estrutura rica em α -hélice para uma estrutura rica em folhas β , uma característica reconhecida de insolubilidade e resistência às proteases. A toxicidade da PrPSc é restrita ao SNC.

Tem sido proposto um modelo aleatório² para explicar a formação da PrPSc. De acordo com este modelo flutuações espontâneas da estrutura da PrPc poderiam originar uma proteína parcialmente “desdobrada” denominada PrP*. PrP* seria assim um intermediário na formação de PrPSc, assumindo-se que seria normal a existência de uma pequena quantidade desta forma intermédia no tecido cerebral, mas com uma taxa de formação de PrPSc insignificante.

Todas as formas conhecidas de Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (TSE) (infecciosa, esporádica e hereditária) podem ser explicadas desta forma:

Infecciosas: PrPSc exógeno chega ao cérebro e actua como um modelo para promover a conversão do PrP* em PrPSc;

Esporádicas: A acumulação de PrP* leva á acumulação de PrPSc suficiente para desencadear o processo patológico;

Hereditárias: Mutações do gene PRNP levam a que seja herdada uma forma de PrPc menos estável com uma taxa superior de formação de PrP* e consequentemente mais PrPSc.

A localização dos pontos de mutação do PrP próximos ou dentro dos segmentos das hélices α que são preponderantes para a estabilidade estrutural é consistente com esta hipótese. Foi demonstrado que ratos sem PrPc (ratos knock-out para PrPc) não desenvolvem doenças priónicas quando inoculados com PrPSc demonstrando assim que a susceptibilidade para a infecção e para a propagação priónica requiere a expressão de PrPc. Este achado experimental reforça a teoria de que o PrPSc interage com o seu homólogo PrPc^{88,95}.

As moléculas de prião patogénicas, são amiloidogénicas, formando naturalmente grandes agregados insolúveis de proteína. Não se sabe o mecanismo exacto pelo qual essas proteínas causam doença, mas acredita-se que elas se acumulem nos lisossomas, esta acumulação causaria ruptura destes organelos e consequente digestão citoplasmática, levando à morte das células afectadas. Forma-se assim o aspecto vacuolar, característico das encefalopatias espongiformes.

Apesar da teoria da infecção por prião ter ganho muitos adeptos ao longo dos últimos anos, alguns cientistas defendem que o agente transmissível é semelhante a um vírus (*virus-like*) que contém DNA e que estará protegido por uma proteína que lhe serve de hospedeiro.

Infecção

A eficiência da transmissão de dador para hospedeiro depende de vários factores, um dos mais importantes é a porta de entrada. Evidências experimentais indicam que a transmissibilidade é maior se a inoculação for intra-cerebral, menor por via intravenosa, seguindo-se em decrescendo a via intraperitoneal, subcutânea e a intragástrica². De realçar que a via intragástrica, isto é por exposição oral, é a que tem mais baixa eficácia de transmissão. Usando o rato como modelo experimental concluiu-se que a dose necessária para o infectar através desta via era 10 vezes superior à dose necessária na via intra-cerebral².

O período de incubação para a transmissão do agente das TSE depende de vários factores: porta de entrada (a inoculação central leva a um início mais precoce da doença do que a inoculação periférica); o tipo de prião e a dose. Doses mais baixas aumentam o período de incubação. Este também aumenta se a transmissão for inter-espécies, o período de incubação é maior na espécie receptora do que na dadora, no entanto o prião vai-se adaptando e à medida que o tempo passa o período de incubação vai sendo progressivamente mais curto do que o observado inicialmente.

Quando a exposição é oral a infecção ocorre a partir do intestino. A replicação do prião ocorre primariamente no baço e nódulos linfáticos. O agente infeccioso alcança o cérebro a partir do baço provavelmente a partir das fibras simpáticas dos nervos esplénicos que comunicam com a medula espinal torácica. A esplenectomia realizada em estadios precoces da doença atrasa a neuroinvasão, o que ilustra a importância do sistema linforreticular nos estadios iniciais da infecção².

Barreira inter-espécies

É reconhecida a existência de barreira entre espécies, pelo acréscimo de dificuldade que existe em transferir uma infecção entre espécies opostas quando comparadas à transmissão dentro da mesma espécie. No caso de algumas espécies e

agentes a barreira parece ser suficiente para prevenir por completo a transmissão (por exemplo a BSE não foi detectada em cães mas foi transmitida com sucesso para gatos). Tem sido sugerido que esta “barreira” é simplesmente um aumento do período de incubação, e que todas as formas de TSE’s são passíveis de ser transmitidas se o indivíduo sobreviver tempo suficiente para que a doença se manifeste².

Algumas evidências sugerem que a estrutura da PrP desempenha um papel determinante nesta barreira inter-espécies. Quanto maior a homologia entre a estrutura do PrP (principalmente dos resíduos centrais) entre o dador e o hospedeiro maior a probabilidade que o hospedeiro adquira uma estirpe de príão específica. Nas populações humanas há peculiaridades interessantes, a homozigotia no codão 129 aumenta a susceptibilidade para a CJD iatrogénica (iCJD) e sCJD. Todos os casos de vCJD até agora descritos são homozigóticos (metionina/metionina) no codão 129. Acredita-se que a heterozigotia (metionina/valina) ao induzir a expressão de dois tipos diferentes de PrPc resulta numa replicação mais lenta das proteínas patogénicas².

ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES TRANSMISSÍVEIS

EM ANIMAIS

Além da BSE, mais conhecida, existem outras doenças priónicas animais: Scrapie; Encefalopatia espongiforme felina; Encefalopatia transmissível da marta; e Encefalopatia dos alces e veados. Não há evidência que outras TSE animais tenham sido transmitidas ao homem além da BSE. A BSE e a Scrapie são as doenças animais mais relevantes, a Scrapie é importante tanto pela elevada prevalência no gado ovino e caprino, como por ser uma das TSE melhor estudadas com relevância para um conhecimento mais profundo sobre a BSE e vCJD que têm consequências directas para o Homem. As outras encefalopatias animais têm uma baixa prevalência e pouco impacto na vida económica ou relação com as encefalopatias humanas e por isso não serão aqui discutidas.

Scrapie

A Scrapie é uma doença degenerativa insidiosa que afecta o SNC de ovelhas e cabras. O termo “scrapie” descreve a tendência que os animais afectados têm para se coçarem nos arbustos e árvores. Como entidade clínica foi reconhecida pela primeira vez em Inglaterra em 1730. A infecção é mais frequentemente transmitida de ovelha para cordeiro, predominantemente durante o parto. O tecido placentar tem infecciosidade reconhecida, no entanto a transmissão também pode ser oral, nasal, óptica ou cutânea.

A Scrapie tem uma progressão insidiosa, sinais precoces consistem em agitação, hiperexcitabilidade e agressividade. Alguns animais aparentemente desenvolvem demência. São observados finos tremores da cabeça e pescoço. À medida que a doença progride os tremores tornam-se mais generalizados, aparecem fasciculações dos músculos superficiais e irritação cutânea provocada pelos próprios animais se coçarem. No fim do curso clínico os animais desenvolvem ataxia que os impede de caminhar sem caírem, e acabam por ficar num estado estuporoso com olhar fixo e salivação excessiva. O curso clínico da doença médio é de 4 meses. Identificou-se PrP anómalo nas amígdalas dos animais infectados².

Encefalopatia Espongiforme Bovina (BSE)

A BSE foi declarada no Reino Unido pela primeira vez em 1986, e na década subsequente seguiu-se uma epidemia com mais de 180.000 casos identificados. Estima-se que cerca de 50.000 animais infectados tenham entrado na cadeia alimentar humana. A maior parte dos animais foram infectados ainda em bezerros, com um tempo de incubação médio de 60 meses. Há evidências que sugerem que a BSE teve origem no uso de rações com carne e ossos contaminados com um agente *scrapie-like* derivado de gado ovino ou bovino. O procedimento pelo qual as matérias animais eram processadas para integrar a ração mudou no Reino Unido durante os anos 70 e início dos anos 80. A redução do uso de solventes com hidrocarbonetos e a adopção de temperaturas mais baixas têm sido causas levantadas como provável origem da maior sobrevivência do agente infeccioso. Muitos cientistas acreditam que a Scrapie das ovelhas, endémica no Reino Unido, constituiu a fonte mais provável do agente infeccioso que iniciou a epidemia de BSE. Contudo, alguns estudos indicam que a BSE tem origem numa estirpe

major do agente infeccioso, enquanto na Scrapie estão identificadas mais de 20 estirpes distintas, e nenhuma destas coincide com a encontrada na BSE. Estes dados têm levado os investigadores a levantarem a hipótese de que a BSE foi uma doença incomum esporádica e/ou hereditária dos animais que foi dramaticamente amplificada como resultado do uso de carne infectada com o prião e a modificação do procedimento de preparação das rações alimentares. Independentemente da origem do agente responsável pela BSE foi epidemiologicamente demonstrado que a reciclagem de carne e ossos infectados nos anos 80 foi responsável pelas dimensões epidémicas ganhas por esta doença. De realçar que experimentalmente infectou-se com BSE gado bovino por via oral com doses tão pequenas como 0,1g de cérebro de um animal infectado².

Em 1988 o governo britânico proibiu o uso de proteínas derivadas de ruminantes na produção de ração para ruminantes. Em 1989 foram introduzidas restrições no uso de alguns produtos animais na alimentação humana baseados na infectividade de tecidos de ovelhas infectadas com scrapie. Foram considerados de alto risco: cérebro, medula espinal, amígdalas, timo, baço e intestinos.

