

Informe Epidemiológico

Doença de Creutzfeldt-Jakob e outras doenças priônicas

Série Histórica 2010 – 2021

Nídia Pimenta Bassit^{ID}, Alessandra Lucchesi de Menezes Xavier Franco^{ID}, Maria Carla da Silva^{ID}

Divisão de Doenças de Transmissão Hídrica e Alimentar
Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac”
Coordenadoria de Controle de Doenças
Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo

DOI: <https://doi.org/10.57148/bepa.2022.v.19.37972>

VOL. 20 • Nº 220 • ANO 2023 • ISSN 1806-4272

Correspondência

E-mail: dvhidri@saude.sp.gov.br

Instituição: CVE | CCD/SES-SP

Endereço: Av. Dr. Arnaldo, 351 - 6º andar. CEP: 01246-000. São Paulo-SP, Brasil

A DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB

As doenças priônicas representam um grupo de enfermidades neurodegenerativas raras, invariavelmente fatais, que ocorrem tanto em seres humanos como em animais e podem ser transmissíveis ou hereditárias. São também chamadas encefalopatias espongiformes transmissíveis (EET) devido aos achados microscópicos no exame anatomopatológico, que incluem vacúolos no tecido cerebral.

No ser humano a mais comum delas é a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ),¹ que tem incidência de um caso a cada milhão de habitantes ao ano. Com baixa prevalência, caracteriza-se por demência rapidamente progressiva associada a outros sinais e sintomas, afetando com maior frequência pessoas entre 50 e 70 anos de idade e atingindo estágio grave em poucos meses. É sempre fatal e não há tratamento.²

A doença é conhecida há muito tempo, mas somente adquiriu importância em saúde pública devido ao surgimento da nova entidade relacionada ao consumo de carne contaminada com encefalite espongiforme bovina (EEB), denominada popularmente de “doença da vaca louca”, após a epidemia do gado, no Reino Unido, em meados da década de 1980. Surgiram em 1996 os primeiros casos humanos da forma alimentar, chamada variante da DCJ (vDCJ), com características clínico-patológicas e laboratoriais próprias, associada ao consumo de carne de gado portador de EEB.

A vDCJ, ao contrário da forma clássica, afetou predominantemente pessoas jovens, abaixo dos 30 anos de idade. Apresenta quadro atípico, sintomas iniciais psiquiátricos ou sensoriais proeminentes e anormalidades neurológicas tardias (cerca de seis meses a dois anos após os sintomas psiquiátricos) ([Quadro 1](#)).

Quadro 1. Características clínicas, epidemiológicas e neuropatológicas da DCJ e da vDCJ.

Doença	Modo de transmissão	Quadro clínico	Grupos afetados	Início dos sintomas/evolução	Alterações neuropatológicas	RMC EEG
DCJ	Esporádica - não determinada	Demência rapidamente progressiva Mioclonias Sinais piramidais/ extrapiramidais e cerebelares	Homens e mulheres (um caso/milhão pessoas/ano)	50-70 anos 1 ano (média 8 meses)	Placas de príon - vacúolos em massa cinzenta subcortical/ córtex cerebral e cerebelar	Hipersinal em caudado e putâmen (60%) Atividade Periódica (típico) (70%)
	Familiar - mutações nos genes da proteína					
	Iatrogênica – adquirida					
vDCJ	Adquirida - Carne contamina com príon	Sintomas iniciais psiquiátricos e sensoriais. Anormalidades neurológicas - 6 meses a 2 anos. Demência tardia	Homens e mulheres	menores de 30 anos 6 meses a 2 anos (média 13 meses)	Depósitos de placas de príon cercados por um halo de vacúolos espongiiformes Placas “floridas”	Hipersinal em Tálamos (sinal pulvinar)- 90% Típico - 0%
	EBB - Transusão de sangue					

Fonte: Adaptado de WHO (2003).³

Como recurso para a detecção dessa nova forma de transmissão, a Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs, a partir de 1998, vigilância sentinela global das doenças priônicas, com ênfase na DCJ, estabelecendo critérios padronizados para definição, classificação de casos e exames diagnósticos.² No estado de São Paulo (ESP) um estudo retrospectivo de casos de DCJ, baseado em internações hospitalares (AIH) e óbitos (Fundação Seade), delineou o perfil da doença entre 1990 e 2001. Assim, a vigilância sentinela foi iniciada em 2000, com a confecção da ficha de investigação e a integração com serviços de neurologia e referências laboratoriais.

