

DESAFIOS EM DIAGNOSTICAR A SÍNDROME DE CREUTZFELDT-JAKOB

Geovanna Camargo Salazar¹

Izabella Gomes de Souza¹

Pedro Tomaz Esper¹

Verônica Alcântara Cardoso Duarte Oliveira¹

Vitória Maritzzi Costa Mendonça¹

Claudinei Sousa Lima²

Resumo

Creutzfeldt-Jakob (DCJ) é uma condição neurodegenerativa rapidamente progressiva, rara, transmissível, universalmente fatal, que pertence a uma família de doenças priônicas ou encefalopatias espongiformes. Por ser uma doença tão letal, o diagnóstico deve ser feito de forma imediata, pois sua morosidade pode causar sequelas de alta gravidade e evoluir a óbitos, devido a falta de tratamento existente. Porém, existe uma certa dificuldade em identificar tal patologia, devido sua raridade e sua semelhança com outras doenças neurodegenerativas. A metodologia utilizada para a elaboração do resumo expandido foi a busca de artigos nos sites PubMed, Cochrane e Lilacs, nos anos de 2016 a 2018. A partir disso, discutimos a eficácia de exames, como Eletrocefalograma, Ressonância Nuclear Magnética, a biópsia do Líquido Cefalorraquidiano e o exame experimental do uso da amplificação cíclica mal formada de proteína. Assim, conseguimos abordar fatores diferenciais para determinação da DCJ.

Palavras-chave: Síndrome de Creutzfeldt-Jacob. Diagnósticos de Creutzfeldt-Jacob. Doenças Priônicas

CHALLENGES IN DIAGNOSING CREUTZFELDT-JAKOB SYNDROME

Abstract

Creutzfeldt-Jakob (CJD) is a rapidly progressive, rare, transmissible, universally fatal neurodegenerative condition that belongs to a family of prion diseases or spongiform encephalopathies. Because it is such a lethal disease, the diagnosis should be made immediately, as its tardiness can cause high severity sequelae and evolve to deaths due to the lack of existing treatment. However, there is some difficulty in identifying this pathology, due to its rarity and its similarity with other neurodegenerative diseases. The methodology used for the elaboration of the expanded abstract was the search for articles in the PubMed, Cochrane and Lilacs sites, from 2016 to 2018. From this, we discussed the efficacy of exams such as Electroencephalogram, Magnetic Nuclear Resonance, Liquid biopsy Cerebrospinal fluid and the experimental examination of the use of the malformed cyclic amplification of protein. Thus, we were able to address differential factors for determining CJD.

Key words: Creutzfeldt-Jacob syndrome. Diagnoses of Creutzfeldt-Jacob. Diseases

1. Introdução

Creutzfeldt-Jakob (CJD) é uma condição neurodegenerativa rapidamente progressiva, rara, transmissível, universalmente fatal, que pertence a uma família de doenças priônicas ou encefalopatias espongiformes. Essa condição foi descrita pela primeira vez em 1920 por Hans Creutzfeldt, mais tarde descrita em 1921 e 1923 por Alfons Jakob.

Existem 4 tipos de CDJ: a Esporádica, que é a mais comum (85% dos casos), ocorre espontaneamente sem causa conhecida em pessoas de 55 a 75 anos de idade; a sobrevida média é de 4 a 8 meses com 90% de letalidade. Existe também a CDJ Genética ou Familiar, que é o segundo tipo mais comum (15% dos casos) devido a mutações autossômicas dominantes nos genes que

codificam a proteína priônica; pode ter histórico familiar e teste de mutação genética positiva. Já a CDJ Adquirida (menos de 1% dos casos) é comum em adultos jovens com média de 29 anos, causadas por transmissões iatrogênicas ou procedimentos cirúrgicos que expõem o cérebro aos príons. Existe também uma forma variante da CDJ que é causada pelo consumo de carne bovina infectada por Encefalopatia Espongiforme Bovina (BSE) – conhecida popularmente como “Vaca-Louca”-, sendo que a maioria dos casos aconteceram na França e no Reino Unido.

O agente infeccioso é o “prião” (uma proteína) que pode ser transmitido por contato direto com tecido contaminado (iatrogênico) ou por herança de uma mutação no gene da proteína priônica (familiar). A palavra "prion" deriva das palavras "proteica" e "infecciosa", em referência à forma anteriormente desconhecida de infecção devido ao enrolamento incorreto da proteína em 1982. Os príons foram nomeados e descobertos por Stanley Prusiner, que recebeu o Prêmio Nobel de 1997 em fisiologia por seu trabalho com príons.