Até à data a infectividade por BSE foi demonstrada em vários órgãos e tecidos, com graus variáveis: cérebro, olhos (retina), gânglio trigeminal, medula espinal e ileo distal. O músculo e leite de animais infectados clinicamente não mostraram infectiosidade detectável. Estudos demonstraram que as galinhas não são susceptíveis à BSE, os porcos são apenas infectáveis se se realizar inoculação cerebral, porque com doses elevadas de cérebro infectado com BSE por via oral não desenvolveram doença². A doença foi experimentalmente transmitida a ovelhas que subsequentemente demonstraram infectividade apesar da ausência de sintomas (portadores assintomáticos de BSE)²⁰.

ENCEFALOPATIAS ESPONGIFORMES TRANSMISSÍVEIS

NO HOMEM

As encefalopatias espongiformes transmissíveis humanas identificadas actualmente são a Doença de Creutzfeldt-Jakob (esporádica (sCJD), familiar (fCJD) e

iatrogénica (iCJD)), a Kuru, Síndrome de Gerstmann-Straussler-Scheinker (GSS), Insónia Familiar Fatal (FFI) e a nova variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (vCJD).

A doença priónica humana mais frequente é a CJD (1/1.000.000/ano). Esta doença pode ser esporádica (sCJD), familiar (fCJD), iatrogénica (iCJD), e existe também a nova variante (vCJD). A vasta maioria é esporádica (85-95%), enquanto 5 a 15 % é familiar, iCJD geralmente representa menos de 1%³. A idade de início da sCJD é entre 57 e 62 anos, no entanto na vCJD e na iCJD as idades mais atingidas são as jovens, enquanto na forma familiar a faixa etária predominante é ligeiramente mais jovem do que na sCJD⁴.

A distribuição da doença não é homogénea, existem clusters de CJD, presumivelmente familiar em algumas áreas geográficas: Norte de África, Israel, Itália, e Eslováquia⁴.

Neuropatologia

No exame macroscópico a maioria dos casos apresenta alguma atrofia cerebral, o que se manifesta por alargamento dos ventrículos. No entanto em alguns doentes mesmo com um longo curso clínico não se observa esta característica. Esta atrofia atinge preferencialmente estruturas da substância cinzenta: núcleo caudado, putamen e tálamo. Ao contrário do que acontece na doença de Alzheimer o hipocampo encontra-se poupado. O cerebelo pode mostrar também atrofia do vérmis devido a perda neuronal.

As principais características histológicas de uma doença priónica, particularmente na CJD, com algumas pequenas variações entre esta e as doenças priónicas menos comuns, são o aspecto espongiforme, a perda neuronal (principalmente das camadas corticais III-V), sem inflamação, e acumulação da proteína priónica anormal.

Os vacúolos que promovem a transformação espongiforme têm um diâmetro entre 20 e 50 micra. Microscopia electrónica revelou que a vacuolização é um processo intraneuronal e dos seus prolongamentos, e que a perda sináptica é outra característica ultraestrutural.

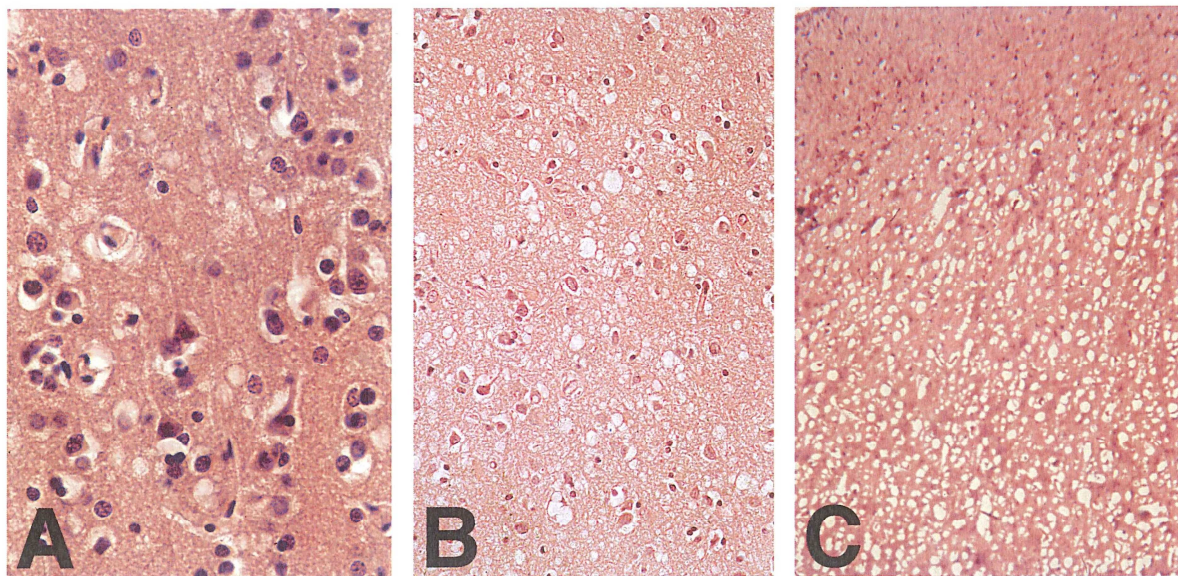


Fig 1 – HE (Hematoxilina-Eosina) Exemplos de alterações espongiformes no córtex cerebral; A: Moderada B,C: Muito severa.

Esta vacuolização espongiforme pode ocorrer noutras doenças neurodegenerativas. Isto ocorre preferencialmente nos estadios finais. No entanto os vacúolos são maiores e mais irregulares do que os descritos na CJD, além de que estes predominam nas camadas superiores do córtex cerebral (I-III). As demências frontotemporais caracterizam-se pela microvacuolização estar restrita às camadas corticais superiores e atingir preferencialmente os lobos frontal e temporal. A vacuolização transcortical na demência de corpos de Lewy está usualmente presente no lobo temporal medial. Isquemia hipóxica aguda e outras encefalopatias metabólicas também podem apresentar-se com esta mesma aparência microscópica.

Importante salientar que fixação tecidual inadequada ou erros no processamento da amostra podem causar artefactos que podem mimetizar os vacúolos priónicos.

No exame neuropatológico é fundamental a utilização de anticorpos anti-proteína priónica permitindo detectar PrP quer a nível da membrana da membrana citoplasmática celular quer das sinapses.

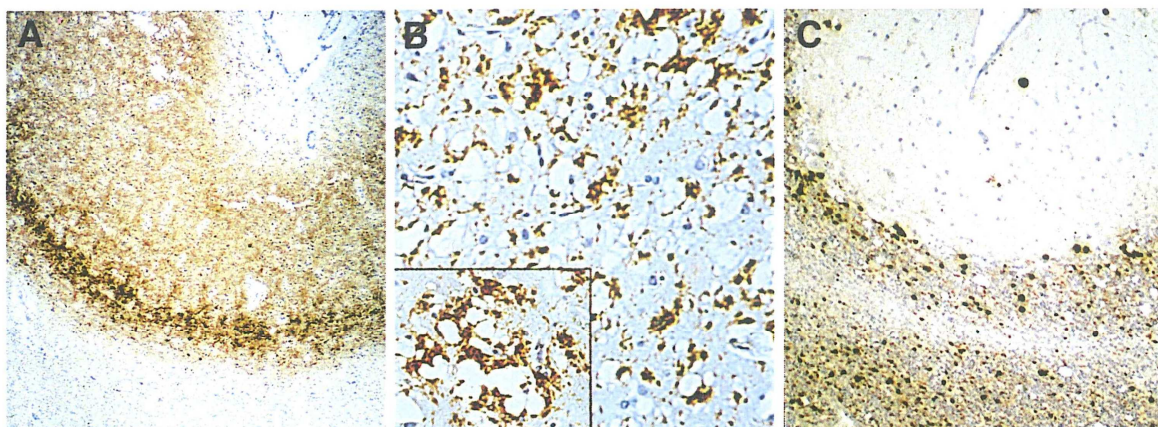


Fig 2 – Deposição de PrP na CJD: sináptica (A); perivacuolar (B); e em placa (C), no tecido cerebral.

KURU

Kuru é uma TSE confinada à população da Papua Nova Guiné. Foi a primeira doença degenerativa a ser classificada como TSE descrita pela primeira vez em 1955. O termo kuru significa “tremores” (*shivering*) no grupo étnico Fore, população onde ocorreram mais de 80% dos casos. Esta doença afectava cerca de 1% desta população. Os mais afectados eram mulheres e crianças, sendo que a proporção era 3:1 (3 mulheres para cada homem afectado). Após estudo intensivo para desmistificar a origem da doença concluiu-se que a origem estaria nos ritos de canibalismo. Nestes ritos raramente participavam os homens, daí a sua menor exposição ao agente infeccioso e logo a menor proporção de doentes adultos do sexo masculino. O reconhecimento de que outras tribos canibais com rituais semelhantes á tribo do Fore permaneciam livres do kuru levantou a hipótese de que esta doença teria começado pelo canibalismo ritual de um indivíduo com fCJD daquela região.

O Kuru tem desaparecido gradualmente desde que os ritos canibais foram extintos nos anos 50. Alguns casos são ainda detectados actualmente pelo longo período de incubação que pode chegar até aos 50 anos⁵.