Em 2005, a DCJ passou a constar da Lista Nacional de Doenças de Notificação Compulsória e foi incorporada ao Sistema de Informações de Agravos de Notificação (Sinan). Porém, sem uma ficha própria, o registro é realizado por meio do módulo de notificação individual/conclusão. No ESP, além da digitação, há outro formulário, mais completo, específico para a DCJ e doenças priônicas, com todas as informações complementares necessárias à investigação do caso, que é preenchido e enviado para a Divisão de Doenças de Transmissão Hídrica e Alimentar do Centro de Vigilância Epidemiológica “Prof. Alexandre Vranjac” (DDTHA/CVE).

CLASSIFICAÇÃO DOS CASOS DA DCJ

- **Caso possível**
 - o Demência rapidamente progressiva;
 - o duração dos sintomas menor que dois anos até o óbito; e
 - o pelo menos duas das seguintes características clínicas: mioclonias, distúrbio visual ou cerebelar, disfunção piramidal/extrapiramidal, mutismo acinético.
- **Caso provável** (na ausência de um diagnóstico alternativo)²
 - o Demência rapidamente progressiva;
 - o pelo menos duas das seguintes características clínicas: mioclonias, distúrbio visual ou cerebelar, disfunção piramidal/extrapiramidal, mutismo acinético; e
 - o eletroencefalograma (EEG) característico da doença e/ou ressonância magnética de crânio com alterações características e/ou líquido cefalorraquidiano positivo para a proteína 14-3-3 e duração clínica menor que dois anos até o óbito.²
- **Caso definido**
 - o Confirmação neuropatológica após o óbito e/ou
 - o confirmação de proteína do príon protease-resistente (imunocitoquímica) e/ou
 - o presença de mutação no gene da proteína do príon na DCJ familiar.²
- **Caso impreciso**
 - o Quando os critérios de possível, provável ou confirmada não estão preenchidos e não existe uma hipótese alternativa razoável, não sendo possível descartar o diagnóstico.²

CLASSIFICAÇÃO DOS CASOS DA VDCJ

A nova variante (vDCJ) também segue critérios próprios para classificação dos casos.

- **vDCJ possível**
 - o Quadro clínico com sintomas psiquiátricos precoces;
 - o disestesias dolorosas, ataxia, mioclonias, demência tardia;
 - o duração maior que seis meses; e
 - o nenhuma evidência de diagnósticos alternativos, exposição iatrogênica ou forma familiar.
- **vDCJ provável**
 - o As características anteriores acrescidas de aspectos eletroencefalográficos não típicos de DCJ; e
 - o RMC com hipersinal pulvinar e/ou biópsia de tonsilas com imuno-histoquímica demonstrando a presença da proteína priônica anormal (PrP).
- **vDCJ definida**
 - o Exame neuropatológico que evidencie, além das alterações espongiiformes, deposição de PrP com aspecto característico de “placas floridas” no cérebro e cerebelo.⁴

AGENTE ETIOLÓGICO – O PRÍON

O agente etiológico é um isômero anormal da glicoproteína conhecida como a proteína príon celular presente nos neurônios, que após sofrer mutação assume a forma patogênica chamada *proteinaceous infectious particles* (príon). Essas moléculas de proteína têm tropismo pelo tecido neural; e são altamente estáveis e resistentes ao congelamento, ressecamento, calor do cozimento normal, pasteurização e esterilização à temperatura e tempo usuais. Resistem às proteases gastrintestinais, ao baixo pH, à radiação ultravioleta, à energia ultrassônica, à radiação ionizante e à maioria dos desinfetantes.

Mesmo sem possuir DNA, multiplicam-se rapidamente devido à capacidade de interagir com as moléculas da proteína príon celular e de convertê-las em patogênicas, simplesmente alterando sua estrutura espacial.