Nesse sentido, o resumo expandido realizado tem o intuito de identificar os principais mecanismos de diagnóstico da Síndrome de Creutzfeldt-Jacob, que, até os dias atuais, ainda pouco se sabe a respeito das características fisiopatológicas que a determinam. A difícil identificação aliada aos tratamentos pouco eficazes é responsável por invariavelmente progredir o quadro para o óbito.

2. Metodologia

Para identificá-las, foi executada uma busca nos anos 2014 a 2018, sendo selecionados cinco artigos nas seguintes bases de dados: PUBMED, LILACS e CHOCHRANE.

Os critérios de inclusão dos estudos foram: artigos publicados nos idiomas português ou inglês, disponíveis gratuitamente com texto completo de qualis A e B. Artigos que trouxessem dados clínicos, epidemiológicos e histopatológicos sobre as síndromes priônicas, especificamente a de Creutzfeldt-Jacob em diferentes populações e artigos publicados e indexados nos referidos bancos de dados.

Os descritores da Ciência da Saúde identificados “Síndrome de Creutzfeldt-Jacob” and “Diagnósticos de Creutzfeldt-Jacob” and “Doenças Priônicas”.

3. Resultados e discussão

A CJD esporádica é a doença priônica mais comum que afeta os seres humanos e geralmente se manifesta como uma demência rapidamente progressiva, com ataxia e mioclonia levando à morte geralmente dentro de um ano, às vezes até mais rapidamente. Geralmente afeta indivíduos mais velhos com pico de idade entre 55 e 75 anos de idade, a mediana de idade é de 68

anos e a duração mediana da doença é de 4 a 5 meses. Inicialmente apresenta-se semelhante à demência, podendo desenvolver vertigem, cefaleia, fadiga e distúrbios do sono, mas progride muito rapidamente levando a problemas de memória, alterações comportamentais como agitação, irritabilidade, depressão, apatia e alterações de humor, alterações sensoriais como incoordenação e perda de visão. Conforme a doença avança, piora rapidamente a confusão, a desorientação, problemas com memória / pensamento / planejamento / julgamento tornam-se mais pronunciados e movimentos bruscos involuntários, mioclonia, rigidez muscular e espasmos musculares podem se desenvolver, o que se assemelha a doenças neurodegenerativas. Os pacientes perdem gradualmente a mobilidade, a fala e desenvolvem um estado de coma, segundo Sitamagari (2018).

Foram analisados cinco artigos de diferentes países, incluindo: Brasil, Índia, França e Reino Unido. Esses artigos relatam as dificuldades em diagnosticar doenças priônicas, em especial a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ). Nesse sentido, tais estudos demonstraram vários meios de identificar a DCJ. O artigo de Pinto (2017), em concordância com o de Zerr (2018) e com o de Zanusso (2016) afirma que um dos principais exames complementares seria o eletroencefalograma, o qual apresenta cerca de 65 a 85% de sensibilidade, porém, possui como lado negativo o fato de detectar outras doenças neurodegenerativas, que confundem o diagnóstico de DCJ, além de poder ser afetado pela idade do paciente.

Ademais, esse exame também demonstra complexos periódicos trifásicos em apenas estágios avançados da doença. Outro método de diagnóstico, segundo Sitamagari (2018), seria os biomarcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR), que revelam a existência das proteínas 14-3-3, tau total e enolase específica de neurônios, assim como a presença de glicose, proteína total, contagem de leucócitos e IgGoligoclonais. Contudo, esse exame apresenta baixa sensibilidade, sendo 25 a 60%, e esses marcadores podem ser encontrados em outras patologias, como Alzheimer, não sendo específico para a DCJ.

Existe também a ressonância nuclear magnética, a qual apresenta 94% de acurácia, sendo um teste mais sensível, 91%, e específico, 95%, do que os biomarcadores do LCR. A ressonância magnética com imagem DWI / FLAIR (Diffusion-weightedimaging/ Fluid-attenuatedinversionrecovery) tem uma sensibilidade de 98% e especificidade de 93%.

De acordo com Sitamagari (2018), O Centro Nacional de Vigilância de Patologia da Doença de Prion em abril de 2015 desenvolveu um novo teste de diagnóstico chamado Conversão Induzida por Quimerização em Tempo Real (RT-QuIC) de segunda geração, que é muito sensível e específico para a DCJ (sensibilidade >80%, especificidade de aproximadamente 98%). O RT-QuIC pode detectar proteínas priônicas patogênicas no LCR de pacientes doentes com alta precisão. O

RT-QuIC detecta diretamente a proteína priônica patogênica, enquanto os marcadores indiretos existentes de neurodegeneração rápida, como proteínas 14-3-3 e proteínas tau, não podem fazer isso.