Ao contrário de outras doenças priónicas o Kuru desenvolve-se ao longo de estadios previsíveis. Os sintomas cerebelosos levam à incapacidade total e depois à morte, dentro de 3 a 9 meses². A doença está dividida em 3 fases clínicas: Fase ambulante; sedentária e terminal. A primeira fase inicia-se com instabilidade da marcha

e da posição, sendo muitas vezes precedido por cefaleias e dores nos membros. A disartria tem início precoce, e o discurso deteriora-se progressivamente à medida que a doença avança. O estrabismo convergente está frequentemente presente. Os tremores (shivering, *kuru*) e a ataxia são sinais predominantes. No fim desta fase o doente já é incapaz de deambular sem auxílio de bengala.



Fig 3 – Doentes com Kuru

A fase sedentária inicia-se quando o doente é completamente incapaz de caminhar sem suporte total. Os tremores e a ataxia tornam-se mais graves associados à rigidez dos membros e movimentos involuntários, particularmente mioclonias com ou sem coreoatetose. Labilidade emocional, com crises de riso patológico ocorrem frequentemente, e apesar da maior parte dos doentes mostrar aceitação da doença, estes vêm posteriormente a desenvolver um quadro depressivo. A lentificação dos processos mentais está presente, mas a demência severa não é observada. Na terceira e última fase o doente é incapaz de se sentar sem suporte. Neste estadio a ataxia, os tremores e a disartria tornam-se progressivamente mais graves e incapacitantes. Sinais piramidais, extrapiramidais e desinibição frontal tornam-se predominantes nesta fase. Os doentes podem mostrar-se indiferentes à sua doença, muitas vezes deixam de falar e responder.

Progressivamente tornam-se incapazes de sair do leito. Com o decurso da doença os doentes acabam por desenvolver úlceras de decúbito e morrem frequentemente por um quadro pneumónico.

A genética parece desempenhar um papel fundamental no desenvolvimento do kuru, assim como de outras doenças priónicas. Foi demonstrada homozigotia no codão 129 do gene PRNP numa frequência mais alta do que seria previsível nos doentes com kuru, iCJD, sCJD e vCJD⁶. Os indivíduos que foram expostos ao kuru e sobreviveram eram habitualmente heterozigóticos no codão 129, que conferia resistência. Um estudo genético realizado na papua Nova Guiné identificou uma nova variante PRNP, G127V, que parece conferir protecção contra o kuru. O facto deste alelo ser encontrado exclusivamente em indivíduos de localizações geográficas em que o kuru é prevalente sugere que existiu uma resposta genética adquirida através de selecção⁷.

A marca patológica do kuru é a maior frequência de placas de amilóide com PrPSc reactivos no cerebello⁶. Estas placas são unicêntricas com espículas positivas com anticorpos anti-PrP. Existe perda neuronal e hipertrofia dos astrócitos.

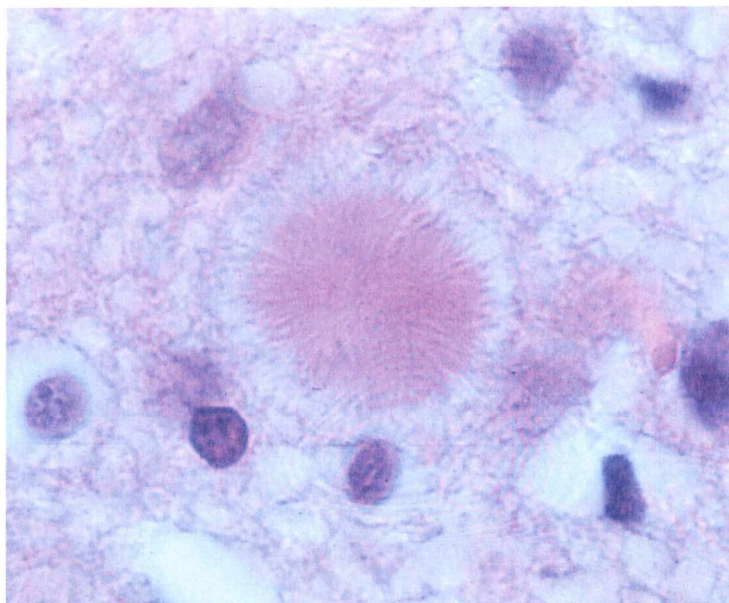


Figura 4 – HE Placa de Kuru

SÍNDROME DE GERSTMANN-STRAUSSLER-SCHEINKER

É uma doença priónica muito rara, autossómica dominante com uma incidência de 1-10 casos por 100 milhões por ano. A marca do curso clínico desta doença é a degeneração cerebelosa progressiva acompanhada por graus variáveis de demência em indivíduos a entrar na meia-idade (média de 43-48 anos), apesar de terem sido descritos sintomas em doentes mais velhos. A doença avança tipicamente durante 5 anos antes de culminar com a morte. As manifestações cerebelares incluem incoordenação e ataxia da marcha. Disestesia, hiporreflexia, e fraqueza proximal dos membros inferiores são sinais precocemente presentes⁸. As mioclonias estão tipicamente ausentes na GSS. O grau demencial varia entre as famílias afectadas e entre indivíduos da mesma família.

INSÓNIA FAMILIAR FATAL

Este síndrome é caracterizado por insónia, disautonomia, e défices motores. É uma doença rapidamente fatal com uma média de 13 meses a separar o início dos sintomas e a morte. Geralmente ocorre na meia-idade, com uma mediana de 56 anos⁹. A doença tem início mais precoce e duração mais curta nos homozigóticos para a metionina no codão 129.

Os doentes caracteristicamente desenvolvem insónia progressiva com a perda do padrão circadiano normal do sono, que se pode manifestar como um estado confusional durante o período de vigília como *dream-like*¹⁰. O estado mental e as alterações comportamentais incluem défice de atenção, dificuldades de concentração e memória, estados confusionais e alucinações, no entanto a manifestação demencial é rara. À medida que a doença progride ocorrem alterações da actividade motora com ataxia, mioclonia e espasticidade.

FFI é a única doença priónica a causar disautonomia e alterações endócrinas¹¹. A disautonomia pode induzir hiperhidrose, hipertermia, taquicardia e hipertensão. As alterações endócrinas manifestam-se com uma diminuição na secreção de ACTH, aumenta a secreção de cortisol, e com a perda da normal variação diurna nos níveis de GH, melatonina e prolactina.

DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB

Forma esporádica da doença de Creutzfeldt-Jakob (sCJD)

As manifestações cardinais da sCJD são a deterioração mental rapidamente progressiva e mioclonia. A morte ocorre geralmente um ano após o início dos sintomas²⁷.

A deterioração neurológica pode manifestar-se como demência, alterações de comportamento, e défices ao nível das funções corticais superiores. O comprometimento da concentração, memória e capacidade de julgamento são frequentemente sinais precoces da doença²⁸. Mudanças de humor como apatia e depressão são comuns; euforia, labilidade emocional e ansiedade ocorrem com menos frequência. Distúrbios do sono, particularmente hipersónia, mas também insónia, são também comuns²⁹. Com a progressão da doença a demência torna-se progressivamente dominante e em grande parte dos doentes evolui rapidamente.

As mioclonias estão presentes em 90% dos doentes em alguma etapa da sua doença, mas podem estar ausentes no quadro de apresentação, mesmo na presença de demência profunda. sCJD deve ser sempre considerada como diagnóstico diferencial num doente com demência rapidamente progressiva e mioclonias. Sinais extrapiramidais, bradicinesia e sinais cerebelosos, incluindo nistagmus e ataxia ocorrem aproximadamente em 2/3 dos doentes e constituem os sintomas de apresentação em 20 a 40% dos casos³⁰. São encontrados sinais de envolvimento do tracto corticoespinhal em 40 a 80% dos doentes, com a presença de hiperreflexia, resposta extensora plantar (sinal de Babinsky), e espasticidade.

Doentes mais jovens com sCJD apresentam características clínicas distintas das encontradas nos doentes mais velhos. Numa série de 52 doentes com menos de 50 anos os sintomas psiquiátricos eram mais proeminentes e o curso clínico mais arrastado, características que sugerem vCJD³³. No entanto os marcadores proteicos do líquido céfalo-raquidiano e a radiologia eram consistentes com sCJD.

Factores de risco para CJD

Vários estudos epidemiológicos têm tentado identificar factores de risco para desenvolver sCJD, em 3 estudos caso-controle foram identificados como únicos factores

de risco significativos para o desenvolvimento da doença a existência de história familiar de CJD e história médica de psicose³⁵. No entanto Collins et al³⁶ defendem que a existência de uma história de múltiplos procedimentos cirúrgicos assim como a habitação ou emprego numa quinta por mais de 10 anos representam factores de risco significativos para o desenvolvimento de sCJD. O estudo não encontrou no entanto qualquer relação entre o aumento do risco e transfusões de sangue, transplantação de órgãos ou intervenções dentárias.

Infecção em profissionais de saúde

A infecção por CJD nos trabalhadores da área da saúde é extremamente rara⁴³. Em 1993 houve registo de 6 médicos (neurocirurgiões e patologistas) e 24 técnicos de saúde infectados⁴⁴. No entanto a partir daí vários casos foram relatados, mas esses dados não foram sistematicamente recolhidos⁴⁵. Nem todos os casos foram comprovados por biópsia. Na maior parte dos casos a exposição prévia à doença é difícil de excluir devido ao longo período de incubação. Estudos caso-controlo não encontraram no entanto uma associação estatisticamente significativa entre CJD e uma profissão na área da saúde⁴⁵.