MODO DE TRANSMISSÃO

Não há transmissão interpessoal, por contato sexual, saliva, fezes, urina ou outros fluidos corpóreos (exceto líquido). Contato clínico, social e investigações clínicas não invasivas, testes diagnósticos e intervenções envolvendo tecidos não infectantes com pacientes portadores de EET não representam risco para trabalhadores de saúde, parentes ou comunidade.¹

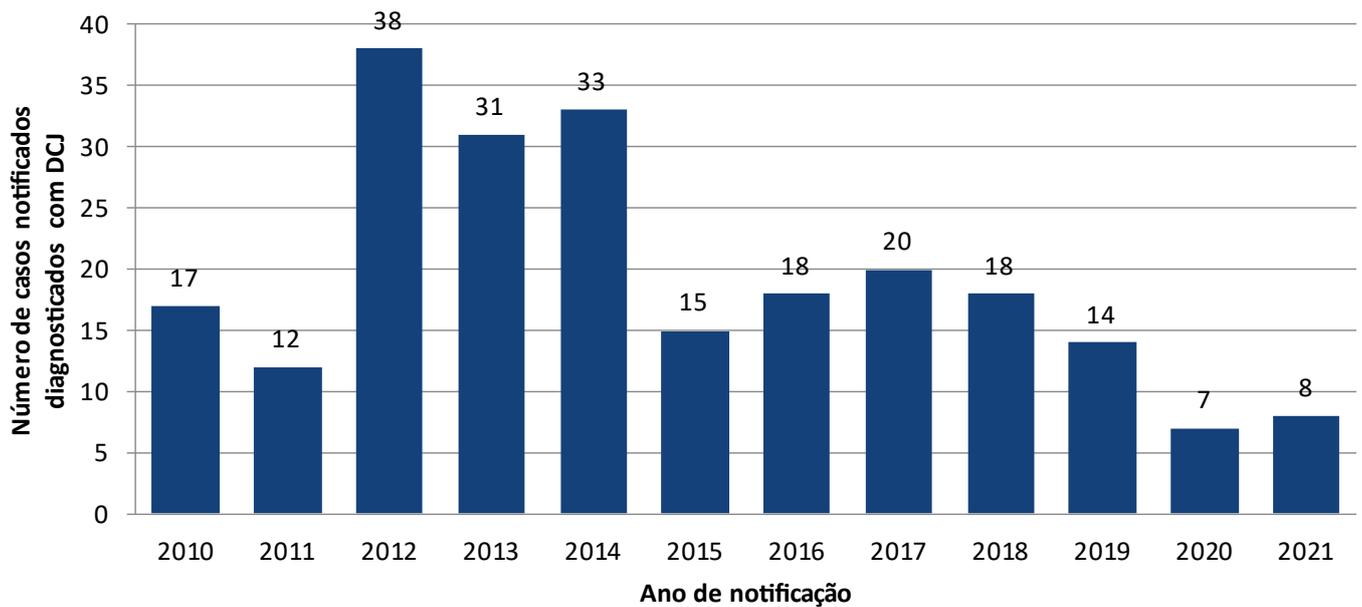
Na maioria dos doentes, a DCJ ocorre como uma moléstia eventual, de causa indeterminada, sem nenhum padrão de transmissão reconhecível (DCJ esporádica). Uma menor proporção de pacientes desenvolve DCJ decorrente de mutações hereditárias nos genes da proteína do príon (DCJ familiar). Os demais são de origem iatrogênica, associados à transmissão do agente através do uso de hormônios do crescimento, enxertos de dura-máter, instrumentos neurocirúrgicos ou transplante de córneas de doadores portadores do príon (DCJ iatrogênica). São considerados como infectantes: tecido cerebral, medula espinhal, olhos, linfonodos, amígdalas palatinas, dura-máter, glândula pineal, placenta, líquido, hipófise e adrenal.²

A vDCJ, por transmissão via alimentar, é chamada de forma adquirida.

SITUAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA

Quando analisados os anos de 2010 a 2021, nota-se a existência de 426 suspeitos notificados, dos quais 231 (52,4%) diagnosticados como portadores de doença priônica. A média no período avaliado foi de 19,7 por ano, sendo 2012 o ano com o maior número de casos suspeitos (38), seguido de 2014, com 33 notificações ([Gráfico 1](#)).