Embora não tenha uma sensibilidade tão alta quanto a RM, muitas vezes é positiva em muitas formas de doença priônica genética (gPrD), algumas das quais geralmente não mostram os achados clássicos de ressonância magnética identificados na maioria dos casos esporádicos de DCJ. O RT-QuIC no CSF é mais específico que a proteína 14-3-3, NSE e t-tau. Estudos recentes mostraram que a técnica RT-QuIC é o teste diagnóstico mais sensível e específico que pode substituir a biópsia cerebral para o diagnóstico preciso da DCJ. Sendo assim, este deve ser o primeiro teste a ser feito na investigação de um paciente com suspeita de DCJ (SITAMMAGARI, 2018).

É possível alcançar o diagnóstico definitivo através do exame neuropatológico, em que há a necessidade de obtenção de tecido cerebral do paciente, através de biópsia ou autópsia, para detectar a histopatologia, a imunohistoquímica e até mesmo a aplicação de técnicas, como: Western blot, ELISA e PCR. Como o diagnóstico confirmatório da DCJ não altera o desfecho clínico do paciente, uma biópsia cerebral só é indicada quando há suspeita de uma condição reversível. Ademais, nem todas as áreas do cérebro são afetadas com a doença, portanto, os neurocirurgiões precisam buscar alvos que estão anormais em estudos de imagem. A cirurgia pode ser arriscada e nem sempre pode obter o tecido cerebral afetado.

Outrossim, é apresentado no artigo de Bourgard (2018), o objetivo de diferenciar o Variante DCJ (vDCJ) em heterozigotos dos aminoácidos valina/ metionina do Esporádico DCJ (sDCJ).

Com o propósito de se alcançar esse objetivo, foi realizado o ensaio que conseguiu comprovar a detecção específica de vDCJ LCR por meio da amplificação cíclica malformada de proteína (PMCA), e possibilitou confirmar os diferentes resultados entre a pacientes com vDCJ heterozigótica atípica de pacientes com sDCJ.

Tal ensaio foi tão sensível que trouxe o resultado positivo em diagnóstica de 97,6% dos pacientes heterozigotos com metionina / valina, sendo que apenas uma amostra de LCR de um caso provável de vDCJ mostrou um resultado negativo e após a decodificação pelos clínicos, foi testado novamente essa amostra, o que mostrou um resultado positivo.

Assim, esse ensaio foi tão relevante que alcançou o mérito de determinação do primeiro paciente heterozigoto definido descrito desde o início da epidemia de vDCJ no Reino Unido, em 1996.

Pode-se perceber com os artigos apresentados que EEG tem menor sensibilidade e especificidade na análise genética e das doenças príons adquiridos (incluído vDCJ comparada com sDCJ). Além disso, a Ressonância Nuclear Magnética (MRI) é o melhor por ser um exame com melhor sensibilidade e especificidade do que EEG e CSF. Ademais, o CSF é um exame complementar usado em conjunto com EEG e MRI e, portanto, a união deles e a apresentação clínica são um complexo multimodal de maior possibilidade e probabilidade do diagnóstico de DCJ.

Logo, faz-se importante o desenvolvimento de pesquisas que possam colaborar para elucidação desse agravo. A detecção rápida, aliada ao desenvolvimento de um tratamento específico, representará um avanço na melhora do prognóstico dessa doença.

Referências

BOUGARD, D., et al. Diagnosis of Methionine/Valine Variant Creutzfeldt-Jakob Disease by Protein Misfolding Cyclic Amplification. **Emerging Infectious Diseases**, v. 24, n. 7, p. 1364-1366, 2018.

PINTO, A. F. C., et al. Doença de Creutzfeldt-Jakob: casos notificados e confirmados no estado de minas gerais entre os anos de 2007 e 2016. **Revista Científica Fagoc Saúde**, v. 2, p. 35-42, 2017.

K. SITAMMAGARI, K; MASOOD, W. Creutzfeldt Jakob Disease. StatPearls Publishing, Treasure Island, 19 jun. 2018. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507860/#article-23799.s1>>. Acesso em: 25 set. 2018.

ZANUSSO, G., et al. Advanced tests for early and accurate diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. **Nature Reviews Neurology**, v. 12, n. 6, p. 325-415, 2016.

ZERR, I.; HERMANN, P. Diagnostic challenges in rapidly progressive dementia. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 18, n. 10, p. 761-772, 2018