O contacto físico com doentes com CJD não apresenta qualquer risco de contágio, e não são necessárias precauções adicionais. Contudo no manuseamento de líquido assim como de biópsias do SNC exige cuidados especiais, todos os materiais e instrumentos utilizados devem descontaminados consoante os protocolos estabelecidos. As medidas de esterilização de rotina não são adequadas para a correcta descontaminação de CJD⁴⁶.

Subtipos moleculares sCJD

Os fenótipos clínicos da sCJD têm sido associados com subtipos moleculares determinados pelo genótipo do codão 129 PRNP e o tipo de proteína priónica patológica (PrPSc). O genótipo PRNP é homozigoto ou heterozigoto para a metionina (M) ou valina (V) no codão 129. O tipo de PrPSc é determinado pela análise por Western blot e classificado pela nomenclatura de Parchi/Gambetti como tipo 1 ou 2 dependendo do tamanho e mobilidade electroforética do fragmento *protease-resistente* (PrPres)⁴⁷.

Utilizando esta classificação molecular estão descritos 6 fenótipos clínicos de sCJD: MM1; MV1; VV2; MV2; MM2 e VV1. A frequência e duração da doença são baseadas numa série de 300 casos da América do Norte e Europa⁴⁷ e adicionalmente 2451 doentes foram analisados para as características do teste diagnóstico⁴⁸.

MM1 e MV1 (variante de Heidenhain) constitui cerca de 70% dos casos e correlaciona-se com o fenótipo da “CJD clássica” de início tardio, um quadro demencial rapidamente progressivo com mioclonias precoces e proeminentes e uma duração média de doença de 3.9 meses. O fenótipo MM1 é o que está mais frequentemente associado a complexos periódicos (PSWC) no EEG; VV2 (variante atáxica) constitui 15% de sCJD, apresenta-se normalmente com um quadro de ataxia, frequentemente como sintoma isolado. A demência tem início tardio e a duração da doença é mais longa (cerca 7-9 meses)⁴⁹;

MV2 (variante com placas de kuru) representa cerca de 9% e apresenta-se com ataxia, um quadro demencial progressivo e características psiquiátricas marcadas, com uma duração superior às anteriormente descritas (cerca de 17.1 meses)⁵⁰. A proteína 14-3-3 do LCR é um marcador relativamente insensível para a variante MV2 (sensibilidade de 70%), e o tipo de ondas caracteristicamente encontradas no EEG no primeiro subtipo descrito só raramente aparecem nesta variante^{48,50};

MM2 pode apresentar-se como variante talâmica ou variante cortical. Muitos dos doentes apresentam os primeiros sintomas numa idade jovem e o curso da doença é tipicamente longo, com uma duração média de 14 meses⁵¹. A proteína 14-3-3 está presente em 61 a 91% dos doentes com MM2 e complexos periódicos no electroencefalograma (EEG) estão mais frequentemente ausentes do que nos outros subtipos MM e MV^{47,48,51}. As características clínicas deste subtipo de sCJD são semelhantes às encontradas na vCJD. A variante talâmica MM2 representa cerca de 2% de casos, e a duração média da doença é 15.6 meses. Insónia, hiperactividade psicomotora, ataxia e declínio cognitivo constituem as manifestações predominantes. Este fenótipo assemelha-se ao encontrado na FFI⁵². A variante cortical MM2 representa 2% dos casos, com uma duração média de cerca de 15.7 meses. A manifestação predominante é o quadro demencial, enquanto os sintomas visuais e cerebelares raramente são descritos na apresentação⁵³.

VV1 representa 1% dos casos e é característico no seu decurso a demência progressiva e longa duração (média de 15.3 meses). O acompanhamento de 9 doentes

confirmou o seu curso mais lento e mais prolongado, sendo a mediana de 21 meses⁵⁴. Todos os doentes tinham níveis elevados da proteína 14-3-3 no LCR, mas nenhum tinha complexos periódicos no EEG.

Um estudo revelou que em 20% dos indivíduos com sCJD está presente mais do que um subtipo molecular⁵⁵. A título de exemplo tem sido cada vez mais reconhecido que em alguns doentes com CJD coexistem tipos 1 e 2 de PrPSc, e que estes doentes apresentam uma apresentação clínica e um fenótipo patológico distintos⁵⁶. Numa série de 34 doentes com o genótipo MM 20 indivíduos possuíam ambos os tipos (MM1+2)⁵⁷.

Critérios de diagnóstico para sCJD^{2,94}

Demência progressiva	Pelo menos 2: Mioclonias Distúrbio visual ou cerebeloso Atingimento piramidal/extrapiramidal Mutismo acinético
EEG típico e/ou proteína 14-3-3 positiva no LCR com curso clínico para morte < 2 anos	Ausência de evidência de um diagnóstico alternative

Tabela I – Critérios diagnóstico sCJD

O diagnóstico definitivo requiere os sintomas acima descritos em combinação com um ou mais dos achados neuropatológicos: Perda neuronal, gliose, degeneração espongiforme, ou placas positivas para PrPSc no tecido cerebral; PrPSc positivo após tratamento do tecido cerebral com proteinase que destrói a reactividade PrPC; transmissão da doença neurodegenerativa experimentalmente a animais; e demonstração de mutações do gene PRNP.

Diagnóstico

O exame neuropatológico de tecido cerebral é essencial para estabelecer o diagnóstico. No entanto existem alguns testes relevantes para suportar a suspeita clínica no diagnóstico.

De todos os exames de neuroimagem disponíveis a Ressonância Magnética (RMN) é a mais capaz de fornecer dados importantes para a elaboração do diagnóstico de CJD⁵⁹. Intensidade aumentada sinal T2 e FLAIR no putamen e na cabeça do núcleo caudado é o achado mais comum nas RMN dos doentes com CJD. Menos frequentemente detectam-se áreas de hipersinal T2 e FLAIR no globo pálido, tálamo, córtex cerebral e cerebelar, e matéria branca. Lesões laminares no córtex cerebral e no cerebelo podem ser detectadas.

As alterações observadas na RMN variam consoante o síndrome clínico e o subtipo molecular. Doentes com suspeita de sCJD com hipersinal em T2 no núcleo caudado e putamen têm maior probabilidade de desenvolver demência precocemente, uma sobrevida mais curta e codão 129 VV2, MV2, ou MM1 do que os doentes que não apresentam hipersinal nos gânglios basais. Hiperintensidade no tálamo ocorre mais frequentemente com os subtipos VV2 e MV2, e a presença de hipersinal difusamente distribuído no córtex cerebral também é mais comum nestes subtipos⁶⁰. Doentes com a variante talâmica MM2 podem apresentar um cérebro praticamente sem alterações na RMN ou apenas mostrar atrofia ou alteração da substância branca apenas num estágio tardio.

A RMN é superior à TAC na detecção de anomalias em doentes com sCJD⁵⁹. Normalmente a TAC é normal e tem como única utilidade excluir outros diagnósticos. A PET (Tomografia emissão de positrões), SPECT (Tomografia computadorizada emissão de fótons) e a espectroscopia com RMN têm sido descritas como tendo alguma utilidade na avaliação de doentes com sCJD^{61,62}. A título de exemplo na variante talâmica MM2 observa-se na PET um hipometabolismo do tálamo e na SPECT uma hipoperfusão. No entanto estes exames auxiliares de diagnóstico não estão suficientemente estudados na sCJD para comprovar a sua utilidade clínica⁵⁹.

O EEG providencia suporte mas não evidências definitivas para o diagnóstico de CJD. Existe um padrão característico de PSWC que é observado em 67 a 95% dos doentes com sCJD. Este padrão tem uma alta especificidade para o diagnóstico de sCJD (85%)⁶³. O mecanismo de PSWC é especulativo mas tem sido chamada a atenção para o

facto deste padrão na sCJD ser muito semelhante ao EEG dos recém-nascidos pré-termo⁶⁴. PSWC's são úteis na diferenciação de sCJD de outras doenças priónicas⁶⁴: ocorrem ocasionalmente em doentes com fCJD (mais frequentemente em doentes com mutação do codão 200); não ocorrem na vCJD, no kuru, na GSS nem na FFI.

Existem várias referências que sugerem que as proteínas anómalas no líquido céfalo-raquidiano (LCR) podem servir como marcadores da doença:

A Proteína 14-3-3 tem sido referenciada como teste de diagnóstico sensível e específico para sCJD. Um estudo através da técnica western blot modificada para a proteína 14-3-3 do LCR referiu um valor preditivo positivo de 95 e 93% respectivamente para doentes com sCJD definitivo e provável⁶⁵. Falsos positivos têm sido detectados em doentes com uma grande variedade de doenças neurológicas: encefalite por herpes simplex, encefalopatias por hipóxia, metástases cerebrais, síndrome paraneoplásico e encefalopatias metabólicas^{65,66}. Os falsos positivos são menos frequentes nas doenças neurodegenerativas. Satoh et al⁶⁶ estudou a expressão desta proteína em culturas celulares de tecido neuronal e não neuronal e encontrou a proteína em todos os tipos celulares o que sugere que esta proteína possa ser um marcador de morte celular cerebral mais do que sCJD⁶⁶. A heterogenicidade molecular da sCJD também afecta os resultados com a proteína 14-3-3. Estudos com doentes com sCJD demonstraram que a sensibilidade era maior nos subtipos clássicos MM1 e MV1 (entre 91 a 100%), e relativamente baixa na maior parte dos outros subtipos, especialmente MM2 e MV2 (57 a 68%)^{48,50}. Estes resultados sugerem que a proteína 14-3-3 do LCR pode representar uma ajuda importante no diagnóstico de subtipos clássicos da sCJD mas apresentar falsos negativos nos subtipos não clássicos.