Gráfico 1. Casos notificados e diagnosticados com DCJ, ESP, 2010 a 2021.*



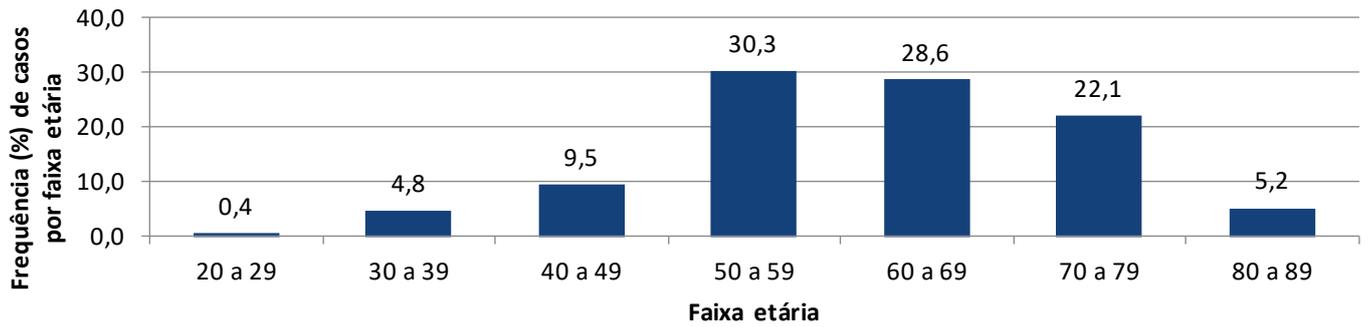
Fonte: Sinan/DDTHA/CVE/CCD/SES-SP. *Dados extraídos em 22 de julho de 2022.

Entre os confirmados, 19% foram classificados como DCJ possível, 72% provável e 8% definidos pelo exame neuropatológico do encéfalo ou pelo encontro de mutação no gene da proteína do príon celular na análise genética. No território paulista, a partir de 2018, as notificações vêm sendo concluídas como DCJ possível ou provável, pois não há mais referências técnicas estaduais para análise genética e neuropatológica. Para o melhor encerramento, faz-se necessário dispor dessas referências, pois, na sua indisponibilidade, não há como concluir o diagnóstico de doença de Creutzfeldt-Jakob definida ou familiar. Para os casos suspeitos de vDCJ ou que necessitem de análise mais detalhada, o material coletado pode ser encaminhado à referência nacional, o Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer (IEC), para realização dos exames neuropatológico e imuno-histoquímico.⁵

Nos 22 anos de existência da vigilância sentinela das doenças priônicas no ESP e 17 anos no Brasil, nunca foi identificado nenhum caso suspeito de vDCJ.

A mediana da idade dos doentes foi 61 anos, sendo a faixa etária com o maior volume de casos confirmados a de 50 a 59 anos ([Gráfico 2](#)).

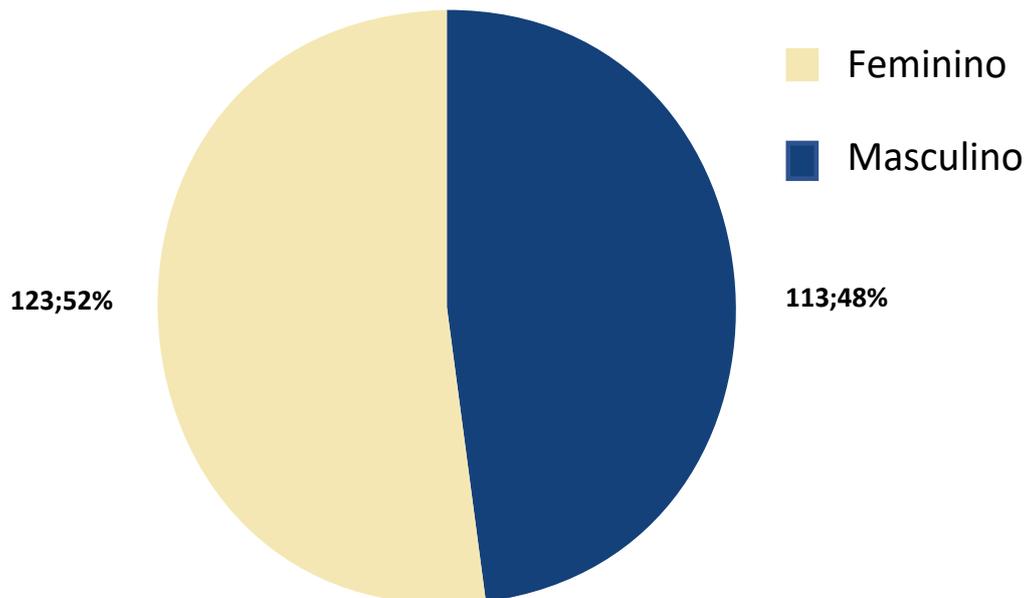
Gráfico 2. Frequência em percentual dos casos de DCJ segundo a faixa etária, ESP, 2010 a 2021.*



Fonte: Sinan/DDTHA/CVE/CCD/SES-SP. *Dados extraídos em 22 de julho de 2022.

Quanto ao sexo, 52% ocorreram no feminino (Gráfico 3).

Gráfico 3. Frequência em percentual dos casos de DCJ segundo o sexo, ESP, 2010 a 2021.*



Fonte: Sinan/DDTHA/CVE/CCD/SES-SP. *Dados extraídos em 22 de julho de 2022.

Segundo a OMS, a incidência de DCJ é de um caso por milhão de habitantes por ano, o que resultaria no ESP em aproximadamente 40 registros por ano.

Para o cálculo da incidência foram excluídos os casos que residiam fora do território paulista e utilizados os dados da população da Fundação Seade – Sistema Estadual de Análise de Dados para os anos 2010, 2015, 2020. As taxas verificadas no ESP, calculadas por ano, variaram de 0,16 a 0,87 casos por milhão de habitantes (Tabela 1). A taxa de incidência média encontrada (0,45) é muito aquém da descrita pela OMS e registrada na literatura, demonstrando que essas doenças possivelmente são subnotificadas.

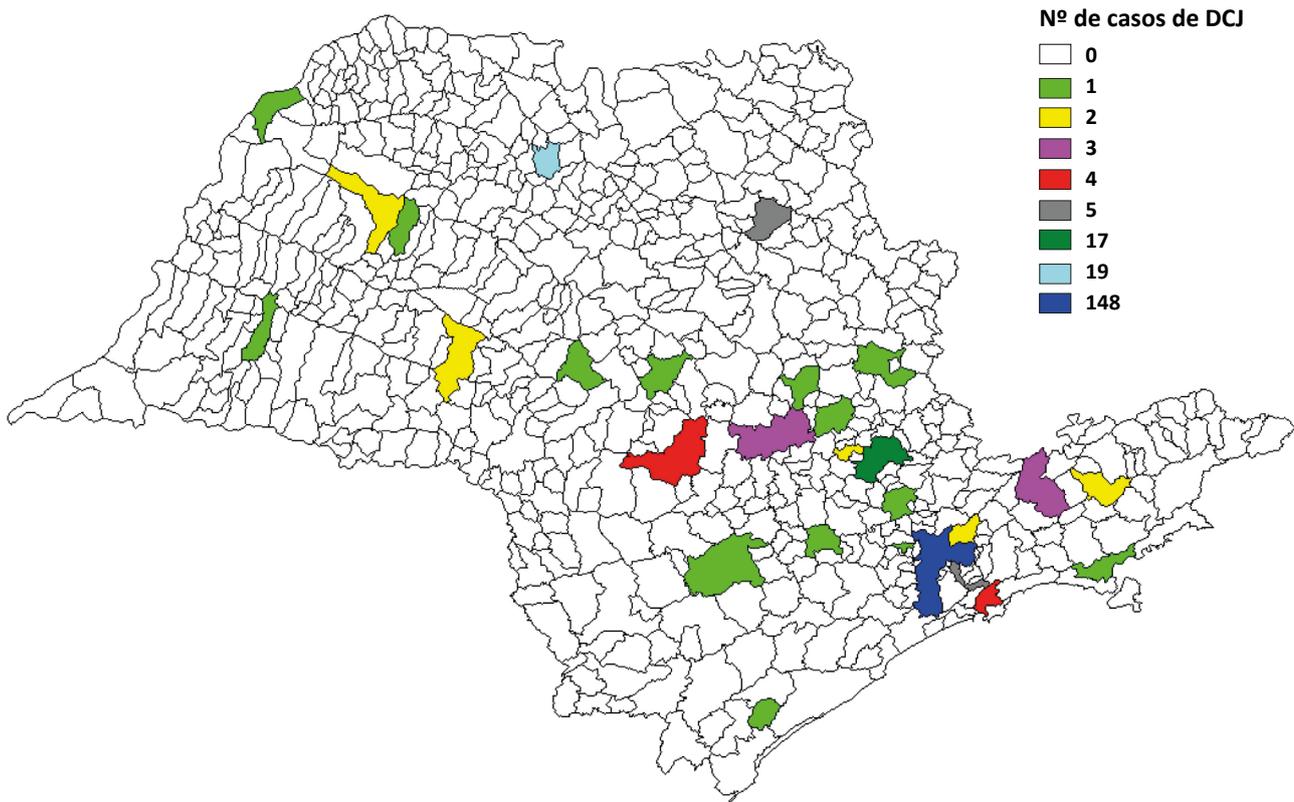
Tabela 1. Taxa de incidência de DCJ por 1 milhão de habitantes, ESP, 2010 a 2021.*