Existem outros testes diagnósticos do LCR referidos em alguns estudos: proteína S100⁵¹; enolase específica neuronal⁶⁷ e proteína tau⁶⁸. Também está a ser desenvolvido um teste sanguíneo para diagnosticar a presença do prião através da sua amplificação⁶⁹. Actualmente a utilidade diagnóstica destes ainda não foi comprovada.

Os estudos laboratoriais de rotina são normais com a excepção da alteração ocasional da função hepática⁷⁰. O LCR não contém células e a glicose é normal, uma elevação das proteínas é detectado em 40% dos casos⁷¹.

Creutzfeldt-Jakob Iatrogénica

Estão descritos 267 casos de iCJD⁹³. Continuam a ser relatados alguns casos de iCJD devido ao longo período de incubação após a infecção por hormona de crescimento (GH) cadavérica ou enxertos durais realizados antes de 1980. A proporção de receptores de GH que adquiriram CJD varia entre 0.3 e 4.4% em diferentes países, e a aquisição por enxertos de dura varia entre 0.02 e 0.05% no Japão (onde a maior parte dos casos ocorreram)⁹³. O período de incubação pode chegar aos 30 anos. Em particular doentes com iCJD ligado à administração de GH e gonadotrofinas, assim como aos enxertos de dura-mater parecem ter uma maior propensão a manifestar um síndrome cerebeloso isolado no início da doença^{31,32,93}. Segundo Creange et al³⁹ existem evidências de aumento do risco de desenvolvimento de iCJD na transplantação hepática. Outros eventos estão fortemente relacionados com o desenvolvimento da iCJD: Além da administração de hormonas pituitárias de cadáver³¹; transplantes de enxertos durais; utilização de matéria dural em procedimentos de embolização radiográfica⁴⁰; transplante de córnea⁴¹; e o uso de instrumentos neurocirúrgicos contaminados⁴². Homozigotia no codão 129 do gene PRNP está presente na larga maioria dos casos⁹³.

Nova Variante da Doença de Creutzfeldt-Jakob

O aparecimento dos primeiros casos em 1996 da nova variante da CJD (vCJD) rapidamente chamaram a atenção mundial para a importância das doenças priónicas, particularmente devido à ligação que era feita com a encefalopatia espongiforme bovina (BSE)¹². Características peculiares desta doença permitiram um reconhecimento precoce de que esta forma de CJD era na verdade uma *nova variante*. A comunicação do primeiro caso de “sCJD” num doente de 16 anos apareceu em 1995¹³ e foi rapidamente seguida por 22 casos em 1996 reconhecidos como vCJD. Todos os casos documentados na fase inicial tiveram origem no Reino Unido excepto um de França^{12,14}.

Em Dezembro de 2008 havia registo de 203 casos de provável vCJD reportados por vários países^{2,15}. Em Março de 2010 estavam registados um total de 216 casos.

País	Nº de casos	País	Nº de casos
Grã-Bretanha	169	França	25
Espanha	5	Irlanda	4
Estados Unidos	3	Holanda	3
Itália	2	Portugal	2
Canadá	1	Japão	1
Arábia Saudita	1	TOTAL	216

Tabela II : Prevalência mundial de vCJD

Dois dos doentes com vCJD irlandeses e dos Estados Unidos (US) assim como os descritos no Canadá, Japão e um de Portugal terão sido infectados enquanto residiam no Reino Unido. No terceiro caso registado nos US a infecção terá ocorrido na Arábia Saudita. Os outros doentes, acredita-se que terão sido infectados a partir de produtos animais exportados da Grã-Bretanha. As semelhanças entre os casos relatados pelos diferentes países cimentava a suspeita que uma mesma estirpe do agente infeccioso estava na origem destes casos e consequentemente uma fonte de infecção comum.

Desconhece-se a verdadeira prevalência da vCJD no Reino Unido mas estudos do tecido linforreticular, incluindo amígdalas e apêndice, estimou a prevalência desta entre 120 a 237 por milhão de habitantes¹⁶, baseado na positividade de 3 amostras num total de 12.674 amostras estudadas. No entanto dois estudos vieram contrariar estes achados ao não encontrarem evidência de infecção por vCJD após análise de um total de 5000 amostras de amígdalas^{17,18}. Há evidências crescentes que suportam a tese de que vCJD representa a transmissão bovino-humano da BSE¹⁹.

Apesar da ligação entre vCJD e BSE o número de casos de vCJD continua baixo. Há quatro possíveis causas a considerar, nomeadamente os níveis baixos de PrPSc no leite e carne, os principais produtos bovinos consumidos; a baixa eficácia de transmissão a partir da via oral; a restrição da propagação devido à barreira inter-espécies; e factores de resistência do hospedeiro, como a homozigotia do codão 129.

Existem três casos declarados de vCJD associados a transfusões³⁷. Não existem no entanto dados epidemiológicos sólidos que suportem o aumento do risco de transmissão com uma história transfusão sanguínea³⁸.

Dos primeiros 14 casos detectados na Grã-Bretanha, 13 já tinham sido observados por um psiquiatra e tinham tido o diagnóstico de depressão²¹. No entanto

após a manifestação de sinais neurológicos a progressão da doença tornava-se muito mais rápida. Declínio mental, movimentos involuntários, imobilidade e mutismo eram sintomas comuns de doença avançada. A parésia do olhar vertical foi descrito em 50% dos doentes iniciais, um sinal incomum nas outras formas de CJD.

Todos os doentes vCJD são homozigóticos para a metionina no codão 129. É estimado que 40% da população inglesa tenha este genótipo².

Diagnóstico

Estudos do LCR são raramente úteis para o diagnóstico de vCJD.

A proteína 14-3-3 não é um marcador sensível para vCJD, é detectada em apenas metade dos doentes. Foi subsequentemente sugerido que a combinação da proteína 14-3-3 e a medição da proteína tau poderia ser útil nos doentes com vCJD, mas não há estudos conclusivos²².

RMN mostra hipersinal no tálamo pulvinar e dorsomedial. A FLAIR parece ser a mais sensível para observar este sinal.

O EEG não apresenta complexos periódicos, características da sCJD. O EEG apresenta-se anormal em 70% dos doentes, mas apenas com um padrão de ondas lentas.

A análise da presença de PrP extraído através de biopsia de amígdala parece ser um método sensível e específico para o diagnóstico de vCJD em contexto clínico apropriado. Num estudo em que se investigaram 20 doentes com suspeita de vCJD, o tecido amigdalino foi positivo para PrPSc em 8 dos doentes, que posteriormente se veio a confirmar serem os únicos dos 20 doentes que de facto tinham vCJD²³. Este teste parece relacionar-se fortemente com o diagnóstico de vCJD e não com outras doenças priónicas.

Neuropatologia

Há características neuropatológicas que distinguem vCJD da sCJD, sendo a mais proeminente a existência de placas com PrPSc distribuídas pelo cérebro e cerebelo e num grau menor nos gânglios basais e tálamo. As placas têm um centro eosinofílico com uma periferia descorada com alterações espongiiformes. Kuru e GSS têm placas semelhantes mas não idênticas.

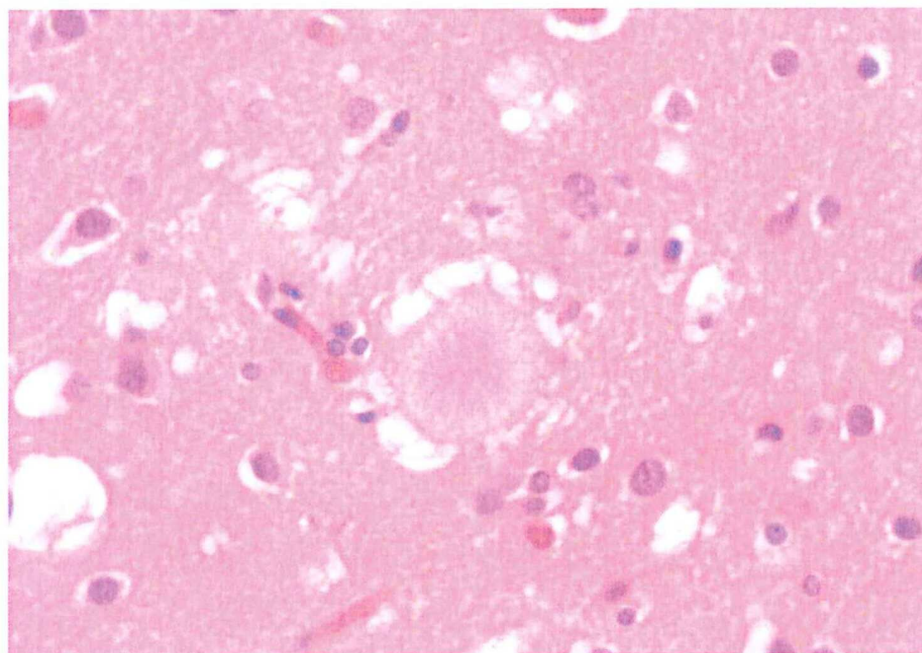


Fig 5 – O cérebro na vCJD contém placas *floridas* (centro) que são agregados fibrilares de PrPSc, rodeada por um halo de transformação espongiforme. Estas lesões encontram-se distribuídas pelo córtex cerebral e cerebeloso.