Ano	Nº de casos	Incidência/1.000.000 habitantes
2010	15	0,36
2011	14	0,34
2012	36	0,87
2013	32	0,77
2014	32	0,77
2015	14	0,32
2016	20	0,46
2017	20	0,46
2018	17	0,39
2019	13	0,3
2020	7	0,16
2021	9	0,2

Fonte: Sinan/DDTHA/CVE/CCD/SES-SP. *Dados extraídos em 22 de julho de 2022.

O ano de 2012 foi o com maior incidência (0,87/1.000.000 habitantes) e 2021, com menor (0,2/1.000.000 habitantes). Quando observada a distribuição de casos notificados no período de 2010 a 2021, o município de São Paulo foi o que apresentou o maior volume de ocorrências com diagnóstico confirmado para DCJ (148 registros) ([Figura 1](#)).

Figura 1. Distribuição Espacial do número de casos de DCJ por município, ESP, 2010 a 2021.*



Fonte: Sinan/DDTHA/CVE/CCD/SES-SP. *Dados extraídos em 22 de julho de 2022.

Através da análise genética realizada foi possível diagnosticar, além das formas familiares da DCJ, dois casos da doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) e um de insônia familiar fatal (IFF), também causadas por príon e hereditárias ([Tabela 2](#)).

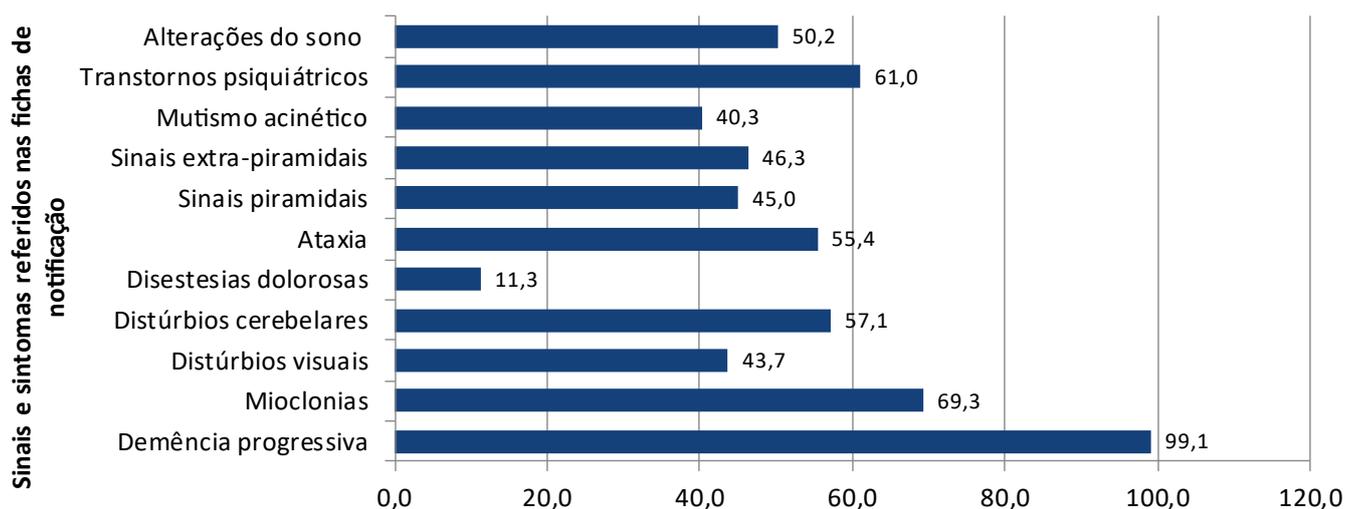
Tabela 2. Casos de doenças priônicas notificados segundo o diagnóstico final, ESP, 2010 a 2021.*

Diagnóstico final dos casos notificados como suspeitos para DCJ	Nº
DCJ DEFINIDA (NEUROPATOLÓGICO OU PRESENÇA DE MUTAÇÃO)	17
GSS	2
IFF	1
DCJ POSSÍVEL	46
DCJ PROVÁVEL	168
DESCARTADO (OUTRO DIAGNÓSTICO/QUADRO CLÍNICO NÃO CORRESPONDE À DEFINIÇÃO DE CASO)	29
DIAGNÓSTICO FINAL IGNORADO (NOTIFICAÇÃO IMPRECISA, INCOMPLETA OU EM BRANCO)	163
TOTAL DE NOTIFICAÇÕES	426

Fonte: Sinan/DDTHA/CVE/CCD/SES-SP. *Dados extraídos em 22 de julho de 2022.

Conforme a definição de caso, a duração dos sinais e sintomas até o óbito é menor que dois anos.² Nos casos notificados a sobrevivência da data de início dos sintomas até o óbito, variou de 16 dias a 192 meses. A média de tempo até o óbito foi de 16 meses. Dentre os casos notificados que foram diagnosticados com DCJ, afirma-se que o sintoma referido mais frequente foi a demência progressiva, sendo presente em 99,1% dos casos, seguida por transtornos psiquiátricos (61%) e distúrbios cerebelares (43,7%) (Gráfico 4).

Gráfico 4. Frequência em percentual da ocorrência dos sinais e sintomas nos casos diagnosticados como DCJ, ESP, 2010 a 2021.*



Fonte: Sinan/DDTHA/CVE/CCD/SES-SP. *Dados extraídos em 22 de julho de 2022.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde. Guia de vigilância em saúde. 5. ed. Brasília; 2021. 1.126p.
 2. Eduardo MBP, Katsuya EM, Bassit NP. Vigilância da doença de Creutzfeldt-Jakob e outras doenças priônicas: normas e instruções. São Paulo: SES/SP; 2008.10 p. (Série DDTHA. Normas e Manuais Técnicos).
 3. World Health Organization. WHO manual for surveillance of human transmissible spongiform encephalopathies, including variant Creutzfeldt-Jakob disease. Geneva: WHO; 2003.
 4. World Health Organization. WHO Manual for strengthening diagnosis and surveillance of Creutzfeldt-Jakob Disease. Geneva: WHO; 1998.
 5. Ministério da Saúde (BR). Nota Informativa nº 19/2018-CGLAB/DEVIT//SVS/MS. Orienta sobre o fluxo de notificação de casos suspeitos de botulismo, solicitação e liberação de Soro Antibotulínico (SAB); sobre a tomada de decisão conjunta quanto a sua administração. Informa sobre o estoque de SAB nos estados e sobre a reposição dos frascos-ampola utilizados. Brasília; 2018.
-

Publicação Maio de 2023

Acesso aberto



Como citar

Bassit NP, Franco ALMX, Silva MC. Doença de Creutzfeldt-Jakob e outras doenças priônicas. Bepa [Internet]. 1 de março de 2023 ;20(220):1-11. Disponível em: <https://periodicos.saude.sp.gov.br/BEPA182/article/view/37972>