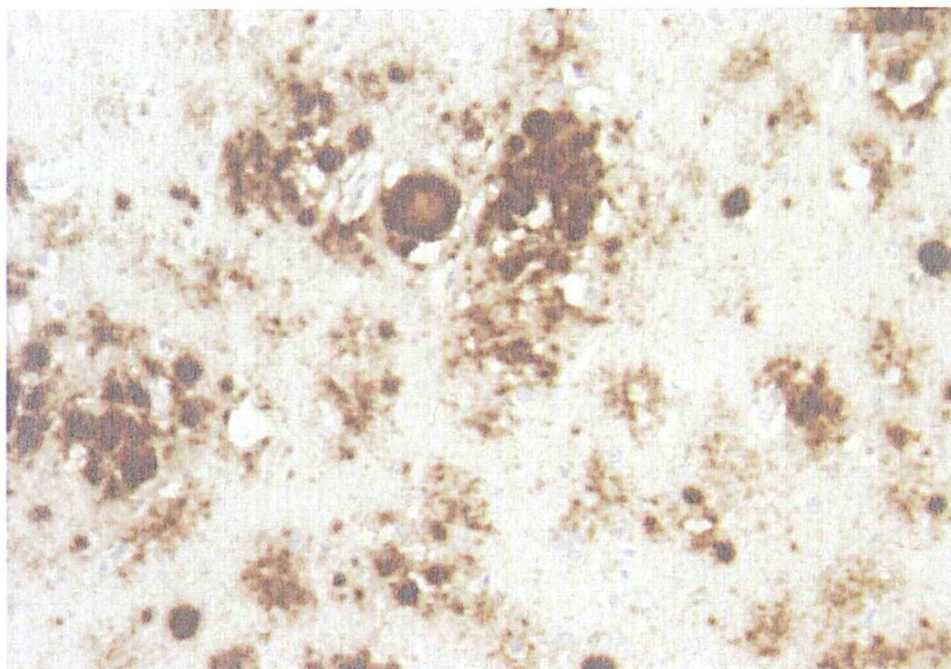


Fig 6 – Imunocitoquímica para detecção de PrP patológico. Mostra deposição muito abundante no córtex cerebral num doente afectado por vCJD.

Prognóstico e Tratamento

A duração média da doença para vCJD é maior do que na sCJD (14 meses). Não há tratamento efectivo para vCJD. Têm sido feitas experiências com polissulfato de pentosan intraventricular com resultados contraditórios^{24,25,26}.

Existem diferenças consideráveis entre sCJD e a vCJD, nomeadamente a idade, a evolução, a apresentação clínica e na neuropatologia. A vCJD atinge doentes consideravelmente mais jovens com idade média de 29 anos, ao contrário da sCJD: 65 anos; a vCJD tem uma evolução mais lenta e apresenta-se predominantemente com distúrbios sensoriais (disestesias, parestesias da face, mãos, pés, pernas ou hemicorpo) e sintomas psiquiátricos predominantes. Contrariamente à sCJD há um tropismo considerável da vCJD para os órgãos linfóides como as amígdalas³⁴ como foi atrás descrito.

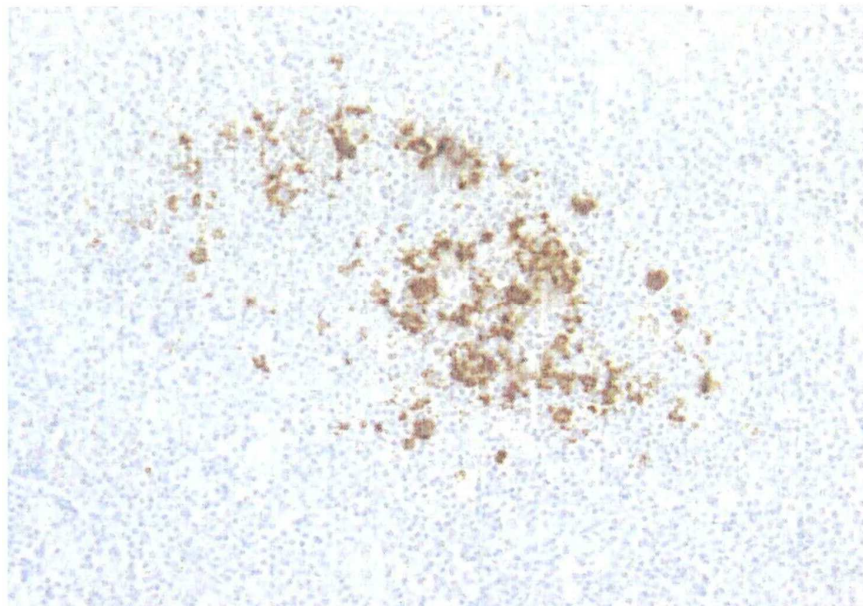


Fig 7 – Imunocitoquímica na pesquisa de PrPSc na vCJD no tecido amigdalino que mostra captação nas células foliculares dendríticas. Este achado parece ser específico para a vCJD e é detectada infectividade no tecido amigdalino e de outros tecidos linfóides em ensaios em rato. Anticorpo anti-PrP KG9.

Critérios de diagnóstico vCJD

I	A) Distúrbio neuropsiquiátrico progressivo
	B) Duração da doença > 6 meses
	C) Investigação complementar não sugere outro diagnóstico
	D) Sem história de exposição iatrogénica potencial
	E) Sem evidência de uma forma familiar de TSE
II	A) Aparecimento de sintomas psiquiátricos precocemente ^a
	B) Sintomas neurosensoriais persistentes ^b
	C) Ataxia
	D) Mioclonias ou Coreia ou Distonia
	E) Demência
III	A) EEG não mostra características de sCJD ^c nos estádios iniciais da doença
	B) Hipersinal pulvinar bilateral na RMN
IV	A) Biópsia amigdalina positiva ^d

^a Depressão, ansiedade, apatia, delírios

^b Algia ou/e disestesia

^c Aparência típica no EEG na sCJD consiste em complexos periódicos trifásicos, aproximadamente um por segundo. Isto pode ser observado eventualmente na fase terminal de vCJD

^d Biópsia amigdalina não é recomendada por rotina, nem em casos de suspeita de sCJD, mas sim quando as características clínicas sugerem vCJD e não existe o padrão típico na RMN

<u>Diagnóstico</u>	Definitivo	I A e confirmação neuropatológica de vCJD ^e
	Provável	I + II $\frac{3}{4}$ + IIIA + IIIB ou I + IV A
	Possível	I + II4/5 + IIIA

(Adaptado do National Creutzfeldt-Jakob disease Surveillance Diagnostic Criteria⁹⁴)

^e Alterações espongiiformes e extensa deposição de PrP com placas *floridas* no córtex cerebral e cerebelo.

Uma nova doença priónica

Uma nova doença priónica parece ter sido identificada e descrita em 2008 pelo National Prion Disease Pathology Surveillance Center. Esta difere das outras patologias já descritas pela sua sensibilidade à acção de proteases. Os 11 doentes descritos apresentavam uma média de 62 anos com demência acompanhada de marcada sintomatologia neuropsiquiátrica e declínio progressivo da actividade motora com ataxia e/ou parkinsonismo. A morte ocorreu cerca de 20 meses após o início da sintomatologia. Sete dos onze doentes tinham história familiar de demência, o que sugere a presença de uma componente genética. A CSF 14-3-3 foi negativa nos cinco doentes em que foi testada; a RMN revelou atrofia cortical homogénea e o EEG era normal ou mostrava uma lentificação difusa.

No exame histopatológico é descrita degenerescência espongiiforme no córtex cerebral, gânglios basais, e tálamo, sem alterações de relevo no tronco cerebral e no cerebelo⁵⁸.

Tratamento

Não existe cura nem tratamento efectivo actualmente identificado para as doenças priónicas, as quais são inexoravelmente fatais⁷². O tratamento disponível é apenas de suporte. Existem estudos que relatam estabilização ou alguma melhoria do estado clínico com o tratamento com amantadina⁷³, vidarabina⁷⁴, e metisoprinol⁷⁵, no entanto não foram confirmados.

Os tratamentos feitos com aciclovir, interferão, e anfotericina B não demonstraram ter qualquer benefício^{76,77,78}. O vermelho do Congo, as antraciclinas, glicerol, antibióticos de polieno, e quelação com penicilamina mostraram em modelos animais e culturas celulares atrasar a acumulação de PrPSc e o desenvolvimento da doença mas não foram ainda testadas em humanos^{79,80,81,82}.

O maleato de flupirtina é um analgésico de acção central, não opióide que tem demonstrado actividade citoprotectora in vitro em neurónios inoculados com um fragmento priónico⁸³. O mecanismo de neuroprotecção é desconhecido mas pode envolver a *up-regulation* da proteína anti-apoptótica bcl-2⁸³.

Num estudo europeu com grupo placebo e com flupirtina⁸⁴ o fármaco não demonstrou ter efeito relevante no aumento da sobrevida, contudo os doentes tratados tinham melhores classificações na parte cognitiva da *Alzheimer Disease Assessment Scale*, e *Mini Mental Status*, mas esta diferença não era estatisticamente significativa.

A clorpromazina e a quinacrina inibiram a formação de PrPSc num neuroblastoma cronicamente infectado com priões⁸⁵. Apesar de promissor os testes subsequentes não demonstraram benefício nos modelos animais e estudos em humanos não encontraram vantagem na sua utilização⁸⁶.

Futuros alvos terapêuticos

O iPrP13 é um péptido que consegue quebrar a conformação beta, demonstrou reduzir a resistência à protease da PrPSc e atrasar o início dos sintomas na transmissão experimental em ratos⁸⁷;

A depleção do PrPC endógeno em ratos com infecção priónica estabelecida reverteu a degeneração espongiiforme, preveniu a perda neuronal, e atrasou a progressão para a doença clinicamente manifesta⁸⁸;

Outro estudo descreveu um epítopo que é selectivamente exposto na conformação patológica (tyr-tyr-arg), o que promove a possibilidade de serem utilizados anticorpos como agentes terapêuticos⁸⁹;

Em modelos animais na Scrapie anticorpos monoclonais anti-PrP reduziram os níveis de PrPSc e a infectividade priónica⁹⁰;

Aptâmeros de DNA, RNA e péptidos têm potencialidades para o diagnóstico e terapia de doenças priónicas, mas ainda se encontram na fase de experimentação *in vitro*⁹¹;

Têm sido usados em modelos animais com sucesso adenovírus como vectores que expressam anticorpos com uma única cadeia do fragmento PrPc. Em ratos tratados com o vector e posteriormente infectados com inoculação de PrPSc conseguiu atrasar-se o processo de patogénese⁹².

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conceito de prião como partícula com capacidade infectante é relativamente recente. Até há poucos anos era impensável pensar numa proteína e considerá-la como eventual agente patogénico. Actualmente as doenças priónicas causam considerável morbilidade e têm uma taxa de mortalidade de 100% após a manifestação clínica da infecção. Todos os estudos que tentaram trazer um fármaco para debelar estas doenças apesar de bons resultados *in vitro* quando passaram para modelos animais e humanos tiveram resultados desanimadores. A imunoterapia parece actualmente ser a aposta mais promissora.

Estima-se que até 1 a 2 pessoas por 10.000 possa estar infectada na altura da morte. Além de aspectos importantes ao nível genético que outros factores se mostram preponderantes para que alguns indivíduos não desenvolvam a doença e outros a manifestem? É urgente continuar os estudos para esclarecer todos os mecanismos envolvidos na infecção pelas partículas priónicas, só assim será possível chegar a uma terapia alvo-dirigida para conseguir pelo atrasar o curso natural da doença ou melhorar a qualidade de vida destes doentes que apresentam um declínio rápido da função

cognitiva e física ficando completamente dependentes. A doença mais comum passível de ser confundida com CJD é a doença de Alzheimer, especialmente a familiar, com presença de mioclonias. Existem outros processos demenciais que necessitam de ser incluídos no diagnóstico diferencial por serem passíveis de algum tipo de tratamento (neuro-sífilis, vasculite isolada do SNC infecções fúngicas, sarcoidose, encefalite por HIV, lesões traumáticas e algumas alterações endócrinas como algumas doenças da tiróide como a tiroidite de Hashimoto). É essencial sensibilizar os profissionais de saúde para a existência destas doenças e da dificuldade que existe em diagnosticá-las tanto pela sua baixa frequência como pelo quadro insidioso e pouco específico com que frequentemente se apresentam.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prusiner, SB. Shattuck Lecture -- Neurodegenerative Diseases and Prions. *N Engl J Med* 2001; 344:1516.
2. WHO manual for surveillance of human transmissible spongiform encephalopathies. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2003
3. Ladogana, A, Puopolo, M, Croes, EA, et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology* 2005; 64:1586.
4. Ladogana, A, Puopolo, M, Pileggi, A, et al. High incidence of genetic human transmissible spongiform encephalopathies in Italy. *Neurology* 2005; 64:1592.
5. Collinge, J, Whitfield, J, McKintosh, E, et al. Kuru in the 21st century--an acquired human prion disease with very long incubation periods. *Lancet* 2006; 367:2068.
6. Hainfellner, JA, Liberski, PP, Guiryo, DC, et al. Pathology and immunocytochemistry of a kuru brain. *Brain Pathol* 1997; 7:547
7. Mead, S, Whitfield, J, Poulter, M, et al. A novel protective prion protein variant that colocalizes with kuru exposure. *N Engl J Med* 2009; 361:2056.
8. Arata, H, Takashima, H, Hirano, R, et al. Early clinical signs and imaging findings in Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome. *Neurology* 2006; 66:1672.
9. Krasnianski, A, Bartl, M, Sanchez Juan, PJ, et al. Fatal familial insomnia: Clinical features and early identification. *Ann Neurol* 2008; 63:658.
10. Plazzi, G, Schutz, Y, Cortelli, P, et al. Motor overactivity and loss of motor circadian rhythm in fatal familial insomnia: an actigraphic study. *Sleep* 1997; 20:739.
11. Lugaresi, E, Medori, R, Montagna, P, et al. Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei. *N Engl J Med* 1986; 315:997.
12. Will, RG, Ironside, JW, Zeidler, M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996; 347:921.
13. Britton, TC, al-Sarraj, S, Shaw, C, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a 16-year-old in the UK. *Lancet* 1995; 346:1155.
14. Chazot, G, Broussolle, E, Lapras, Cl, et al. New variant of Creutzfeldt-Jakob disease in a 26-year-old French man. *Lancet* 1996; 347:1181.
15. National Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit. Edinburgh, Scotland, www.cjd.ed.ac.uk/figures.htm

16. Hilton, DA, Ghani, AC, Conyers, L, et al. Accumulation of prion protein in tonsil and appendix: review of tissue samples. *BMJ* 2002; 325:633.
17. Ironside, JW, Hilton, DA, Ghani, A, et al. Retrospective study of prion-protein accumulation in tonsil and appendix tissues. *Lancet* 2000; 355:1693.
18. Frosh, A, Smith, LC, Jackson, CJ, et al. Analysis of 2000 consecutive UK tonsillectomy specimens for disease-related prion protein. *Lancet* 2004; 364:1260.
19. Collinge, J. Variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1999; 354:317.
20. Bencsik, A, Baron, T. Bovine Spongiform Encephalopathy Agent in a Prion Protein (PrP)ARR/ARR Genotype Sheep after Peripheral Challenge: Complete Immunohistochemical Analysis of Disease-Associated PrP and Transmission Studies to Ovine-Transgenic Mice. *J Infect Dis* 2007; 195:989.
21. Zeidler, M, Stewart, GE, Barraclough, CR, et al. New variant Creutzfeldt-Jakob disease: Neurological features and diagnostic tests. *Lancet* 1997; 350:903.
22. Goodall, CA, Head, MW, Everington, D, et al. Raised CSF phospho-tau concentrations in variant Creutzfeldt-Jakob disease: diagnostic and pathological implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:89.
23. Hill, AF, Butterworth, RJ, Joiner, S, et al. Investigation of variant Creutzfeldt-Jakob disease and other human prion diseases with tonsil biopsy samples. *Lancet* 1999; 353:183.
24. Todd, NV, Morrow, J, Doh-ura, K, et al. Cerebroventricular infusion of pentosan polysulphate in human variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Infect* 2005; 50:394.
25. Parry, A, Baker, I, Stacey, R, Wimalaratna, S. Long term survival in a patient with variant Creutzfeldt-Jakob disease treated with intraventricular pentosan polysulphate. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:733.
26. Whittle, IR, Knight, RS, Will, RG. Unsuccessful intraventricular pentosan polysulphate treatment of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neurochir (Wien)* 2006; 148:677.
27. Haywood, AM. Transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1997; 337:1821.
28. Rabinovici, GD, Wang, PN, Levin, J, et al. First symptom in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2006; 66:286.
29. Landolt, HP, Glatzel, M, Blattler, T, et al. Sleep-wake disturbances in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2006; 66:1418.
30. Rabinovici, GD, Wang, PN, Levin, J, et al. First symptom in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2006; 66:286.

31. Lewis, AM, Yu, M, DeArmond, SJ, et al. Human growth hormone-related iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease with abnormal imaging. *Arch Neurol* 2006; 63:288.
32. Noguchi-Shinohara, M, Hamaguchi, T, Kitamoto, T, et al. Clinical features and diagnosis of dura mater graft associated Creutzfeldt Jakob disease. *Neurology* 2007; 69:360.
33. Appleby, BS, Appleby, KK, Crain, BJ, et al. Characteristics of established and proposed sporadic Creutzfeldt-Jakob disease variants. *Arch Neurol* 2009; 66:208.
34. Glatzel, M, Giger, O, Seeger, H, Aguzzi, A. Variant Creutzfeldt-jakob disease: between lymphoid organs and brain. *Trends Microbiol* 2004; 12:51.
35. Wientjens, DP, Davanipour, Z, Hofman, A, et al. Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: A reanalysis of case-control studies. *Neurology* 1996; 46:1287.
36. Collins, S, Law, MG, Fletcher, A, et al. Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Lancet* 1999; 353:693.
37. Brown, P, Brandel, JP, Preese, M, Sato, T. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: the waning of an era. *Neurology* 2006; 67:389.
38. Ricketts, MN, Cashman, NR, Stratton, EE, ElSaadany, S. Is Creutzfeldt-Jakob disease transmitted in blood? *Emerg Infect Dis* 1997; 3:155.
39. Creange, A, Gray, F, Cesaro, P, et al. Creutzfeldt-Jakob disease after liver transplantation. *Ann Neurol* 1995; 38:269.
40. Defebvre, L, Destee, A, Caron, J, et al. Creutzfeldt-Jakob disease after an embolization of intercostal arteries with cadaveric dura mater suggesting a systemic transmission of the prion agent. *Neurology* 1997; 48:1470
41. Heckmann, JG, Lang, CJ, Petruch, F, et al. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease via a corneal transplant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63:388.
42. Johnson, RT, Gibbs, CJ Jr. Creutzfeldt-Jakob disease and related transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 1998; 339:1994.
43. Tarantola, A, Abiteboul, D, Rachline, A. Infection risks following accidental exposure to blood or body fluids in health care workers: a review of pathogens transmitted in published cases. *Am J Infect Control* 2006; 34:367.
44. Berger, JR, David, NJ. Creutzfeldt-Jakob disease in a physician: a review of the disorder in health care workers. *Neurology* 1993; 43:205.
45. Hillier, CE, Salmon, RL. Is there evidence for exogenous risk factors in the aetiology and spread of Creutzfeldt-Jakob disease?. *QJM* 2000; 93:617.

46. Blattler, T. Implications of prion diseases for neurosurgery. *Neurosurg Rev* 2002; 25:195.
47. Parchi, P, Giese, A, Capellari, S, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999; 46:224.
48. Collins, SJ, Sanchez-Juan, P, Masters, CL, et al. Determinants of diagnostic investigation sensitivities across the clinical spectrum of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2006; 129:2278.
49. Cooper, SA, Murray, KL, Heath, CA, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with cerebellar ataxia at onset in the UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:1273.
50. Krasnianski, A, Schulz-Schaeffer, WJ, Kallenberg, K, et al. Clinical findings and diagnostic tests in the MV2 subtype of sporadic CJD. *Brain* 2006; 129:2288.
51. Krasnianski, A, Meissner, B, Schulz-Schaeffer, W, et al. Clinical Features and Diagnosis of the MM2 Cortical Subtype of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *Arch Neurol* 2006; 63:876.
52. Parchi, P, Capellari, S, Chin, S, et al. A subtype of sporadic prion disease mimicking fatal familial insomnia. *Neurology* 1999; 52:1757.
53. Nozaki, I, Hamaguchi, T, Noguchi-Shinohara, M, et al. The MM2-cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with visual disturbance. *Neurology* 2006; 67:531.
54. Meissner, B, Westner, IM, Kallenberg, K, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: clinical and diagnostic characteristics of the rare VV1 type. *Neurology* 2005; 65:1544.
55. Schoch, G, Seeger, H, Bogousslavsky, J, et al. Analysis of Prion Strains by PrP(Sc) Profiling in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *PLoS Med* 2005; 3:e14.
56. Head, MW, Ironside, JW. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: discrete subtypes or a spectrum of disease?. *Brain* 2009; 132:2627.
57. Cali, I, Castellani, R, Alshekhlee, A, et al. Co-existence of scrapie prion protein types 1 and 2 in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: its effect on the phenotype and prion-type characteristics. *Brain* 2009; 132:2643.
58. Gambetti, P, Dong, Z, Yuan, J, et al. A novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease. *Ann Neurol* 2008; 63:697.
59. Macfarlane, RG, Wroe, SJ, Collinge, J, et al. Neuroimaging findings in human prion disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78:664.

60. Meissner, B, Kallenberg, K, Sanchez-Juan, P, et al. MRI lesion profiles in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2009; 72:1994.
61. Villemagne, VL, McLean, CA, Reardon, K, et al. 11C-PiB PET studies in typical sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:998.
62. Lodi, R, Parchi, P, Tonon, C, et al. Magnetic resonance diagnostic markers in clinically sporadic prion disease: a combined brain magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Brain* 2009; 132:2669.
63. Steinhoff, BJ, Racker, S, Herrendorf, G, et al. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1996; 53:162.
64. Steinhoff, BJ, Zerr, I, Glatting, M, et al. Diagnostic value of periodic complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2004; 56:702.
65. Zerr, I, Bodemer, M, Gefeller, O, et al. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1998; 43:32.
66. Satoh, J, Kurohara, K, Yukiatake, M, Kuroda, Y. The 14-3-3 protein detectable in the cerebrospinal fluid of patients with prion-unrelated neurological diseases is expressed constitutively in neurons and glial cells in culture. *Eur Neurol* 1999; 41:216.
67. Zerr, I, Bodemer, M, Otto, M, et al. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease by two-dimensional gel electrophoresis of cerebrospinal fluid. *Lancet* 1996; 348:846.
68. Otto, M, Wiltfang, J, Cepek, L, et al. Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2002; 58:192.
69. Pan, T, Sethi, J, Nelsen, C, et al. Detection of misfolded prion protein in blood with conformationally sensitive peptides. *Transfusion* 2007; 47:1418.
70. Tanaka, M, Iizuka, O, Yuasa, T. Hepatic dysfunction in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1992; 42:1249.
71. Zeidler, M, Green, A. Advances in diagnosing Creutzfeldt-Jakob disease with MRI and CSF 14-3-3 protein analysis. *Neurology* 2004; 63:410.
72. Stewart, LA, Rydzewska, LH, Keogh, GF, Knight, RS. Systematic review of therapeutic interventions in human prion disease. *Neurology* 2008; 70:1272.
73. Sanders, WL, Dunn, TL. Creutzfeldt-Jakob disease treated with amantidine. A report of two cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1973; 36:581.
74. Furlow, TW Jr, Whitley, RJ, Wilmes, FJ. Repeated suppression of Creutzfeldt-Jakob disease with vidarabine. *Lancet* 1982; 2:564.

75. Villa, G, Caltagirone, C, Macchi, G. Unusual clinical course in a case of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ital J Neurol Sci* 1982; 3:155.
76. David, AS, Grant, R, Ballantyne, JP. Unsuccessful treatment of Creutzfeldt-Jakob disease with acyclovir. *Lancet* 1984; 1:512.
77. Kovanen, J, Haltia, M, Cantell, K. Failure of interferon to modify Creutzfeldt-Jakob disease. *Br Med J* 1980; 280:902.
78. Masullo, C, Macchi, G, Xi, YG, Pocchiari, M. Failure to ameliorate Creutzfeldt-Jakob disease with amphotericin B therapy. *J Infect Dis* 1992; 165:784.
79. Adjou, KT, Demaimay, R, Deslys, JP, et al. MS-8209, a water-soluble amphotericin B derivative, affects both scrapie agent replication and PrPres accumulation in Syrian hamster scrapie. *J Gen Virol* 1999; 80:1079.
80. Beringue, V, Lasmezas, CI, Adjou, KT, et al. Inhibiting scrapie neuroinvasion by polyene antibiotic treatment of SCID mice. *J Gen Virol* 1999; 80:1873.
81. Caspi, S, Halimi, M, Yanai, A, et al. The anti-prion activity of Congo red. Putative mechanism. *J Biol Chem* 1998; 273:3484.
82. Sigurdsson, EM, Brown, DR, Alim, MA, et al. Copper chelation delays the onset of prion disease. *J Biol Chem* 2003; 278:46199.
83. Perovic, S, Schroder, HC, Pergande, G, et al. Effect of flupirtine on Bcl-2 and glutathione level in neuronal cells treated in vitro with the prion protein fragment (PrP106-126). *Exp Neurol* 1997; 147:518.
84. Otto, M, Cepek, L, Ratzka, P, et al. Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study. *Neurology* 2004; 62:714.
85. Korth, C, May, BC, Cohen, FE, Prusiner, SB. Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98:9836.
86. Haik, S, Brandel, JP, Salomon, D, et al. Compassionate use of quinacrine in Creutzfeldt-Jakob disease fails to show significant effects. *Neurology* 2004; 63:2413.
87. Soto, C, Kacsak, RJ, Saborio, GP, et al. Reversion of prion protein conformational changes by synthetic beta-sheet breaker peptides. *Lancet* 2000; 355:192.
88. Mallucci, G, Dickinson, A, Linehan, J, et al. Depleting neuronal PrP in prion infection prevents disease and reverses spongiosis. *Science* 2003; 302:871.
89. Paramithiotis, E, Pinard, M, Lawton, T, et al. A prion protein epitope selective for the pathologically misfolded conformation. *Nat Med* 2003; 9:893.

90. White, AR, Enever, P, Tayebi, M, et al. Monoclonal antibodies inhibit prion replication and delay the development of prion disease. *Nature* 2003; 422:80.
91. Gilch, S, Schatzl, HM. Aptamers against prion proteins and prions. *Cell Mol Life Sci* 2009; 66:2445.
92. Wuertzer, CA, Sullivan, MA, Qiu, X, Federoff, HJ. CNS delivery of vectored prion-specific single-chain antibodies delays disease onset. *Mol Ther* 2008; 16:481.
93. Brown P, Preece M, Brandel J, Sato T, McShane L, Zerr I,. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology* 2000; 55:1075-1081.
94. <http://www.cjd.ed.ac.uk/criteria.htm>
95. Brandner S, Isenman S, et al,. Normal host prion protein necessary for scrapie-induced neurotoxicity. *Nature* 1996; 379: 339-343

ABREVIATURAS

ACTH – Adrenocorticotrofina

BSE – Encefalopatia Espongiforme Bovina (Bovine Spongiform Encephalopathy)

EEG- Electroencefalograma

GH – Hormona de crescimento

LCR – Liquido cefalo-raquidiano

PET – Tomografia emissão de positrões

PrPc – Prião normal

PrPSc – Prião patológico

PSWC – Complexos periódicos

RMN – Ressonância Magnética

SNC – Sistema Nervoso Central

SPECT – Tomografia computadorizada emissão de fótons (Single photon emission computed tomography)

TAC – Tomografia Axial Computorizada

TSE –Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (Transmissible Spongiform Encephalopathies)

US –Estados Unidos da América (United States)

WHO –Organização Mundial de Saúde (World Health Organization)